

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie

Sylwia Małgorzata Ornowska

**Zależność pomiędzy obrazem klinicznym
a zmianami w mikrokrażeniu
w przebiegu Mieszanej choroby tkanki łącznej**

*Relationship between clinical picture
and microvascular changes
in Mixed connective tissue disease*

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor: dr hab. n. med. Marzena Olesińska, prof. NIGRiR
Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, NIGRiR

Warszawa, 2025

Podziękowania

*Pragnę szczególnie podziękować Mojemu Promotorowi
Pani dr hab. n. med. Marzenie Olesińskiej, prof. NIGRiR
za poświęcony mi czas, cenne uwagi i patronat nad pracą,
a także za okazane mi zaufanie oraz wszelką życzliwość.*

*Serdecznie dziękuję Koleżankom i Kolegom
z Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej
za przyjazną atmosferę, okazaną mi pomoc i wsparcie.*

*Słowa podziękowania kieruję ponadto do mojej Rodziny i Bliskich
za nieustanną wiarę we mnie oraz wsparcie
w realizacji niniejszej rozprawy.*

Spis treści

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską	5
2. Wykaz stosowanych skrótów	6
3. Wstęp.....	8
3.1. Mieszana choroba tkanki łącznej.....	8
3.1.1. Definicja	8
3.1.2. Etiologia i patogeneza	8
3.1.3. Dane epidemiologiczne	9
3.1.4. Obraz kliniczny MCTD.....	9
3.1.5. Kryteria klasyfikacyjne MCTD.....	10
3.1.6. Możliwości leczenia MCTD	12
3.1.7. Rokowanie.....	12
3.2. Badanie kapilaroskopowe.....	12
3.2.1. Definicja	12
3.2.2. Obraz zmian w mikrokrażeniu w twardzinie układowej.....	13
3.2.3. Znaczenie rokownicze zmian w mikrokrażeniu.....	13
3.2.4. Obraz kapilaroskopowy w układowych chorobach tkanki łącznej	13
4. Założenia i cel pracy.....	15
5. Materiał i metody	16
5.1. Prace oryginalne (Nr 1, Nr 2)	16
5.2. Seria przypadków (Nr 3)	18
5.3. Analiza statystyczna	19
5.4. Zagadnienia etyczne	20
6. Opis uzyskanych wyników.....	21
6.1. Charakterystyka obrazu klinicznego MCTD badanych chorych.....	21
6.2. Charakterystyka zmian w mikrokrażeniu u badanych chorych na MCTD.....	23

6.3. Ocena zależności pomiędzy obrazem klinicznym MCTD a zmianami w mikrokrażeniu.....	24
6.3.1. Sklerodaktylia.....	24
6.3.2. Tętnicze nadciśnienie płucne	24
6.3.3. Inne.....	24
7. Omówienie wyników	25
8. Wnioski	29
9. Streszczenie w języku polskim.....	30
10. Streszczenie w języku angielskim.....	33
11. Cykl opublikowanych prac stanowiących rozprawę doktorską	35
11.1. Relationship between type of skin lesions and naifold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease.	35
11.2. Naifold capillaroscopy in mixed connective tissue disease patients.....	43
11.3. Microvascular damage – a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease?.....	50
12. Oświadczenia współautorów	56
13. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	67
14. Piśmiennictwo	69
15. Spis tabel	77
16. Spis rycin.....	77

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Niniejsza rozprawa doktorska została opracowana na podstawie cyklu trzech publikacji, na który składają się dwie prace oryginalne (Nr 1 i Nr 2) i jedna seria przypadków (Nr 3):

Numer publikacji	DANE PUBLIKACJI	IF	MNiSW
1.	Felis – Giemza A, Ornowska S, Haładyj E, et al. Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease. Clin Rheumatol. 2022;41(1):281-288. doi:10.1007/s10067-021-05717-4.	3,4	70
2.	Ornowska S, Wudarski M, Dziewięcka E, et al. Nailfold capillaroscopy in mixed connective tissue disease patients. Clin Rheumatol. 2024;43(5):1703-1709. doi:10.1007/s10067-024-06879-7.	3,4	70
3.	Ornowska S, Chojnowski M, Felis – Giemza A, et al. Microvascular damage – a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease? Reumatologia. 2021;59(2):115-120. doi :10.5114/reum.2021.105457.	0	70
RAZEM		6,8	210

2. Wykaz stosowanych skrótów

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (<i>American College of Rheumatology</i>)
DM	Zapalenie skórno – mięśniowe (<i>Dermatomyositis</i>)
DM – like	Zmiany skórne typowe dla zapalenia skórno – mięśniowego
DMARDs	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease – modifying antirheumatic drugs</i>)
EULAR	Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (<i>European League Against Rheumatism</i>)
ILD	Choroba śródmiąższowa płuc (<i>Interstitial lung disease</i>)
MCTD	Mieszana choroba tkanki łącznej (<i>Mixed connective tissue disease</i>)
NFC	Badanie kapilaroskopowe (<i>Nailfold capillaroscopy</i>)
NIGRiR	Narodowy Instytut Geriatrii Reumatologii i Rehabilitacji (<i>National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation</i>)
PAH	Tętnicze nadciśnienie płucne (<i>Pulmonary arterial hypertension</i>)
PM	Zapalenie wielomięśniowe (<i>Polymyositis</i>)
RA	Reumatoidalne zapalenie stawów (<i>Rheumatoid arthritis</i>)
RP	Objaw Raynauda (<i>Raynaud's phenomenon</i>)
SD pattern	Mikroangiopatia typowa dla twardziny układowej (<i>Scleroderma pattern</i>)
SD-like pattern	Mikroangiopatia typowa dla chorób ze spektrum twardziny układowej (<i>Scleroderma – like pattern</i>)
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy (<i>Systemic lupus erythematosus</i>)
SLEDAI	Skala aktywności toczenia rumieniowatego układowego (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>)

SLE – like	Zmiany skórne toczniopodobne
SLICC/ACR DI	Skala uszkodzenia w toczniu rumieniowatym układowym (<i>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>)
SSc	Twardzina układowa (<i>Systemic sclerosis</i>)
SSc – like	Zmiany skórne twardzinopodobne

3. Wstęp

3.1. Mieszana choroba tkanki łącznej

3.1.1. Definicja

Mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą układową o zróżnicowanym obrazie klinicznym. Charakteryzuje się nakładaniem objawów Tocznia rumieniowatego układowego (SLE), Twardziny układowej (SSc), Zapalenia skórno – mięśniowego i wielomięśniowego (DM/PM) oraz Reumatoidalnego zapalenia stawów (RA). Typowe jest występowanie przeciwciał przeciwko U1-RNP w wysokich mianach [1-2]. Historia MCTD sięga ponad 50 lat, kiedy w 1972 roku po raz pierwszy została zaprezentowana przez Sharpa [3]. Od tego czasu toczą się dyskusje czy jest odrębną jednostką chorobową czy zespołem nakładania lub wczesną fazą choroby składającej się na jej obraz kliniczny. W literaturze przeważają dowody naukowe popierające jej odrębność i specyficzność [4-5].

3.1.2. Etiologia i patogeneza

Przyczyna choroby nie jest w pełni poznana. Pod uwagę brane są czynniki genetyczne i środowiskowe wpływające na jej wystąpienie u osób predysponowanych. Opisywano przypadki MCTD po narażeniu na działanie m.in. chlorku winylu [6]. Za podłożem genetycznym może przemawiać zwiększona częstość występowania HLA-DR4 u chorych na MCTD. Podkreślany jest również istotny udział przeciwciał anty-U1-RNP w patogenezie choroby [2].

Uszkodzenie małych naczyń odgrywa ważną rolę w patogenezie Twardziny układowej i prawdopodobnie również MCTD. Komórki progenitorowe śródbłónka ulegają upośledzeniu, a ich funkcje zostają zaburzone. Aktywacja śródbłónka, a następnie płytek krwi, prowadzą do uwalniania czynników zaburzających lokalny przepływ krwi. Dochodzi do zwłóknienia błony wewnętrznej i powstawania miejscowej zakrzepicy. Stopniowo zwęża się światło naczyń, co uniemożliwia prawidłowy przepływ krwi i powoduje przewlekłe niedotlenienie tkanek [7-10]. Sugeruje się, że przeciwciała anty-U1-RNP mogą m.in. przyczyniać się do rozwoju waskulopatii. Jeden z proponowanych mechanizmów wskazuje na bezpośrednie ich wiązanie z komórkami śródbłónka. Mechanizm ten może prowadzić do rozwoju fenotypu choroby obejmującego zajęcie naczyń, takie jak objaw Raynauda (RP), stwardnienie skóry i nadciśnienie płucne (PAH) [11].

3.1.3. Dane epidemiologiczne

Mieszana choroba tkanki łącznej jest chorobą rzadką, a dokładna częstość jej występowania nie jest znana. Niektóre źródła podają, że występuje z częstością 3,8/100000 [12]. Kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni. Szacunkowy stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn waha się w różnych doniesieniach od około 3:1 do nawet 9:1. Początek choroby przypada na 3 – 4 dekadę życia [2, 12]. U około 7 – 23% przypadków może rozpoczynać się w wieku dziecięcym [13]. Szacuje się, że MCTD występuje około 4 – krotnie rzadziej niż SLE [2].

3.1.4. Obraz kliniczny MCTD

Obraz kliniczny i przebieg choroby jest zróżnicowany u poszczególnych pacjentów. Często zmienia się w trakcie trwania choroby – stwierdzane są objawy z różnych układów i narządów [14]. U prawie wszystkich chorych obserwuje się objaw Raynauda, co może poprzedzać wystąpienie symptomów choroby nawet o kilka lat [3-4, 15]. Z czasem dołączają się artralgia lub zapalenie stawów, obrzęk rąk (tzw. *puffy fingers*), zapalenie mięśni, zaburzenia motoryki przełyku. Powszechne jest występowanie zmian skórnych charakterystycznych dla jednostek chorobowych wchodzących w skład MCTD [4, 14-16]. Do objawów skórnych toczniopodobnych (*SLE – like*) zaliczamy m.in. rumień w kształcie motyla na twarzy, nadwrażliwość na promieniowanie UV, łysienie, a także *livedo reticularis*, stwierdzane również w innych jednostkach chorobowych. Wśród objawów skórnych twardzinopodobnych (*SSc – like*) wyróżniamy sklerodaktylię, teleangiektazje, ale także wapnicę skóry i tkanki podskórnej. Rzadziej występują objawy patognomoniczne dla zapalenia skórno – mięśniowego (*DM – like*), takie jak rumień heliotropowy, obrzęk powiek i nosa, ręce mechanika, objaw Gottrona [4, 14, 16].

Zajęcie płuc w MCTD występuje często, u około 75% pacjentów, przy czym najczęstszymi postaciami są śródmiąższowa choroba płuc (ILD) i tętnicze nadciśnienie płucne. Zajęcie układu oddechowego wiąże się z gorszym rokowaniem i wysoką śmiertelnością [17]. Rzadziej stwierdzane jest zapalenie błon surowiczych czy zajęcie nerek [16].

W przebiegu choroby obserwujemy zaburzenia hematologiczne. Często występuje leukopenia oraz niedokrwistość, rzadziej trombocytopenia [4, 16]. W ponad 30% przypadków współistnieje zespół Sjögrena, który znacząco wpływa na jakość życia pacjentów z MCTD [18].

Objawy z układu nerwowego występują stosunkowo rzadko u chorych na MCTD. Neuropatia nerwu trójdzielnego jest najczęstszym powikłaniem neurologicznym, obecnym u ok. 10 – 12% chorych. Może poprzedzać wystąpienie innych objawów choroby [19]. U niektórych pacjentów może rozwinąć się aseptyczne zapalenie opon mózgowo – rdzeniowych [20]. Powikłania te, wraz z tętniczym nadciśnieniem płucnym, zostały włączone do opublikowanych w 2019 roku kryteriów klasyfikacyjnych dla MCTD wg Tanaki, jako charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej [21].

3.1.5. Kryteria klasyfikacyjne MCTD

Zmienny obraz kliniczny, a jednocześnie rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej skutkują brakiem jednolitych kryteriów klasyfikacyjnych dla MCTD. Dotychczas opublikowano 5 propozycji różnych kryteriów klasyfikacyjnych, najnowsze w 2019 roku [21-25]. Wszystkie wymagają obecności przeciwciał anti-U1-RNP do ustalenia rozpoznania. Kryteria Sharpa składają się z 5 dużych oraz 11 małych kryteriów, dodatkowo stawiają warunek nieobecności przeciwciał anti-Sm. Do ustalenia rozpoznania za pomocą kryteriów według Alarçon– Segovia i Villareal prócz kryterium serologicznego należy spełnić co najmniej 3 z 6 kryteriów klinicznych (Tabela 1) [26]. Podobne do nich są kryteria według Kahna, zawierają jednak 4 kryteria kliniczne [25]. W przypadku kryteriów diagnostycznych według Kasukawy (Tabela 2) oraz według Tanaki oprócz obecności typowych przeciwciał wyróżniono objawy wspólne oraz wydzielono objawy typowe jednostek chorobowych wchodzących w skład MCTD, takich jak SSc, SLE oraz DM/PM [21, 26]. *Tanaka i wsp.* zaproponowali dodatkowo wydzielenie grupy charakterystycznych dla MCTD powikłań narządowych, takich jak PAH, neuropatia nerwu trójdzielnego oraz aseptyczne zapalenie opon mózgowo – rdzeniowych. Nowe kryteria charakteryzują się czułością na poziomie 90,6% oraz swoistością na poziomie 98,4%, co przewyższa dokładność poprzednich kryteriów [21]. Dotychczas najszerzej stosowane były kryteria wg Alarçon – Segovia i Villareal oraz według Kasukawy [26, 28]. Niespecyficzne objawy początkowe, rozwój objawów w trakcie trwania choroby oraz zmienne występowanie objawów u różnych pacjentów mogą prowadzić do opóźnień w rozpoznaniu MCTD [1].

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne MCTD wg Alarçon – Segovii i Villareal.

Kryterium serologiczne	Kryteria kliniczne
Obecność przeciwciał anty-U1-RNP w mianie $\geq 1:1600$	a) obrzęk rąk
	b) zapalenie stawów
	c) zapalenie mięśni
	d) objaw Raynauda
	e) sklerodaktylia
Rozpoznanie MCTD: spełnione kryterium serologiczne oraz ≥ 3 kryteria kliniczne (współistnienie obrzęku rąk, objawu Raynauda i sklerodaktylii wymaga dodatkowo spełnienia kryterium 2b lub 2c)	

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne MCTD wg Kasukawy.

I. Objawy wspólne		● objaw Raynauda ● obrzęk palców lub rąk
II. Obecność anty-U1-RNP		
III. Objawy „mieszane”	A. Objawy podobne do SLE	● zapalenie stawów ● rumień na twarzy ● zapalenie błon surowiczych ● limfadenopatia ● leukopenia lub trombocytopenia
	B. Objawy podobne do SSc	● zajęcie płuc (włóknienie płuc, zmiany restrykcyjne lub zmniejszona zdolność dyfuzyjna) ● sklerodaktylia ● zajęcie przełyku (zaburzenia motoryki lub poszerzenie)
	C. Objawy podobne do PM	● osłabienie siły mięśniowej ● wzrost stężenia – enzymów „mięśniowych” ● zapis typu miogennego w EMG
Rozpoznanie MCTD: obecny ≥ 1 objaw wspólny (I) i obecność anty-U1-RNP (II) oraz obecność ≥ 1 objawu z każdej grupy (A, B, C) z objawów „mieszanych”		

3.1.6. Możliwości leczenia MCTD

W przypadku Mieszanej choroby tkanki łącznej brak jest ustalonych wytycznych dotyczących leczenia. Wybór terapii zależy od obrazu klinicznego choroby, opiera się na doświadczeniu zdobytym w leczeniu poszczególnych jednostek chorobowych i zależy od dominującego zajęcia narządowego [14]. U części pacjentów choroba przebiega w sposób łagodny i samoograniczający, podczas gdy u innych dochodzi do rozwoju poważnych powikłań narządowych wymagających agresywnego leczenia. Podstawą terapii są glikokortykosteroidy. Ponadto stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki antymalaryczne oraz leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), m.in. metotreksat, mykofenolan mofetylu. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby (np. z zapaleniem mięśni, ILD) konieczne jest zastosowanie cyklofosfamidu lub rytuksymabu [20, 27-28]. W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego dodatkowo stosowane są leki celowane na naczynia płucne, takie jak: inhibitory fosfodiesterazy-5 (sildenafil, tadalafil), antagoniści receptora dla endoteliny (bosentan, macytentan) czy analogi prostacykliny (epoprostenol, iloprost) [29]. W leczeniu objawu Raynauda stosowane są leki rozszerzające naczynia krwionośne [10, 30].

3.1.7. Rokowanie

Jakość życia pacjentów z Mieszaną chorobą tkanki łącznej jest zmniejszona [31-32]. Początkowo uważano, że schorzenie charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, jednak późniejsze obserwacje wykazały, że u części pacjentów mogą występować istotne powikłania narządowe, a rokowanie może być niekorzystne [33]. Zdarzenia sercowo – naczyniowe i infekcje należą do najczęstszych przyczyn śmiertelności u chorych na MCTD. Główną przyczyną zgonów pozostaje tętnicze nadciśnienie płucne [14, 34].

3.2. Badanie kapilaroskopowe

3.2.1. Definicja

Badanie kapilaroskopowe (NFC) jest łatwą, bezpieczną i nieinwazyjną techniką jakościowej i ilościowej oceny mikrokrążenia. Wykonywane jest najczęściej w obrębie dystalnego rzędu naczyń włosowatych wału paznokciowego rąk [35]. Wynika to z faktu, że naczynia w tym obszarze biegną równolegle, a nie prostopadle do powierzchni skóry, dzięki czemu można ocenić ich strukturę [36]. W praktyce klinicznej złotym standardem w wykonywaniu badania jest cyfrowy wideokapilaroskop, ocena przeprowadzana jest w powiększeniu od 50 do 200 – krotnego [35].

3.2.2. Obraz zmian w mikrokrażeniu w twardzinie układowej

Badanie kapilaroskopowe ma szerokie zastosowanie w diagnostyce chorób reumatycznych, a także w ocenie i różnicowaniu pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda [37]. Szczególną rolę odgrywa w diagnostyce Twardziny układowej. Nieprawidłowości w badaniu kapilaroskopowym u chorych na SSc są stwierdzane u ponad 80% pacjentów i są charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej [38-40]. Określamy je jako mikroangiopatia typowa dla twardziny układowej – *scleroderma pattern* (*SD – pattern*). Charakteryzuje się ona obecnością kapilar olbrzymich o średnicy >50µm (megakapilar), zmniejszeniem liczby naczyń włosowatych, występowaniem pól awaskularnych oraz kapilar o nieprawidłowych kształtach (np. kapilar rozgałęzionych). W zależności od zaawansowania możemy wyróżnić trzy typy zmian: okres „wczesny”, „aktywny” oraz „późny”, zgodnie z klasyfikacją opracowaną przez Cutolo [37, 41]. Od 2013 roku obecność zmian w badaniu kapilaroskopowym uwzględniono w kryteriach klasyfikacyjnych EULAR/ACR dla SSc [42].

3.2.3. Znaczenie rokownicze zmian w mikrokrażeniu

Uszkodzenie naczyń mikrokrażenia, stwierdzone w badaniu kapilaroskopowym w przebiegu SSc, często występuje wcześniej i może poprzedzać objawy, a nawet diagnozę choroby o wiele lat. Udowodniono, że w tej grupie chorych, istnieje związek ze stopniem uszkodzenia naczyń mikrokrażenia a rozwojem powikłań narządowych i zaawansowaniem choroby. Badania wykazały korelację między postępowaniem choroby a zmianami w obrazie kapilaroskopowym w czasie. Chorzy na SSc, u których obserwujemy zmiany w okresie „późnym” wg Cutolo mają większe ryzyko progresji zmian skórnych, a także powikłań narządowych [43-45].

W piśmiennictwie istnieją liczne doniesienia, dotyczące głównie SSc, sugerujące związek między występowaniem określonych zmian w mikrokrażeniu (np. zmniejszenie gęstości kapilar, obecność neoangiogenezy) a rozwojem choroby śródmiąższowej płuc lub tętniczego nadciśnienia płucnego [45-49]. Większa liczba naczyń wiązała się z rzadszym występowaniem ciężkich powikłań narządowych. W dostępnej literaturze podkreślane jest, że liczba naczyń włosowatych jest jednym z najbardziej wiarygodnych parametrów kapilaroskopowych i mogłaby być wykorzystywana do identyfikacji pacjentów z Twardziną układową, u których rozwinie się ciężka postać choroby [50-51].

3.2.4. Obraz kapilaroskopowy w układowych chorobach tkanki łącznej

W innych chorobach układowych tkanki łącznej, takich jak Mieszana choroba tkanki łącznej, Zapalenie skórno- i wielomięśniowe, obserwujemy występowanie zmian podobnych

do mikroangiopatii typowej dla twardziny układowej – *scleroderma – like pattern (SD – like pattern)* [52-54]. U chorych na Toczeń rumieniowaty układowy mikroangiopatia typowa dla chorób ze spektrum twardziny układowej występuje rzadko. Najczęściej opisywane są zmiany „niespecyficzne”, a u około 30% pacjentów mogą wystąpić łagodne nieprawidłowości w postaci naczyń krętych lub wydłużonych pętli [55].

W odróżnieniu od chorych na SSc, u pacjentów z MCTD zmiany w badaniu kapilaroskopowym występują rzadziej. Wzór typowy dla chorób ze spektrum twardziny układowej stwierdza się u ok 60 – 70% chorych na MCTD, a w pozostałych przypadkach - zmiany „niespecyficzne” lub obraz prawidłowy [56-58]. W piśmiennictwie niewiele jest danych na temat obrazu kapilaroskopowego i jego związku z aktywnością choroby czy uszkodzeniem narządów u pacjentów z MCTD. Istnieją pojedyncze doniesienia wskazujące na związek pomiędzy zmianami w obrazie kapilaroskopowym charakterystycznymi dla SSc a występowaniem choroby śródmiąższowej płuc lub z zajęciem mięśni [49, 59-60]. Pacjenci z MCTD, u których stwierdzano redukcję liczby kapilar, mieli większe ryzyko rozwoju PAH [61].

4. Założenia i cel pracy

Mieszana choroba tkanki łącznej charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem i obrazem klinicznym. Niespecyficzne objawy początkowe, pojawianie się objawów w trakcie choroby, zmienny obraz kliniczny u poszczególnych pacjentów, a jednocześnie rzadkie występowanie MCTD, prowadzą do opóźnień w jej rozpoznaniu.

Ze względu na przewlekły, wieloukładowy przebieg, MCTD ma istotny wpływ na obniżenie jakości życia chorych. Objaw Raynauda obecny u prawie wszystkich pacjentów jest źródłem nasilonego bólu i trudno gojących owrzodzeń. Przypuszcza się, że podobnie, jak w przypadku SSc, zmiany mikroangiopatyczne są ważnym składnikiem patogenezy MCTD. W przeciwieństwie do SSc, nie określono dotychczas czy MCTD charakteryzuje się specyficznym obrazem zmian naczyniowych w badaniu kapilaroskopowym. Nie określono także czy obraz ten koreluje z typem zmian skórnych tak różnorodnych w przebiegu MCTD. Niewiele jest również doniesień na temat związku między zajęciem narządów wewnętrznych, zaawansowaniem choroby u pacjentów z MCTD, a zmianami w obrazie kapilaroskopowym.

Celem przeprowadzonych badań było określenie zależności między obrazem klinicznym a zmianami w mikrokrażeniu w przebiegu MCTD.

Cele szczegółowe obejmowały:

1. Charakterystykę obrazu klinicznego MCTD badanych chorych.
2. Charakterystykę zmian w mikrokrażeniu u badanych chorych na MCTD.
3. Ocenę zależności pomiędzy obrazem klinicznym MCTD a zmianami w mikrokrażeniu u badanych chorych.

5. Materiał i metody

Niniejsza rozprawa została przygotowana na podstawie cyklu powiązanych tematycznie publikacji, w tym dwóch prac oryginalnych (Nr 1, Nr 2) oraz jednej serii przypadków (Nr 3).

5.1. Prace oryginalne (Nr 1, Nr 2)

W przypadku prac oryginalnych pt.: „*Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease*” (Nr 1) oraz „*Nailfold capillaroscopy in mixed connective tissue disease*” (Nr 2) badane grupy chorych na MCTD liczyły odpowiednio 79 oraz 43 osoby. Pacjenci byli hospitalizowani w Klinice i Poliklinice Układowych Chorób Tkanki Łącznej Narodowego Instytutu Geriatrii Reumatologii i Rehabilitacji oraz w Klinice Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2007-2011 oraz 2020-2022. Dodatkowo w pracy Nr 2 uczestniczyła grupa kontrolna – 19 zdrowych osób.

Rozpoznanie choroby zostało ustalone na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych Kasukway [24] oraz Alarçon – Segovii i Villareala [23]. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz przeanalizowano dostępną dokumentację medyczną. Zajęcie narządowe oceniano na podstawie manifestacji choroby uwzględnionych w kryteriach klasyfikacyjnych MCTD (w tym m.in. układ oddechowy, sercowo – naczyniowy, skóra, przewód pokarmowy).

U każdego uczestnika wykonano badanie kapilaroskopowe naczyń włosowatych wału paznokciowego palców od drugiego do piątego obu rąk (wyłączając kciuki). Przez około 15-20 min przed rozpoczęciem badania każdy badany miał możliwość aklimatyzacji do panujących warunków otoczenia. Użyto olejku immersyjnego w celu poprawy widoczności [36].

W grupie obejmującej 79 chorych (Nr 1) badanie kapilaroskopowe przeprowadzono przy użyciu aparatu MOTIC 168 (w ośrodku w Gdańsku) oraz aparatu Olympus SZ2-ILST (w ośrodku w Warszawie). Użyto powiększenie końcowe 200 – krotne. Oceny jakościowej zmian w mikrokrażeniu dokonywał ten sam ekspert.

Analizując obraz kliniczny MCTD wyróżniono trzy typy początku choroby (czas od pojawienia się pierwszych objawów do rozwoju pełnego obrazu klinicznego):

- ostry, gdy czas ten był krótszy niż 2 tygodnie;
- podostry, gdy trwał do 2 miesięcy;

- przewlekły, gdy przekraczał 2 miesiące [31].

Określono trzy typy przebiegu choroby:

- jednofazowy, gdy po początkowym zaostrzeniu występował okres remisji;
- wielofazowy z powtarzającymi się okresami zaostrzeń i remisji;
- przewlekły postępujący, gdy po początkowych objawach choroby nie występowała remisja [31].

U wszystkich pacjentów oceniono występowanie zmian skórnych, a następnie wydzielono 3 grupy chorych w zależności od zmian skórnych typowych dla poszczególnych jednostek chorobowych składających się na obraz kliniczny MCTD:

- SLE – like (toczniępodobne - rumień w kształcie motyla, nadwrażliwość na promieniowanie UV, *livedo reticularis*),
- SSs – like (twardzińopodobne – sklerodaktylia, teleangiektazje),
- DM – like (podobne do zapalenia skórno-mięśniowego – rumień heliotropowy, ręce mechanika, objaw Gottrona, obrzęk powiek, obrzęk nosa) [4, 14, 16].

W grupie 43 pacjentów (Nr 2) analizę mikrokążeń przeprowadzono za pomocą aparatu Dino Lite, używając powiększenia 200x. U każdego pacjenta badanie zostało przeprowadzone i ocenione przez jednego badacza. Dokonano oceny jakościowej i ilościowej zmian. Takiej samej oceny dokonano w grupie kontrolnej obejmującej 19 osób zdrowych, a wyniki porównano.

U wszystkich pacjentów w badanych grupach zmiany w NFC klasyfikowano za pomocą kryteriów oceny wg Cutolo (Rycina 1) [38, 58]. W grupie 79 chorych (Nr 1) obrazy podzielono ze względu na obecność lub brak mikroangiopatii. W grupie 43 chorych (Nr 2) obrazy podzielono na prawidłowe, niespecyficzne oraz odpowiadające mikroangiopatii typowej dla chorób ze spektrum twardziny układowej. *Scleroderma – like pattern* charakteryzuje się występowaniem: kapilar olbrzymich (szerokość > 50 μm), krwotoków, obszarów beznaczyniowych, zaburzeniem układu naczyń i występowaniem neoangiogenezy [47]. Obrazy niespełniające kryterium dla *SD – like pattern* oraz nie sklasyfikowane jako prawidłowe określono jako niespecyficzne [62]. Charakterystykę obrazu kapilaroskopowego przedstawiono w Tabeli 3.

5.2. Seria przypadków (Nr 3)

W artykule pt.: „*Microvascular damage – a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease?*” (Nr 3) dokonano systematycznego przeglądu literatury oraz retrospektywnie przeanalizowano historię medyczną pacjentów Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej, aby zidentyfikować MCTD o zróżnicowanym przebiegu, a następnie wybrano do dalszej analizy dwa przypadki różniące się przebiegiem klinicznym oraz obrazem kapilaroskopowym. Pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne wg Kasukawy.

W literaturze dostępne są liczne dane dotyczące zmian w mikrokrażeniu u chorych na SSc. Mikroangiopatia ma ugruntowany związek z postępem choroby i zajęciem narządów wewnętrznych u chorych na SSc. Niewiele jest natomiast danych na temat obrazu kapilaroskopowego u chorych na MCTD oraz jego związku z zajęciem narządów. Dlatego też przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury w elektronicznej bazie danych PubMed przy użyciu wyszukiwanych haseł „*Mixed connective tissue disease*” i „*Naifold capillaroscopy*” w okresie od stycznia 2004 do grudnia 2019 roku. Publikacje zostały uwzględnione, jeśli dotyczyły dorosłych pacjentów z MCTD oraz zawierały informacje na temat badania kapilaroskopowego. Poszukiwano korelacji między zmianami w mikrokrażeniu a zajęciem narządów w MCTD. Do analizy i dyskusji włączono 10 artykułów oryginalnych i poglądowych oraz propozycje rekomendacji poświęconych temu zagadnieniu. Omówiono dostępną literaturę dotyczącą badanej tematyki oraz wybranych przypadków klinicznych. Oceniano, czy u chorych na MCTD, również obserwowano korelacje pomiędzy zmianami w NFC a zajęciem narządowym. Stwierdzono, że możliwe jest występowanie związków pomiędzy obrazem kapilaroskopowym oraz zaawansowaniem choroby w MCTD. Rodzaj zmian w NFC może sugerować występowanie określonych powikłań narządowych, np. ILD lub zapalenia mięśni.

Rycina 1. Rodzaj zmian naczyniowych widocznych w badaniu kapilaroskopowym.



Tabela 3. Charakterystyka zmian w badaniu kapilaroskopowym wg klasyfikacji Cutolo.

Okres zmian	Typowe cechy
Norma	Liczba naczyń $\geq 7/\text{mm}$, kapilary o prawidłowym kształcie
Wczesny	Liczba naczyń $\geq 7/\text{mm}$, układ kapilar regularny, obecne kapilary olbrzymie
Aktywny	Liczba naczyń $\leq 4-6/\text{mm}$, układ kapilar regularny, obecne kapilary olbrzymie, mogą występować kapilary o nieprawidłowych kształtach
Późny	Liczba naczyń znacznie zredukowana $\leq 3/\text{mm}$, brak kapilar olbrzymich, obecne kapilary o nieprawidłowej morfologii, pola awaskularne, neoangiogeneza, dezorganizacja układu kapilar

5.3. Analiza statystyczna

Do analizy zebranych danych został wykorzystany pakiet statystyczny Statistica (StatSoft, TIBCO Software Inc., PaloAlto, CA, USA). Za istotne statystycznie zostały

przyjęte różnice z prawdopodobieństwem testowym $p < 0.05$. Dane ilościowe zostały zaprezentowane odpowiednio jako „średnia $\pm$ odchylenie standardowe” lub „mediana (25. percentyl, 75. percentyl)”, natomiast jakościowe jako „n (%)”. Wszystkie zmienne ilościowe zostały oceniane pod względem normalności rozkładu testem Shapiro-Wilk’a lub Kołmogorowa-Smirnowa. Testy t-Studenta lub U-Manna-Whitney’a (odpowiednio dla parametrów z rozkładem normalnym lub nienormalnym) zostały wykorzystane do porównania zmiennych ilościowych pomiędzy 2 grupami, natomiast ANOVA lub test Kruskal-Willisa oraz testy post-hoc pomiędzy >2 grupami. Analiza różnic parametrów jakościowych pomiędzy grupami została przeprowadzona przy użyciu testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera. W celu oceny wartości predykcyjnej występowania zmian w badaniu kapilaroskopowym a obecnością zmian skórnych wykonano jednoczynnikową analizę regresji logistycznej. Do analiz regresji zostały włączone parametry kapilaroskopii różnicujące MCTD i zdrową grupę kontrolną dla $p < 0.10$. Pole pod krzywą (AUC) operacyjną (ROC) zostały użyte do ustalenia punktów odcięcia oraz ich specyficzności i czułości dla oceny związku parametrów kapilaroskopii z obecnością zmian narządowych.

5.4. Zagadnienia etyczne

Przed rozpoczęciem badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej NIGRiR na jego prowadzenie. Wszystkie zastosowane procedury badawcze były zgodne z Deklaracją Helsińską z 1975 r., zaktualizowaną w 2013 r. Przed rozpoczęciem badania każdemu pacjentowi przedstawiono cel i metody badania oraz uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu.

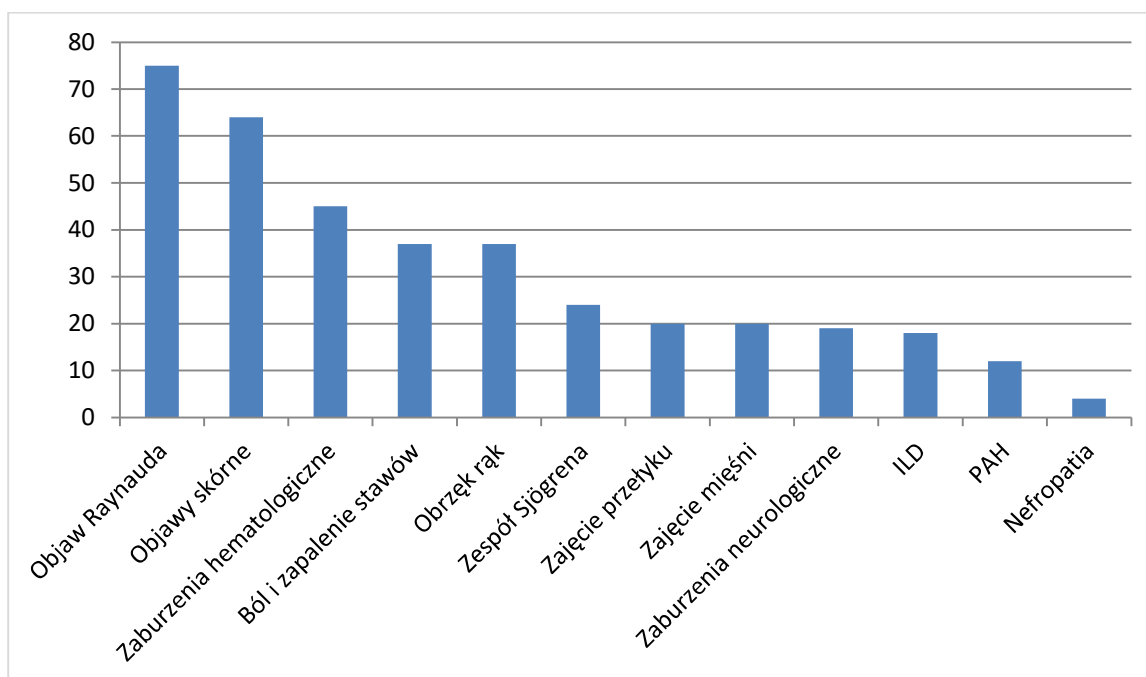
6. Opis uzyskanych wyników

6.1. Charakterystyka obrazu klinicznego MCTD badanych chorych

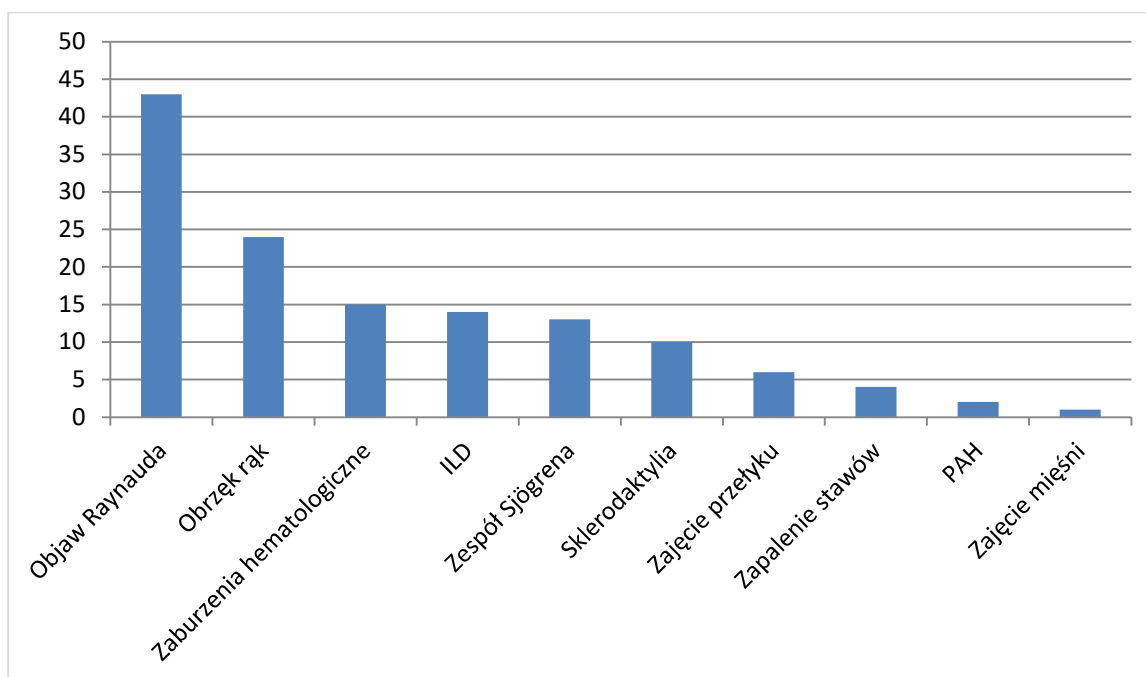
Badane grupy w pracy Nr 1 (79 chorych) i Nr 2 (43 chorych) cechowała podobna charakterystyka demograficzna: 5 – krotna przewaga kobiet, mediana wieku, odpowiednio 44 lata (min. 18– maks. 67) i 43 lata (min. 22 – maks. 77), mediana czasu trwania choroby, odpowiednio 96,0 mies. (min. 10 mies. – maks. 420 mies.) i 136,72 mies. (min. 4 mies. – maks. 342). U 60% chorych MCTD miała podostry początek, u 25% - ostry a u 11%-przewlekły. Przebieg choroby u połowy chorych miał charakter przewlekły postępujący, u jednej trzeciej – wielofazowy i jednofazowy u pozostałych chorych.

Badana grupa cechowała się zróżnicowanym obrazem klinicznym. Najczęściej stwierdzanym objawem był RP - w grupie 79 chorych obecny był u 94,9% pacjentów, natomiast w grupie 43 chorych u wszystkich badanych. W obydwu grupach, u około 1/2 chorych stwierdzono obrzęk rąk, 1/3 chorych prezentowała objawy zespołu Sjögrena. Charakterystykę badanych grup przedstawiono na rycinach 2 oraz 3.

Rycina 2. Obraz kliniczny w grupie chorych na MCTD (n=79) na podstawie pracy Nr 1.



Rycina 3. Obraz kliniczny w grupie chorych na MCTD (n=43) na podstawie pracy Nr 2.



W pracy Nr 1 scharakteryzowano szczegółowo zmiany skórne stwierdzane w przebiegu MCTD. Wśród 79 chorych, 81% miało obecne zmiany skórne charakterystyczne dla jednostek chorobowych wchodzących w skład MCTD (*SLE – like*, *SSc – like* oraz *DM – like*). Zmiany typowe dla SLE występowały u 43 (54%) chorych, typowe dla SSc u 48 (61%) pacjentów. Zmiany typowe dla DM stwierdzono jedynie u 4 (5,1%) badanych. W wielu przypadkach obserwowano współwystępowanie ≥ 2 typów zmian skórnych niż jednego typu. Porównano grupę chorych ze zmianami skórnymi typowymi dla SLE oraz bez tych objawów, stwierdzając istotne statystycznie różnice w czasie trwania choroby (dłuższy czas trwania choroby u chorych zmianami skórnymi *SLE – like*: $142,2 \pm 106,9$ vs $88,3 \pm 63,5$; $p=0.024$) oraz w przebiegu choroby. U pacjentów ze zmianami skórnymi toczniopodobnymi choroba miała częściej przebieg wielofazowy ($p=0.014$) oraz przewlekły postępujący ($p=0.004$).

Podobne porównanie przeprowadzono pomiędzy chorymi z obecnością lub brakiem zmian skórnych twardzinopodobnych. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami. Ze względu na małą liczebność (4 chorych) nie brano pod uwagę grupy chorych z objawami typowymi dla DM w dalszych analizach.

Dla zobrazowania różnorodności przebiegu MCTD przedstawiono w pracy Nr 3 dwa przypadki chorych. Pierwszy, 50 – letni mężczyzna z 4 – letnim wywiadem choroby, wysoką aktywnością zapalną, z nasilonym objawem Raynauda, zapaleniem stawów i mięśni, chorobą

śródmiażdżową płuc, tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak migotanie przedsionków, cukrzyca typu 2. Drugi, 60 – letni mężczyzna z rozpoznaniem MCTD od 20 lat, z chorobą śródmiażdżową płuc, migotaniem przedsionków, cukrzycą typu 2 oraz osteoporozą.

Inne parametry charakteryzujące obraz kliniczny badanych chorych na MCTD nie były przedmiotem prezentowanych prac.

6.2. Charakterystyka zmian w mikrokrażeniu u badanych chorych na MCTD.

Opisani w poprzednim podrozdziale dwaj pacjenci z różnym przebiegiem klinicznym MCTD, analizowanym w pracy Nr 3, różnili się również obrazem kapilaroskopowym.

U 50 – letniego mężczyzny z 4 – letnim wywiadem choroby, wysoką aktywnością zapalną, zajęciem wielonarządowym, w NFC stwierdzono: dezorganizację układu naczyń, zmniejszenie gęstości kapilar z obecnością obszarów awaskularnych oraz obecność naczyń olbrzymich, licznych naczyń rozgałęzionych, patologiczną neoangiogenezę.

Drugi, 60 – letni mężczyzna z rozpoznaniem MCTD od 20 lat, z chorobami współistniejącymi i przewlekłe postępującym przebiegiem choroby, wykazywał w obrazie kapilaroskopowym mikrokrażenia jedynie pojedyncze zmiany niespecyficzne.

W artykułach Nr 1 i Nr 2 zmiany typowe dla chorób ze spektrum twardziny układowej stwierdzono odpowiednio u 55 (69,6%) i 20 (46,5%) pacjentów z Mieszaną chorobą tkanki łącznej. W obu grupach u około połowy chorych występowały zmiany jak w okresie „wczesnym” zgodnie z klasyfikacją wg Cutolo. *SD – like pattern* występował istotnie statystycznie częściej w grupie chorych na MCTD w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0.0003$). Wszyscy pacjenci w grupie kontrolnej mieli prawidłowy obraz kapilaroskopowy (Nr 2).

W grupie 79 chorych (Nr 1) zmiany o typie „aktywnym” oraz „późnym” występowały, odpowiednio u 8 (10,1%) i 6 (7,6%). W grupie 43 chorych (Nr 2) zmiany o typie „aktywnym” oraz „późnym” występowały odpowiednio u 7 (16%) i 3 (7%) pacjentów.

Na podstawie przeprowadzonej analizy (Nr 2) stwierdzono, iż:

- U chorych na MCTD gęstość naczyń była znacznie niższa w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.0001$).

- Zmniejszona liczba naczyń okazała się być istotnym czynnikiem predyktoryjnym rozpoznania MCTD (OR 0.163 [95%CI 0.062 – 0.431, $p=0.0002$).
- U pacjentów z MCTD częściej stwierdza się występowanie:
 - kapilar olbrzymich ($p=0.0005$),
 - rozgałęzionych ($p=0.005$),
 - poszerzonych ($p=0.02$).

6.3. Ocena zależności pomiędzy obrazem klinicznym MCTD a zmianami w mikrokrażeniu.

6.3.1. Sklerodaktylia

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że istnieje związek między zmniejszeniem gęstości naczyń włosowatych, występowaniem obszarów awaskularnych oraz obecnością mikroangiopatii typowej dla chorób ze spektrum twardziny układowej a występowaniem sklerodaktylii u pacjentów z MCTD (odpowiednio $p=0.002$, $p=0.006$, $p=0.02$). Dodatkowo redukcja liczby kapilar okazała się istotnym czynnikiem predyktoryjnym obecności sklerodaktylii (OR 0.36 [95%CI 0.18 – 0.76], $p=0.005$) (Nr 2).

6.3.2. Tętnicze nadciśnienie płucne

Ponadto przedstawiona analiza wykazała, że istnieje związek między obecnością naczyń rozgałęzionych i splotu podbrodawkowego a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych na MCTD (odpowiednio $p=0.04$ oraz $p=0.005$) (Nr 2).

6.3.3. Inne

Częstość występowania *scleroderma – like pattern* była podobna w grupie chorych z obecnymi i nieobecnymi zmianami skórnymi i wynosiła $> 50\%$; dominowały zmiany o typie „wczesnym” wg Cutolo. Dodatkowo wykazano, że *scleroderma – like pattern* występuje z podobną częstością niezależnie od rodzaju zmian skórnych (*SSc – like* oraz *SLE – like*) (Nr 1).

7. Omówienie wyników

Mieszana choroba tkanki łącznej cechuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym, zarówno w swoim przebiegu jak i pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Podkreśla się jej wieloukładowy charakter oraz poważne powikłania narządowe [14]. Potwierdza to także prezentowana praca.

Najczęściej stwierdzanym był objaw Raynauda, obecny u prawie wszystkich pacjentów [3-4]. W połowie przypadków występował obrzęk rąk, a u około 1/3 współistniał zespół Sjögrena. Zgodnie z danymi z literatury pacjenci z grupy badanej (79 chorych) prezentowali objawy skórne typowe dla SLE (54%), SSc (48%), DM (5,1%), a także objawy stawowe (47%), zaburzenia hematologiczne (57%), zajęcie przełyku (25%). W badanej grupie obserwowano również występowanie ciężkich powikłań, takich jak ILD (23%) czy PAH (15%) [63].

Badanie kapilaroskopowe odgrywa kluczową rolę w diagnostyce różnicowej objawu Raynauda oraz we wczesnej diagnostyce SSc. Wykazano, że w miarę czasu trwania choroby dochodzi do ewolucji zmian kapilaroskopowych u chorych na SSc [64]. Od 2013 roku kapilaroskopia naczyń włosowatych wału paznokciowego została włączona do kryteriów diagnostycznych dla tej jednostki chorobowej. Obecna wiedza na temat zmian w mikrokrażeniu u chorych na SSc potwierdza ich związek z aktywnością oraz zaawansowaniem choroby [43, 64]. Pacjenci ze zmianami o typie „późnym” wg klasyfikacji Cutolo mają większe ryzyko cięższego zajęcia narządowego i progresji choroby [43, 48, 64].

W innych chorobach ze spektrum twardziny układowej, takich jak Mieszana choroba tkanki łącznej czy miopatie zapalne, również obserwujemy nieprawidłowości w obrębie małych naczyń (*scleroderma – like pattern*). Jednak w przeciwieństwie do pacjentów z Twardziną układową, u chorych na MCTD nie wykazano dotąd typowych zmian w mikrokrażeniu. Nie potwierdzono również jednoznacznie związku pomiędzy obserwowanymi nieprawidłowościami a zaawansowaniem choroby czy zajęciem narządowym [58].

W prezentowanych badaniach stwierdzono, że mikroangiopatia typowa dla chorób ze spektrum twardziny układowej występuje u ponad połowy chorych na MCTD. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami innych autorów. W literaturze oceniono występowanie *SD – like pattern* na ok. 60% u pacjentów z MCTD [56, 58, 65]. W badanej grupie najczęściej stwierdzano zmiany o typie „wczesnym”, najrzadziej obserwowano zmiany o typie „późnym” zgodnie z klasyfikacją wg Cutolo.

W przeprowadzonym badaniu grupa pacjentów z MCTD cechowała się istotnie częstszym występowaniem niektórych zmian w badaniu kapilaroskopowym (Nr 2). W porównaniu z grupą kontrolą istotnie statycznie częściej stwierdzono występowanie kapilar poszerzonych, olbrzymich oraz rozgałęzionych. Ponadto w badanej grupie chorych liczba naczyń włosowatych była istotnie zmniejszona. Zmniejszenie gęstości naczyń okazało się być istotnym czynnikiem predykcyjnym dla rozpoznania MCTD. Uzyskane wyniki badań są porównywalne z wynikami badań innych grup chorych na MCTD. W badaniach nad grupami chorych z MCTD opisywano częstsze występowanie kapilar poszerzonych lub olbrzymich oraz zauważalnie niższą liczbę kapilar [56, 58-59, 66]. W literaturze gęstość kapilar została uznana za najbardziej wiarygodny parametr kapilaroskopowy [37]. U pacjentów z SSc wykazano, że redukcja liczby kapilar wiąże się z większym zaawansowaniem choroby [44].

Biorąc pod uwagę zależności pomiędzy zmianami w mikrokrażeniu a zajęciem narządowym u pacjentów z Twardzina układową oceniano podobne związki wśród pacjentów badanej grupy.

Z uwagi na powszechne występowanie zmian skórnych u chorych na MCTD sprawdzano korelacje między zmianami skórnymi *SSc – like* oraz *SLE – like* a nieprawidłowościami w badaniu kapilaroskopowym (Nr 1). Mimo, że *SD – like pattern* występował u ponad połowy chorych zarówno ze zmianami skórnymi *SLE – like* i *SSc – like* (odpowiednio 72%, 66,7%) nie stwierdzono istotnych statystycznie związków pomiędzy danym rodzajem zmian skórnych a wynikiem badania kapilaroskopowego. Nie stwierdzono, by *SD – like pattern* występował częściej u pacjentów ze zmianami skórnymi twardzinopodobnymi. Co więcej, u chorych, u których nie opisano występowania zmian skórnych, również ok. 70% osób prezentowało cechy mikroangiopatii w NFC.

Po wyodrębnieniu pacjentów z obecnością sklerodaktylii, w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono jednak istotnie statystycznie częstsze występowanie *SD – like pattern* u tych chorych (0.02) (Nr 2). Podobną obserwację opisano w pracy *de Holanda et al.* – zmiany w NFC obserwowane były częściej u chorych ze sklerodaktylią [56]. W przytoczonej pracy brazylijskich badaczy pacjenci z prawidłowym obrazem kapilaroskopowym rzadziej prezentowali objawy sklerodaktylii. W badanej grupie nie osiągnięto jednak istotności statycznej. Dodatkowo obserwowano, że zmiany skórne przypominające *SLE* częściej występują u chorych, którzy nie mają *SD – like pattern*, lecz również nie uzyskano istotności statystycznej. Obserwacja ta jest odmienna niż wykazana w prezentowanym badaniu własnym gdzie ponad połowa chorych ze zmianami skórnymi toczniopodobnymi miała opisywane

zmiany o typie mikroangiopatii. Może na to wpływać fakt, że w wielu przypadkach zmiany skórne nakładały się u różnych chorych.

Ponadto w badaniu własnym, w przeprowadzonej analizie ilościowej, u pacjentów którzy charakteryzowali się występowaniem sklerodaktylii, częściej opisywano występowanie pól awaskularnych oraz redukcję liczby naczyń włosowatych. Dodatkowo zmniejszenie gęstości naczyń okazało się być również czynnikiem predykcyjnym występowania sklerodaktylii.

Sklerodaktylia występuje u prawie wszystkich pacjentów z SSc, zaś w MCTD występuje u ponad połowy pacjentów [41]. W badanej grupie (Nr 2) sklerodaktylię stwierdzono u 10 chorych, z czego u ponad połowy w badaniu kapilaroskopowym stwierdzono mikroangiopatię. Nie ma doniesień, czy obraz kliniczny chorych na MCTD z dominującą komponentą twardzinopodobną (m.in. sklerodaktylia, obecność *SD – like pattern*) może sugerować podobny przebieg i zajęcie narządów jak u chorych na SSc. W przeprowadzonym badaniu również brak jest danych na potwierdzenie takiej zależności.

Uzyskane wyniki wykazały, że u pacjentów z PAH istotnie statystycznie częściej stwierdzano występowanie splotu podbrodawkowego oraz kapilar rozgałęzionych.

Opisane związki nie były dotychczas wykazane w piśmiennictwie. Większość dostępnych źródeł, badających powyższe zagadnienie, dotyczy pacjentów z Twardziną układową. W literaturze znajdujemy dane dotyczące związku pomiędzy zmniejszoną gęstością kapilar lub obecnością kapilar olbrzymich a PAH oraz redukcją liczby naczyń lub obecnością kapilar rozgałęzionych a ILD u chorych na SSc [46-47]. Bardziej zaawansowane zmiany w obrazie kapilaroskopowym mogą sugerować zajęcie płuc u pacjentów z SSc [67]. Pojedyncze doniesienia wskazujące na możliwość wystąpienia podobnych zależności opisywane są u pacjentów z MCTD. Nie zostały one jednak ostatecznie potwierdzone. W dostępnej literaturze, podobnie jak w przypadku pacjentów z SSc, znajdujemy dane dotyczące m.in. korelacji zmian w NFC a zajęciem płuc czy mięśni u chorych na MCTD. Opisywano możliwy związek pomiędzy występowaniem naczyń olbrzymich a ILD lub mikroangiopatii twardzinowej a zajęciem mięśni u pacjentów z MCTD [49, 59]. Nie stwierdzono jednak podobnych zależności w prezentowanym badaniu.

Przeprowadzone badania posiadają kilka ograniczeń. Ograniczona liczebność włączonych do badania grup może wpływać na uzyskane wyniki. Mieszana choroba tkanki łącznej jest jednak chorobą rzadką w populacji ogólnej. Dotychczas opublikowano niewiele doniesień i artykułów na jej temat, dostępne opisy dotyczą w przeważającej części małych grup. Dlatego też przeprowadzone badania pozwalają na poszerzenie wiedzy na temat tej

rzadkiej jednostki chorobowej, pomimo małej grupy badawczej. Z uwagi na małą grupę pacjentów, brak pełnego zrównoważenia grupy (pod względem zajęcia narządów), wyniki mogą być nie w pełni reprezentatywne. Innym ograniczeniem może być różny czas trwania choroby oraz stosowanie niejednorodnych terapii podczas analizy. MCTD jest jednak jednostką chorobową z różnorodnym obrazem klinicznym, pacjenci prezentują szerokie spektrum objawów, wymagają terapii dostosowanych do zajęcia narządowego, dlatego też trudno jest ocenić duże grupy o podobnym obrazie klinicznym

Uzyskane wyniki badań wskazują na istotną wartość badania kapilaroskopowego u pacjentów z MCTD. Nieobecność zmian skórnych o fenotypie twardzinowym nie wyklucza występowania zmian w NFC. Badanie jest łatwe w wykonaniu, małoinwazyjne i niedrogi. Chociaż nie stwierdzono występowania odmiennego i specyficznego dla chorych na MCTD wzorca zmian naczyniowych stwierdzenie opisanych powyżej nieprawidłowości może budzić podejrzenie choroby i może być pomocne w diagnostyce różnicowej. Dodatkowo ponieważ objawy choroby są zróżnicowane, a obraz kliniczny we wczesnych stadiach choroby jest często niejasny, obecność zmian w badaniu kapilaroskopowym (u pacjentów z podejrzeniem MCTD) może wskazywać na konieczność ściślejszej obserwacji chorych i może pomóc w ustaleniu rozpoznania. Należy jednak pamiętać, że brak zmian w NFC nie wyklucza rozpoznania MCTD. Ponadto obecność niektórych zaburzeń naczyniowych może sugerować wczesne zajęcie narządów, takie jak ILD lub PAH. Wymaga to jednak dalszej obserwacji i oceny ewolucji zmian naczyniowych w czasie. W literaturze wykazano, że obecność zmian w NFC może pozwolić na przewidywanie rozwoju chorób ogólnoustrojowych u pacjentów z objawem Raynauda [43]. Pojedyncze dane wskazują na niewielką zmienność obrazu kapilaroskopowego w czasie u chorych na MCTD w odróżnieniu od chorych na SSc. Dodatkowo przypuszcza się, że nieprawidłowości mikrokrażeniu chorych na MCTD mogą ulec poprawie po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego, w porównaniu do pacjentów z SSc [56, 58]. Wczesne rozpoznanie zajęcia narządów umożliwia wcześniejsze rozpoczęcie leczenia i poprawę wyników leczenia u pacjentów z MCTD. Potrzebne są dalsze badania aby poszerzyć wiedzę na ten temat.

8. Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników badań przedstawiono następujące wnioski:

1. Analiza obrazu klinicznego Mieszanej choroby tkanki łącznej wykazała, iż jest on różnorodny, z przewagą objawu Raynauda, zmian skórnych, objawów hematologicznych, stawowych i obrzęku rąk.
2. Na podstawie analizy zmian w mikrokrażeniu u badanych chorych stwierdzono:
 - a. Obecność zmian o typie mikroangiopatii typowej dla chorób ze spektrum twardziny u 46 – 70% przypadków.
 - b. U połowy chorych występowały zmiany jak w okresie „wczesnym” zgodnie z klasyfikacją wg Cutolo.
 - c. Istotnie mniejszą gęstość naczyń, częstsze występowanie kapilar olbrzymich, rozgałęzionych i poszerzonych u chorych na MCTD – porównując z grupą kontrolną osób zdrowych.
 - d. Zmniejszona liczba naczyń okazała się być istotnym czynnikiem predykcyjnym rozpoznania MCTD– porównując z grupą kontrolną osób zdrowych.
3. Ocena zależności między obrazem klinicznym MCTD a zmianami w mikrokrażeniu wykazała:
 - a. Związek między zmniejszeniem gęstości naczyń włosowatych, występowaniem obszarów awaskularnych oraz obecnością mikroangiopatii typowej dla chorób ze spektrum twardziny układowej a występowaniem sklerodaktylii.
 - b. Związek między obecnością naczyń rozgałęzionych i splotu podbrodawkowego a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego.
 - c. Brak związku między rodzajem zmian skórnych a obecnością mikroangiopatii typowej dla chorób ze spektrum twardziny układowej.

9. Streszczenie w języku polskim

Rozprawa doktorska została przygotowana na podstawie cyklu powiązanych tematycznie publikacji, w tym dwóch prac oryginalnych (Nr 1, Nr 2) oraz jednej serii przypadków (Nr 3).

Celem przeprowadzonych badań było określenie, czy u chorych na Mieszaną chorobę tkanki łącznej (MCTD) występują specyficzne i odmienne dla tej jednostki chorobowej zmiany w badaniu kapilaroskopowym (NFC). Dodatkowo poszukiwano związku między zmianami w mikrokrażeniu a zajęciem poszczególnych narządów. Przeprowadzono charakterystykę obrazu klinicznego w grupie chorych na MCTD.

Do analizy wybrano dwa przypadki pacjentów z MCTD różniące się przebiegiem klinicznym oraz obrazem kapilaroskopowym i porównano je. Dokonano systematycznego przeglądu literatury w elektronicznej bazie danych PubMed dotyczącej Mieszanej choroby tkanki łącznej oraz badania kapilaroskopowego. W dalszej analizie uwzględniono 10 artykułów oryginalnych i poglądowych omawiających to zagadnienie. Następnie omówiono dostępną literaturę, dotyczącą badanej tematyki, oraz wybranych przypadków klinicznych. Stwierdzono, że rodzaj zmian w NFC może sugerować występowanie określonych powikłań narządowych, np. choroby płuc lub zapalenia mięśni.

W pracach oryginalnych oceniono dwie grupy pacjentów z MCTD. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz przeanalizowano dostępną dokumentację medyczną. Zajęcie narządowe oceniano na podstawie manifestacji choroby uwzględnionych w kryteriach klasyfikacyjnych MCTD. Analizowane grupy chorych cechowały się zróżnicowanym obrazem klinicznym. Najczęściej stwierdzany był objaw Raynauda (RP). W obydwu grupach, u około 1/2 chorych stwierdzono obrzęk rąk (*puffy fingers*), 1/3 pacjentów prezentowała symptomy zespołu Sjögrena. Ponadto obserwowano objawy ze strony stawów, zaburzenia hematologiczne, zajęcie przełyku. W badanych grupach obserwowano również występowanie ciężkich powikłań narządowych, takich jak choroba śródmiąższowa płuc (ILD) czy tętnicze nadciśnienie płucne (PAH). Dodatkowo scharakteryzowano występowanie zmian skórnych a następnie wyodrębnilo 3 grupy chorych w zależności od zmian skórnych typowych dla poszczególnych jednostek chorobowych składających się na obraz kliniczny MCTD: toczniopodobne (*SLE – like*), twardzinopodobne (*SSc-like*) oraz typowe dla zapalenia mięśni (*DM – like*). Porównano grupę chorych ze zmianami skórnymi typowymi dla Tocznia rumieniowatego układowego (SLE) oraz bez tych objawów, stwierdzając istotne statystycznie różnice w czasie trwania choroby

(dłuższy czas trwania choroby u chorych zmianami skórnymi *SLE – like*: $142,2 \pm 106,9$ vs $88,3 \pm 63,5$; $p=0.024$). Dodatkowo u pacjentów ze zmianami skórnymi toczniopodobnymi choroba miała częściej przebieg wielofazowy ($p=0.014$) oraz przewlekły postępujący ($p=0.004$) (Nr 1). Podobne porównanie przeprowadzono pomiędzy chorymi z obecnością lub brakiem zmian skórnych twardzinopodobnych nie stwierdzając jednak istotnych różnic pomiędzy grupami. Ze względu na małą liczebność (4 chorych) nie brano pod uwagę grupy chorych z objawami typowymi dla zapalenia mięśni w dalszych analizach.

U każdego uczestnika wykonano badanie kapilaroskopowe naczyń włosowatych wału paznokciowego palców od drugiego do piątego obu rąk (wyłączając kciuki) zgodnie z obowiązującymi zasadami. Dokonano oceny jakościowej i ilościowej zmian. Zmiany w badaniu kapilaroskopowym klasyfikowano za pomocą kryteriów oceny wg Cutolo. Uzyskane wyniki pokazały, że zmiany typowe dla chorób ze spektrum twardziny układowej występują u co najmniej połowy chorych na MCTD – 55 (69,6%) i 20 (46,5%) pacjentów z badanych grup. W obu grupach przeważały zmiany jak w typie „wczesnym”, zgodnie z klasyfikacją wg Cutolo.

Wśród pacjentów z MCTD istotnie statystycznie częściej obserwowano występowanie niektórych zmian w mikrokrażeniu. W porównaniu z grupą kontrolną u chorych na MCTD częściej występowały zmniejszenie gęstości naczyń ($p<0.0001$), kapilary olbrzymie ($p=0.0005$), poszerzone ($p=0.2$) oraz rozgałęzione ($p=0.005$). Wykazano, że zmniejszona liczba naczyń okazała się być istotnym czynnikiem predykcyjnym rozpoznania MCTD (OR 0,163 [95%CI 0.062 – 0.431], $p=0.0002$)(Nr 2).

W kolejnym etapie przeprowadzono ocenę zależności pomiędzy obrazem klinicznym MCTD, a zmianami w mikrokrażeniu u badanych chorych. Wykazano, że istnieje związek między zmniejszeniem gęstości naczyń włosowatych, występowaniem obszarów awaskularnych oraz obecnością mikroangiopatii typowej dla chorób ze spektrum twardziny układowej a występowaniem sklerodaktylii u pacjentów z MCTD (odpowiednio $p=0.002$, $p=0.006$, $p=0.02$). Redukcja ilości kapilar jest dodatkowo istotnym czynnikiem predykcyjnym obecności sklerodaktylii (OR 0.36 [95%CI 0.18 – 0.76], $p=0.005$). Istnieje związek między obecnością naczyń rozgałęzionych i splotu podbrodawkowego, a występowaniem PAH u chorych na MCTD (odpowiednio $p=0.04$ oraz $p=0.005$) (Nr 2). Nie wykazano zależności pomiędzy rodzajem zmian skórnych a obecnością mikroangiopatii typowej dla chorób ze spektrum twardziny układowej (Nr 1).

Warto wykonywać badanie kapilaroskopowe u pacjentów z MCTD. W porównaniu do populacji ogólnej częściej stwierdza się występowanie niektórych nieprawidłowości,

a niektóre z nich mogą sugerować zajęcie poszczególnych narządów. Obecność zmian w NFC może budzić podejrzenie choroby i może być pomocne w diagnostyce różnicowej. Ponieważ MCTD jest chorobą rzadką, a obraz kliniczny jest zróżnicowany i często we wczesnych stadiach choroby niejasny, NFC może być cennym narzędziem wskazującym na konieczność ściślejszej obserwacji chorych i może pomóc w ustaleniu rozpoznania. Ponadto niezbędne jest poszukiwanie narzędzi pozwalających na wczesne rozpoznanie zajęcia narządów wśród pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej. Pozwoliłoby to na wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania oraz na poprawę wyników leczenia u pacjentów z MCTD. Potrzebne są dalsze badania aby poszerzyć wiedzę na ten temat.

10. Streszczenie w języku angielskim

The dissertation was based on a series of thematically related publications, including two original papers (Nos. 1 and 2) and one case series (No. 3).

The purpose of the study was to determine whether patients with Mixed connective tissue disease (MCTD) exhibit specific changes on capillaroscopic examination (NFC). Additionally, the study aimed to identify any relationships between microcirculatory changes and the involvement of specific organs in this group of patients. The clinical characteristics of a cohort of MCTD patients were also analyzed.

Two MCTD cases, differing in clinical course and capillaroscopic findings, were selected for analysis and comparison. A systematic review of the literature on MCTD and capillaroscopic examination was conducted using the PubMed electronic database. The analysis included 10 original and review articles addressing the topic. The literature review and selected clinical cases were subsequently discussed. It was concluded that specific capillaroscopic findings may suggest the presence of certain organ complications, such as lung disease or myositis.

In the original studies, two groups of MCTD patients were evaluated. All patients underwent clinical and physical examinations, and their available medical records were analyzed. Organ involvement was assessed based on disease manifestations included in the MCTD classification criteria. The analyzed patient groups exhibited diverse clinical presentations. The most common manifestation was Raynaud's phenomenon (RP). In both groups, approximately half of the patients had puffy hands, and one – third presented with symptoms of Sjögren's syndrome. Additional observations included joint symptoms, haematological disorders, and oesophageal involvement. Severe complications, such as interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension (PAH), were also identified. Furthermore, the incidence of skin lesions was characterized, and patients were classified into three groups based on the type of skin lesions typical of the diseases comprising the MCTD spectrum: scleroderma – like (SSc – like), systemic lupus erythematosus – like (SLE – like), and dermatomyositis – like (DM – like). Patients with and without SLE – like skin lesions were compared, revealing statistically significant differences in disease duration (longer disease duration in patients with SLE – like skin lesions: 142.2 ± 106.9 vs. 88.3 ± 63.5 months; $p=0.024$). Moreover, patients with SLE – like skin lesions were more likely to exhibit multiphasic ($p=0.014$) and chronically progressive ($p=0.004$) disease courses (No. 1). A similar comparison between patients with and without SSc – like skin

lesions found no significant differences. Due to the small size of the group (four patients) with DM – like symptoms, further analysis of this subgroup was not conducted.

Capillaroscopy of the nailfold capillaries (excluding thumbs) was performed on all participants following established guidelines. Lesions were evaluated qualitatively and quantitatively and classified using Cutolo's classification. The results showed that scleroderma – like pattern (SD – like pattern) was present in a majority of MCTD patients – 55 (69.6%) in one group and 20 (46.5%) in the other. In both groups changes characteristic for „early” pattern according to Cutolo's classification, predominated.

The MCTD group had a significantly higher prevalence of specific capillaroscopic abnormalities compared to the control group. These abnormalities included reduced vessel density ($p < 0.0001$), giant capillaries ($p = 0.0005$), dilated capillaries ($p = 0.02$), and branching capillaries ($p = 0.005$). Reduced vessel density was identified as a significant predictor of MCTD diagnosis (OR 0.163 [95% CI 0.062 – 0.431], $p = 0.0002$) (No. 2).

The relationship between the clinical presentation of MCTD and capillaroscopic findings was also examined. A reduction in capillary density, the presence of avascular areas, and SD – like pattern were associated with sclerodactyly in MCTD patients ($p = 0.002$, $p = 0.006$, $p = 0.02$ respectively). Reduced capillary density was a significant predictor of sclerodactyly (OR 0.36 [95%CI 0.18 – 0.76], $p = 0.005$). Additionally, the presence of branching vessels and subpapillary plexus abnormalities was linked to PAH in MCTD patients ($p = 0.04$ and $p = 0.005$ respectively) (No. 2). SD – like pattern occurred with similar frequency regardless of the presence or type of skin lesions (No. 1).

The capillaroscopic examination is a valuable diagnostic tool for patients with MCTD. Compared to the general population, capillaroscopic abnormalities are more frequently observed in MCTD patients, and some may indicate specific organ involvement. These findings can aid in disease diagnosis and differentiation. Given the rarity and varied clinical presentation of MCTD, particularly in its early stages, NFC can provide important insights, prompting closer monitoring and earlier diagnosis. Further research is essential to improve understanding and identify tools for the early detection of organ involvement in systemic connective tissue diseases, which could enhance patient outcomes through timely intervention.

11. Cykl opublikowanych prac stanowiących rozprawę doktorską

11.1. Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease.

Clinical Rheumatology (2022) 41:281–288
<https://doi.org/10.1007/s10067-021-05717-4>

ORIGINAL ARTICLE



Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease

Anna Felis-Giemza¹ · Sylwia Ormowska¹ · Ewa Haładaj¹ · Zenobia Czuszyńska² · Marzena Olesińska¹

Received: 22 December 2020 / Revised: 20 March 2021 / Accepted: 23 March 2021 / Published online: 9 August 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Introduction Mixed connective tissue disease (MCTD) is a rare disease with clinical picture consisted of multiple organ manifestations, including skin changes resembling systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), or dermatomyositis (DM). On the background of these manifestations are microvascular changes — alteration of endothelial function and impairment of endothelial progenitor cell. Nailfold capillaroscopy (NFC) is a simple, non-invasive technique for investigating microvascular involvement in rheumatic diseases.

Objectives To describe the relationship between type of skin lesions and NFC pattern in MCTD patients.

Methods We analyzed the clinical picture and NFC patterns in 79 patients with MCTD. The NFC changes were classified into Normal, “Early,” “Active,” and “Late” scleroderma-like patterns (SD-like pattern) based on Cutolo classification.

In all patients, subjective and physical examinations were carried out, specifically the occurrence of skin lesions in the course of MCTD was assessed (systemic sclerosis-like (SSc-like), systemic lupus erythematosus-like (SLE-like), dermatomyositis-like (DM-like)).

Results Skin changes were present in 64 (81%) patients, involving 43 (54%) SLE-like, 48 (61%) SSc-like, and 4 (5.1%) DM-like. NFC changes were observed in a total of 55 (69.6%) patients with predominance of the “Early” pattern — 41 (51.9%) patients. According to skin change phenotypes, NFC changes were observed in 31 (72%) patients with SLE-like and in 32 (66.7%) patients with SSc-like skin phenotypes. The “early” pattern predominated in both group.

Conclusions We did not find any correlation between NFC pattern and the type skin changes.

Key Points

- The study did not show a correlation between the presence and absence of skin lesions and NFC pattern.
- Scleroderma-like patterns were found in over 60% of patients with mixed connective tissue disease.
- The “early” pattern is dominant regardless of the occurrence or absence of skin lesions in patients with MCTD.
- Skin lesions, regardless of their type (SLE or SSc), do not correlate with type of lesion found in the NFC examination.

Keywords Connective tissue disease · Microscopy · Microvascular damage · Scleroderma · Skin

✉ Sylwia Ormowska
sylwia664@wp.pl

Anna Felis-Giemza
annafelis@wp.pl

Ewa Haładaj
haladaj_ewa@lilly.com

Zenobia Czuszyńska
zczusz@amg.gda.pl

Marzena Olesińska
marzena.olesinska@vp.pl

¹ Department of Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland

² Department of Internal Medicine, Connective Tissue Diseases and Geriatrics, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

Introduction

Mixed connective tissue disease (MCTD) is a rare systemic autoimmune disease with an overlapping feature of at least two connective tissue diseases (CTDs), including systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), and rheumatoid arthritis (RA), with the presence of antibodies against U1-ribonucleoprotein (RNP), especially at high titers [1–4]. In the literature, the most frequently observed manifestation is RP, found in 75–90% of patients. It may precede other clinical symptoms of the disease for several months or even years [5]. In the majority of patients with MCTD, skin symptoms typical for at least one of the diseases constituting its clinical picture are present. [1].

The cause of the disease is unknown. Damage to small vessels plays an important role in the pathogenesis of the disease. The endothelial progenitors cells become disabled and its functions are impaired [6–8].

Nailfold capillaroscopy (NFC) is an easy, safe, and non-invasive technique for qualitative and quantitative assessment of microcirculation of the distal capillary row [9]. NFC is widely used in the diagnosis of rheumatic diseases, as well as in evaluating and differentiating primary and secondary RP [10]. NFC is particularly useful in the diagnosis of SSc. The microvascular changes seen in NFC in SSc patients are referred to as scleroderma pattern (SD-pattern) and have three distinctly different types, ranging from “Early” through “Active” to “Late,” according to the Cutolo classification [11]. Numerous studies have shown that in patients with SSc, local changes in microcirculation and their type reflect the severity of organ lesions and disease and that there is a correlation between disease progression and capillaroscopic image progression over time [12]. In other connective tissue diseases such as mixed connective tissue disease, overlap syndromes, dermatomyositis, and polymyositis, scleroderma-like pattern (SD-like pattern) was observed [15–17]. Early detection of organ involvement enables earlier initiation of treatment and improved outcomes in MCTD patients.

The aim of this study is to determine whether the occurrence of skin lesions in patients with MCTD coexists with the occurrence of lesions in the NFC examination and whether a specific type of skin lesion, characteristic of SSc or SLE, is associated with a specific capillaroscopic image of the nail shaft vessels.

Materials and methods

The study was conducted with a group of patients hospitalized in the years 2007–2011 in two rheumatological centers in Poland: the Connective Tissue Disease Department of Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation in Warsaw and Department of Internal Medicine, Connective

Tissue Diseases and Geriatrics, Medical University of Gdansk in Gdansk. Prior to the study, the Bioethical Committee of the Institute of Rheumatology approved its conduct. All human research procedures followed were in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013. Before the start of the study, each patient was presented with the aim and methods of the study and written consent to participate in the study was obtained. The study involved 79 patients with MCTD. The diagnosis of the disease was established on the basis of Kasukawa's diagnostic criteria [18]. All of patients met the diagnostic criteria. Based on the medical history and available documentation, data on the onset and course of the disease were collected.

Three types of onset of the disease (time between the appearance of the first symptoms of MCTD and its full clinical picture) were distinguished: acute, where this period was less than 2 weeks; subacute, where it lasted from 2 weeks to 2 months; chronic, where it exceeded 2 months [19]. Three types of disease manifestation were determined: single phase, when after initial exacerbation, there was a period of remission; multiphase, with repeated periods of exacerbation and remission; chronic, when following initial symptoms of the disease, there was no remission. In all patients, interview and physical examinations were carried out; specifically, the occurrence of skin lesions in the course of MCTD was assessed. Next, MCTD patients were divided into 3 groups according to the skin lesions typical for particular disease units constituting the clinical picture of MCTD: SLE (butterfly-shaped rash, hair loss, UV sensitivity, and livedo reticularis), SSc (sclerodactyly, telangiectasias), and DM (heliotrope erythema, mechanic's hands, Gottron's sign, swollen eyelids, swollen nose).

In all 79 patients with MCTD, a capillaroscopic examination of finger nail shafts was performed. Each patient was allowed to adapt to environmental conditions for about 15–20 min before the examination. The first series of vessel loops of nail shafts of all fingers from II to V excluding the thumb were evaluated. Immersion oil was used to improve visibility [14, 18]. The study at the Centre in Gdansk was carried out with the MOTIC 168, the study in the center in Warsaw using the SZ2-ILST (Olympus) at a final magnification of $\times 200$. The qualitative assessing the microcirculation of the distal capillary row of all patients was assessed by the same expert. The capillaroscopy findings were classified into non-scleroderma pattern (without abnormalities, called normal in text) or scleroderma-like pattern and then describe as “Early,” “Active,” or “Late” based on Cutolo classification [20–22]. Scleroderma-like pattern is characterized with giant capillaries (diameter $> 50 \mu\text{m}$), hemorrhages, derangement, avascular areas, and neoangiogenesis [17]. Patients with normal capillary image and with scleroderma-like pattern were included in the study.

Normal distribution of continuous variables was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. As most continuous variables were not distributed normally, Mann-Whitney *U*-test

was used for intergroup comparisons. The distributions of discrete values were compared with Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. All statistical calculations were performed using Statistica 10 (StatSoft, Tulsa, OK, USA), taking $p \leq 0.05$ as statistical significance level.

Results

Study group

The study group consisted of 79 patients with MCTD, including 66 (83.5%) women and 13 (16.5%) men — the number of women (W) was almost 5 times higher than men (M) (5.03:1). All of patients fulfilled the Kasukawa's diagnostic criteria. The median age of patients during the study was 44 years (18–67). The most frequent symptoms at disease were skin lesions, articular and muscular symptoms, and hematological disorders (Table 1). Skin symptoms were found in 64 (81%) patients. Changes typical for SLE and SSc occurred with similar frequency in 43 (54%) and 48 (61%) patients, respectively, and typical for DM only in 4 (5.1%) patients. Fourteen (18%) patients had skin lesions typical of lupus, with no coexistence of other types. Skin symptoms typical for systemic scleroderma, without the presence of other types of

lesions, were found in 21 (27%) patients in the study group. In 25 (32%) cases, SLE-like skin lesions were accompanied by skin lesions typical for SSc, in 2 (2.5%) cases — lesions typical for DM. In 2 patients (2.5%), there was a co-occurrence of skin lesions typical for SLE, SSc, and DM. In many cases, skin lesions typical for more than one disease were found, while in 1/5 of patients, no such lesions were found at all. More often, the coexistence of ≥ 2 types of skin lesions (in different combinations) than one type was observed.

Patients with skin lesions compared to patients without them did not differ in terms of demographic data. The median age of patients was about 40 years, with the incidence rate falling in the third decade of life. The duration of the disease was 7–9 years and its course was most often chronic progressive (61% in patients with skin lesions and 60% in patients without skin lesions). Seventy-five patients (94.9%) had RP in the whole study group. In patients with skin lesions (SLE, SSc, DM) was presented in 60 (93.8%), while among the group lacking skin lesions, all patients had it.

In the whole group of MCTD patients, SD-like pattern was observed in 55 (69.6%) patients. In 41 (51.9%) patients, changes characteristic for “Early” pattern according to Cutolo were found. “Active” and “Late” patterns were less frequent, in 8 (10.1%) and 6 (7.6%) patients, respectively.

Table 1 Clinical symptoms in MCTD patients $n = 79$

Skin lesions	n (%)	Articular and muscular	n (%)
SLE-like skin lesion	43 (54.4)	Arthritis	21 (26.6)
DM-like skin lesion	4 (5.0)	Arthralgia	35 (44.3)
SSc-like skin lesion	48 (60.8)	Erosions	3 (3.8)
“Puffy fingers”	37 (46.8)	Deformation	12 (15.2)
Raynaud's phenomenon	75 (94.9)	Myalgia	19 (24.1)
		Weakness of the proximal muscles	12 (15.2)
Respiratory system		Neurological system	
Pleural involvement	3 (3.8)	Stroke	3 (3.8)
↓TLCO	11 (13.9)	Epilepsy	1 (1.3)
Pulmonary arteria hypertension	12 (15.2)	Depression	5 (6.3)
Interstitial lung disease	2 (2.5)	Involvement of the cranial nerves	12 (15.2)
		Involvement of peripheral nerves	11 (13.9)
Cardiovascular system		Hematological disorders	
Arterial hypertension	23 (29.1)	Leukopenia	43 (54.4)
Pericardial involvement	2 (2.5)	↑ γ -globulin	37 (46.8)
Conduction abnormalities	12 (15.2)	Lymphopenia	33 (41.8)
Nephropathy		↓ Hemoglobin level	13 (16.5)
Proteinuria > 0.5g/d	2 (2.5)	Thrombocytopenia	6 (7.6)
Proteinuria + erythrocyturia	2 (2.5)		
Other			
Sjögren's syndrome	24 (30.4)	Esophagus involvement	20 (25.3)

Abbreviation: MCTD, mixed connective tissue disease

Group of MCTD patients with skin lesions

Sixty-four (81%) MCTD patients had skin lesions. The capillaroscopic damage occurred in 44 (68.8%) patients in this group, the “Early” pattern predominated. The results are presented in Table 2.

Group of MCTD patients without skin lesions

There were no skin lesions in 15 (19%) patients with MCTD. Changes in capillaroscopic examination were found in 73.3% (11%) of patients in this group. Similarly, as in the group of patients with skin lesions, “Early” pattern dominated. The results are presented in Table 2.

Based on the study, no significant correlation was found between the presence or absence of skin lesions in patients with MCTD and the presence and type of lesions following a capillaroscopic examination (Table 2).

Analysis of MCTD patients with SLE-like skin lesions ($n = 43$)

The analysis of the group of patients with SLE-like skin lesions compared to the group of patients without such lesions is presented in Table 3. RP was present in almost all patients in this group (40; 93%). Based on the analysis, statistically significant differences in the duration and course of the disease were observed between patients with SLE-like skin lesions and patients without the presence of these skin lesions.

Among 43 patients with SLE-like skin lesions, capillaroscopic lesions were observed in a majority of patients with the prevalence of “Early” pattern. Based on the study, no significant correlation was found between the occurrence of SLE-like skin lesions and the presence or type of lesions on capillaroscopic examination in MCTD patients. The results are presented in Table 5.

Table 3 Comparison of demographic and clinical data in patients with MCTD with (SLE+) and without (SLE-) skin lesions typical of SLE

Parameter	SLE+, $n = 43$	SLE-, $n = 36$	P
Gender			
F (%)	88.4	77.8	0.169
M (%)	11.6	22.2	
Age (years)			
Median (min.–max.)	45 (19–67)	41.5 (18–62)	0.386
Average $\pm$ SD	44.5 $\pm$ 13	41.6 $\pm$ 13.2	
Age of onset (year)			
Median (min.–max.)	32 (6–66)	34.5 (12–56)	0.434
Average $\pm$ SD	31.4 $\pm$ 14.1	33.6 $\pm$ 13.7	
Disease duration (months)			
Median (min.–max.)	132 (12–420)	84 (10–264)	0.024
Average $\pm$ SD	142.2 $\pm$ 106.9	88.3 $\pm$ 63.5	
Disease course: n (%)			
Single phase	5 (12)	2 (6)	0.296
Multiphase	18 (42)	6 (17)	0.014
			0.004
Type onset of disease n (%)			
Acute	13 (30)	7 (19)	0.522
Subacute	25 (58)	25 (70)	
Chronic	5 (12)	4 (11)	

Abbreviation: MCTD, mixed connective tissue disease; SLE, systemic lupus erythematosus

Analysis of a group of MCTD patients with SSc-like skin lesions ($n = 48$)

The analysis of the group of patients with SSc-like skin lesions compared to the group of patients without such lesions is presented in Table 4. Similarly, to the group of patients with lesions typical for SLE, the occurrence of RP was found in the majority of patients, at 93.8%. Among 48 patients with SSc-like skin lesions, changes in capillaroscopic examination were observed in 32 patients (66.6%). The “Early” pattern dominated. The results are

Table 2 NFC characteristics in MCTD patients with or without skin lesions

NFC changes	Patients with skin changes ($n = 64$; 81%)	Patients without skin changes ($n = 15$; 19%)	P
No changes in NFC	20 (31.3%)	4 (26.7%)	0.73
Any NFC abnormalities	44 (68.8%)	11 (73.3%)	0.27
Early pattern	31 (48.4%)	10 (66.7%)	0.20
Active pattern	7 (11%)	1 (7%)	0.62
Late pattern	6 (9%)	0 (0%)	0.22

Abbreviation: NFC, nailfold capillaroscopy; MCTD, mixed connective tissue disease

Table 4 Comparison of demographic and clinical data in patients with (SSc+) and without (SSc-) skin lesions typical of scleroderma

Parameter	SSc+, n = 48	SSc-, n = 31	P
Gender			
F (%)	87.5	77.4	0.352
M (%)	12.5	22.6	
Age (years)			
Median (min.–max.)	46 (18–67)	41 (18–66)	0.252
Average $\pm$ SD	44.6 (13.2)	41.1 (12.7)	
Age of onset (year)			
Median (min.–max.)	33 (6–66)	33 (8–51)	0.968
Average $\pm$ SD	32.5 (15.1)	32.3 (12.0)	
Disease duration (months)			
Median (min.–max.)	116 (11–420)	84 (10–300)	0.092
Average $\pm$ SD	134.1 $\pm$ 102.6	92.2 $\pm$ 70.7	
Disease course: n (%)			
Single phase	3 (7)	4 (13)	0.353
Multiphase	13 (27)	11 (35)	
Chronic progressive	32 (66)	16 (52)	
Type onset of disease n (%)			
Acute	8 (17)	12 (39)	0.036
Subacute	32 (66)	18 (58)	
Chronic	8 (17)	1 (3)	

Abbreviation: SSc, systemic sclerosis

presented in Table 5. Based on the results of the study, it was determined that the compared groups of patients did not differ significantly in terms of gender, age, age of onset, as well as its duration and course.

There was also no significant correlation between the occurrence of SSc-like skin lesions and the presence or type of lesions in capillaroscopic examination in patients with MCTD.

Table 5 Characteristics of the capillaroscopic image depending on the type of dominant skin lesions in MCTD patients

NFC changes	SLE+	P	SSc+	P
NFC without abnormalities	12 (28%)	0.60	16 (33.3%)	0.48
NFC abnormalities	31 (72%)	0.46	32 (66.7%)	0.27
Early pattern	21 (48.8%)	0.55	21 (44%)	0.07
Active pattern	5 (11.6%)	0.63	6 (12.5%)	0.38
Late pattern	5 (11.6%)	0.13	5 (10.4%)	0.24

Abbreviation: MCTD, mixed connective tissue disease; NFC, nailfold capillaroscopy; SLE, systemic lupus erythematosus; SSc, systemic sclerosis

Discussion

Skin symptoms are easily detectable by physical examination or a thoroughly documented medical history. The type of skin lesion and the degree of their severity may make the diagnosis of the disease easier. Skin lesions observed in patients with SSc are very characteristic of this disease, enabling the diagnosis of SSc [23]. Similarly, skin symptoms are considered important during the development of MCTD classification criteria [24]. The overall picture of skin lesions in patients with MCTD compared to those with SSc is more varied. Within the study group, most (81%) of the patients with MCTD had skin lesions, which is consistent with observations of other authors [2, 25, 26]. In a study by Szodoray et al. on 201 Hungarian patients, 96% of them had skin lesions in the form of UV sensitivity, a butterfly-shaped rash, telangiectasia, and hyper/hypopigmentation [27]. In the present study, skin symptoms were classified as typical for SLE, SSc, and DM. The literature describes individual skin lesions found in patients with MCTD, but so far, their frequency has not been described in order to specify changes typical for SLE and SSc. The most common changes typical of SLE in patients with MCTD include a butterfly-shaped rash, which occurs, depending on disease activity, 30–53% of the time [28]. In SSc, however, sclerodactylia is a common symptom found in 55.2% of patients with MCTD [27]. Skin symptoms typical for DM, such as Gottron's papules or heliotrope erythema, are rarely found in patients with MCTD, as demonstrated by the study group [29]. When determining the study group divisions that is according to the type of skin lesion, qualifying a given patient to more than one group if there were skin symptoms characteristic for more than one disease was permitted. This constitutes a detriment of the study, resulting mainly not only from statistical requirements but also from the heterogeneity of clinical symptoms in MCTD.

In over 80% of SSc patients, abnormalities in capillaroscopic examination were observed [20, 30–32]. The changes in NFC have been so characteristic of SSc that the presence of SD-patterns has been included in the new EULAR/ACR classification criteria for this disease since 2013 [23]. The SD-pattern in NFC is diagnosed early in patients with SSc and may precede other symptoms or even diagnosis of SSc for many years. It is also clear that in patients with SSc, changes in microcirculation and their type reflect the severity of the disease and intensity of organ abnormalities. Numerous studies have shown a correlation between the disease progression and changes in capillaroscopic image over time. SSc patients with a "Late" pattern in NFC have a higher risk of severity and progression of skin lesions as well as organ complications [12, 13, 33]. The literature concerning mainly patients with SSc suggests a relationship between the

occurrence of changes in nail shaft microcirculation (e.g., reduced capillary density and neoangiogenesis) and the development of lung disease or pulmonary arterial hypertension in these patients [34–37]. In patients with SLE, no typical changes in capillaroscopic examination have been identified so far, and an SD-like pattern in NFC is rarely found. “Non-specific” lesions are found most often, and in about 30% of patients, mild lesions in the form of tortuosity or elongated loops may occur. Additionally, in SLE patients hemorrhages may occur more often than compared to healthy patients. However, the occurrence of SD-like pattern in patients with SLE was associated with a higher incidence rate of pulmonary arterial hypertension than compared to patients with SLE with a normal capillaroscopic image. Cutolo et al. cite studies describing the correlation between capillaroscopic changes and disease activity [38, 39]. In contrast to patients with SSc, in patients with MCTD, changes in capillaroscopic examination are less frequent. The literature suggests the occurrence of SD-like pattern in NFC in almost 60–70% of patients with MCTD among the remaining ones, “non-specific” changes or a normal image are found [31, 40, 41]. Moreover, there is little data on the relation between the capillaroscopic image and organ activity or damage in MCTD patients. There are single reports indicating the relation between the presence of capillaroscopic changes characteristic of SSc and the incidence of lung disease or muscle involvement in patients with MCTD [31, 41, 42]. In our observations, microvascular damage was found in over 60% of patients with MCTD, similarly as it is described in the literature [31]. In the studied group of patients with MCTD, skin lesions, regardless of their type, do not correlate with the presence or type of lesion found in the NFC study. In the evaluated group, SD-like pattern occurs both in patients with SSc-like and SLE-like skin lesions. In both groups of patients, the “Early” pattern predominated. The “Early” pattern is dominant regardless of the occurrence or absence of skin lesions in patients with MCTD and regardless of the type of skin involvement (SLE/SSc). Almost all patients in the study group used glucocorticosteroids, and some of them additionally used other immunosuppressive medicines such as methotrexate, azathioprine, hydroxychloroquine/chloroquine, and endoxan. It remains unclear whether immunosuppressive therapy affects the microvascular changes observed in NFC. The literature suggests that the treatment may affect microcirculatory changes [31].

In some patients with MCTD, we observe similar changes in capillaroscopic examination in the form of scleroderma-like pattern as in patients with SSc. In our study, as in the works of other authors, this is about 60% of patients. Therefore, we wonder whether, similarly to SSc patients, capillaroscopic changes in MCTD patients may correlate with disease progression and organ involvement. There are isolated studies showing an association of organ involvement with capillaroscopic findings in MCTD. The presence of SSc-like skin lesions in MCTD patients does not suggest that the course

of the disease will be similar to SSc patients. It remains unclear whether SSc-like skin lesions in patients with MCTD occurring in early stages of the disease will also dominate in the later stages and whether, as in patients with SSc, will be related to the manifestation and progression of internal organ involvement (e.g., lung involvement and pulmonary arterial hypertension). The study we have presented did not include the involvement of other organs. However, as there are few reports on capillaroscopic imaging in MCTD patients, our study may be useful in furthering and gaining knowledge about this rare disease and NFC in MCTD patients. There are few reports on this topic in the literature, the disease is rare, and the groups studied are usually small. More research is needed on this topic. If similar correlations to SSc are found, capillaroscopy could be useful in diagnosis and perhaps predicting disease progression and organ involvement in MCTD patients. Since capillaroscopy is an easy and inexpensive examination with no adverse effects, it can be performed in patients with MCTD without any harm, both in those with and without skin lesions. Lack of skin lesions in patients with MCTD does not exclude the occurrence of changes in NFC. It would enable us to analyze more groups of patients and their capillaroscopic images, providing additional information about the disease. Therefore, we believe this study is worth performing in all patients with MCTD. NFC, as a non-invasive and easily accessible tool, could be used to assess disease activity or organ involvement in MCTD patients following longer observation. Early diagnosis of organ involvement enables earlier initiation of treatment and improved outcomes in MCTD patients.

Currently, there are no validated methods for assessing the activity or damage index of MCTD. All assessments are only estimates. The majority of publications concerning MCTD use scales designed for SLEs (SLEDAI for activity assessment, SLICC/ACR DI for damage assessment) [43]. It is worth mentioning that this study included a small sample size, which beckons the need for further, larger prospective studies. In addition, we realize that the limitation of the study is the performance of a qualitative analysis.

The study did not show a correlation between the presence and absence of skin lesions, regardless of their type (SSc or SLE), nor the SD-like patterns in NFC in the group of MCTD patients. Even more frequent changes in NFC occurred in patients without any skin lesions, but no statistical significance was demonstrated. Currently, there are no data on abnormalities in capillaroscopic examination during the disease and their relation to the activity or progression of the disease in patients with MCTD. Therefore, observations should be repeated after 5 years on patients with MCTD in order to assess the changes over time in the capillaroscopic examination in comparison with the clinical evaluation of MCTD.

Declarations

Disclosures None.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Chaigne B, Scirè CA, Talarico R, Alexander T, Amoura Z et al (2018) Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 4(Suppl 1):e000783
- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR (1972) Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52:148–159
- Bennett RM, O'Connell DJ (1980 Aug) Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Semin Arthritis Rheum* 10(1):25–51
- Venables PJW (2006) Mixed connective tissue disease. *Lupus* 15(3):132–137
- Furtado RN, Pucinelli MC, Cristo VV, Andrade LEC, Sato EI (2002) Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus* 11:35–41
- Kahaleh MB (2004) Vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Clin Exp Rheumatol* 22(Suppl 33):19–23
- Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, Cinelli M, Urbani S, Marrelli A, Dolo V, Pavan A, Saccardi R, Tyndall A, Giacomelli R, Matucci CM (2007) Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 56:1994–2004
- Cutolo M, Soldano S, Smith V (2019 Jul) Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol* 15(7):753–764
- Tavakoli ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson B-E (2015) Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *Biomed Res Int* 2015:974530
- Smith V, Herrick A, Ingegnoli F, Damjanov N, de Angelis R, Denton CP, Distler O, Espejo K, Foeldvari I, Frech T, Garro B, Gutierrez M, Gyger G, Hachulla E, Hesselstrand R, Iagnocco A, Kayser C, Melsens K, Müller-Ladner U, Paolino S, Pizzorni C, Radic M, Riccieri V, Snow M, Stevens W, Sulli A, van Laar J, Vonk MC, Vanhaecke A, Cutolo M, EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the Scleroderma Clinical Trials Consortium Group on Capillaroscopy (2020 Mar) Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 19(3):102458
- Cutolo M, Paolino S, Smith V (2019) Nailfold capillaroscopy in rheumatology: ready for the daily use but with care in terminology. *Clin Rheumatol* 38:2293–2297
- Ruaro B, Pizzorni C, Paolino S, Smith V, Ghio M, Casabella A, Alessandri E, Patané M, Sulli A, Cutolo M (2019 Sep) Correlations between nailfold microvascular damage and skin involvement in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* 125:103874
- Pizzorni C, Sulli A, Paolino S et al (2017 Dec) Progression of organ involvement in systemic sclerosis patients with persistent "Late" nailfold capillaroscopic pattern of microangiopathy: a prospective study. *J Rheumatol* 44(12):1941–1942
- Boulon C, Aïouaz S, Blaise S et al (2019) Correlation between capillaroscopic classifications and severity in systemic sclerosis: results from the SCLEROCAP study at inclusion. *Clin Exp Rheumatol* 37(Suppl. 119):S63–S68
- Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M (2016) Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia* 54(2):67–72
- Ruaro B, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Paolino S, Alessandri E, Trombetta AC, Cutolo M et al (2018) Advances in nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *JSRD*. 3:122–131
- Lamova SN (2020) Scleroderma-like pattern in various rheumatic diseases. *J Rheumatol* 47(6):942
- Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S (1987) Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp G (eds) *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Elsevier, Amsterdam, pp 41–47
- Olesińska M (2012) Jakość życia chorych na mieszaną chorobę tkanki łącznej i jej uwarunkowania kliniczne i demograficzne. Medical Communications Sp. z o.o., Warszawa
- Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Cravio C, Basso M, Serio B, Sulli A (2004 Jun) Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 43(6):719–726
- Lamova S, Hermann W, Muller-Ladner U (2013) Nailfold capillaroscopy – its role in diagnosis and differential diagnosis of microvascular damage in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev* 9(4):254–260
- Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C (2006) Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford)*:iv43–iv46
- Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, Thalhammer C, Gratwohl A, Matucci-Cerinic M, Tyndall A (2008) Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 67:1057–1059
- Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, Bombardieri S (2014 Feb-Mar) The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun* 48–49:46–49
- Lundberg I, Hedefors E (1991) Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* 18(10):1511–1519
- Maldonado ME, Perez M, Pignac-Kobinger J, Marx ET, Tozman EM, Greidinger EL, Hoffman RW (2008) Clinical and immunologic manifestations of mixed connective tissue disease in a Miami population compared to a Midwestern US Caucasian population. *J Rheumatol* 35(3):429–437
- Szodray P, Hajas A, Kardos L, Dezso B, Soos G, Zold E, Vegh J, Csipo I, Nakken B, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E (2012) Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus* 21:1412–1422
- Burdett MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC (1999) Long term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal and serologic findings. *Arthritis Rheum* 42: 899–909

29. Wallace D, Hahn B H, Dubois'. Lupus erythematosus and related syndromes: Hoffman R, Greidinger E. Mixed Connective Tissue Disease, Chapter 41; Elsevier Health Sciences, 2013.
30. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC et al (2016) Nailfold capillaroscopy and clinical applications in systemic sclerosis. *Microcirculation* 105:119–124
31. de Holanda Mafaldo Diógenes A, Bonfá E, Fuller M, Correia Caleiro MT (2007) Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus*. 16(4):254–258
32. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA Jr, Rodnan GP, Sharp GC, Wolfe JF (1980 Feb) Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 23(2):183–189
33. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, Seriole C, Botticella G, Molfetta L, Odetti P, Smith V, Cutolo M (2018 Sep 1) Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 57(9):1548–1554
34. Ji LL, Wang H, Zhang XH et al (2018) Correlation between nailfold capillaroscopic findings and presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *J Peking Univ* 50(3):501–506
35. Corrado A, Correale M, Mansueto N, Monaco I, Carriero A, Mele A, Colia R, Di Biase M, Cantatore FP (2017) Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res* 114:46–51
36. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, Sulli A, Piette Y, de Keyser F, Cutolo M (2013 Dec) Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 40(12):2023–2028
37. Celińska-Löwenhoff M, Pastuszczyk M, Pelka S-PM, Wojas-Pelc A, Musiał J (2020) Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease. *Arch Med Sci* 16(2):297–301
38. Donnarumma JFS, Ferreira EVM, Ota-Arakaki J, Kayser C (2019 Jan 6) Nailfold capillaroscopy as a risk factor for pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients. *Adv Rheumatol* 59(1):1
39. Cutolo M, Melsens K, Wijnan S (2018 Apr) Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: a systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev* 17(4):344–352
40. Jeka S, Opoka-Winiarska V (2017) Znaczenie badania kapilaroskopowego w mieszanej chorobie tkanki łącznej i niezróżnicowanej chorobie tkanki łącznej. *Atlas Praktycznej kapilaroskopii w reumatologii. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne*. str 65-66.
41. Paolino S, Ferrari G, Pizzorni C, Patané M, Smith V, Cutolo M, Sulli A (2019) Long-term follow-up of nailfold videocapillaroscopic microvascular parameters in mixed connective tissue disease versus systemic sclerosis patients: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 37(Suppl. 119):S102–S107
42. Bernardino V, Rodrigues A, Lladó A, Panarra A (2020 Feb) Nailfold capillaroscopy and autoimmune connective tissue diseases in patients from a Portuguese nailfold capillaroscopy clinic. *Rheumatol Int* 40(2):295–301
43. Lage LV, Caleiro MTC, Carvalho JF (2010) Proposed disease activity criteria for mixed connective tissue disease. *Lupus* 19:223–224

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

11.2. Naifold capillaroscopy in mixed connective tissue disease patients.

Clinical Rheumatology
<https://doi.org/10.1007/s10067-024-06879-7>

ORIGINAL ARTICLE



Naifold capillaroscopy in mixed connective tissue disease patients

Sylwia Ornowska¹ · Mariusz Wudarski¹ · Ewa Dziewięcka² · Marzena Olesińska¹

Received: 21 June 2023 / Revised: 17 January 2024 / Accepted: 18 January 2024
© The Author(s), under exclusive licence to International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2024

Abstract

Introduction Mixed connective tissue disease (MCTD) is a rare systemic disease characterized by overlapping features of systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), dermatomyositis (DM/PM), and rheumatoid arthritis (RA). Naifold capillaroscopy (NFC) is a non-invasive test for evaluating the capillaries of the nail shaft used in the diagnosis of rheumatic diseases. **Objectives** To determine whether there are characteristic abnormalities in NFC in MCTD patients, and whether the type of NFC lesions correlates with organ involvement in these patients.

Methods Clinical picture and NFC patterns were analyzed in 43 patients with MCTD. Capillaroscopic images were divided into scleroderma-like pattern (SD-like pattern) according to the Cutolo classification, non-specific lesions, and normal images. Relationships between the clinical aspects considered in the MCTD classification criteria and the changes in the capillaroscopic images were evaluated.

Results SD-like pattern was present in 20 MCTD patients (46.51%) with a predominance of the “early” pattern. Giant, branched, dilated capillaries and reduced capillary density were found more frequently in MCTD patients compared to the control group (p -values 0.0005, 0.005, 0.02, < 0.0001 respectively). There were associations found between the presence of a reduced number of vessels, avascular areas, and SD-like pattern with the presence of sclerodactyly in MCTD patients ($p = 0.002$, $p = 0.006$, $p = 0.02$, respectively), alongside an association between the presence of branched vessels and the subpapillary plexus with pulmonary arterial hypertension (PAH) ($p = 0.04$ and $p = 0.005$, respectively).

Conclusions MCTD patients are significantly more likely to have abnormalities upon NFC. It is worthwhile to perform capillaroscopic examination in MCTD patients.

Key Points

- Scleroderma-like pattern was found in more than half of the MCTD patients.
- Reduced capillary density was found to be a significant predictor of the diagnosis of MCTD.
- There were relationships between the presence of reduced capillary density, avascular areas, and SD-like with the presence of sclerodactyly in the MCTD patients.
- There was an association between the presence of branched vessels and the visibility of the subpapillary plexus and pulmonary arterial hypertension (PAH).

✉ Sylwia Ornowska
sylwia.ornowska@spartanska.pl; sylwia664@wp.pl

Mariusz Wudarski
mariusz.wudarski@spartanska.pl

Ewa Dziewięcka
ewa@dziewiecka.pl

Marzena Olesińska
marzena.olesinska@vp.pl

¹ Department of Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, ul. Spartańska 1, 02-637 Warsaw, Poland

² Department of Cardiac and Vascular Diseases, Jagiellonian University Collegium Medicum, Cardiac Institute, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

Keywords Connective tissue disease · Microvascular damage · Scleroderma · Microscopy

Introduction

Mixed connective tissue disease (MCTD) is a chronic autoimmune systemic connective tissue disease. It is characterized by overlapping features of various systemic connective tissue diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), dermatomyositis (DM/PM), and rheumatoid arthritis (RA). Typically, antibodies to U1-RNP are present in high titers [1, 2]. In

Published online: 21 March 2024

Springer

the clinical picture, symptoms from different systems and organs are observed, and they vary in different patients. Most patients show Raynaud's phenomenon (RP), which can precede the onset of disease symptoms by up to several years [3, 4]. Nailfold capillaroscopy (NFC) allows the assessment of the capillaries of the nail shaft (distal capillary row). It is a non-invasive, easy, and safe examination. It is also a cheap and well-available diagnostic method. The examination can be carried out using portable capillaroscopes with a built-in camera with up to 200× magnification. Qualitative and quantitative assessment of microvascular changes is possible [5]. The test is recommended to be performed in all patients with RP. It allows differentiation of primary and secondary RP [5]. The appearance of giant capillaries in the distal capillary row is chronologically the first significant finding for the development of disorders from the scleroderma spectrum (such as systemic sclerosis, dermatomyositis, undifferentiated and mixed connective tissue diseases) [6]. Abnormalities of capillaroscopic examination are part of the ACR/EULAR 2013 classification criteria for SSc [5, 7, 8]. In patients with SSc, microvascular changes are very characteristic of the disease entity and are called scleroderma pattern (SD-pattern). According to Cutolo classification, there are three phases depending on the severity of the lesions: early, active, and late pattern [9, 10]. In SSc patients, changes in the microcirculation reflect the severity of organ changes and disease activity: there is a correlation between disease progression and progression of the capillaroscopic picture [11, 12]. In some MCTD patients, as well as in patients with DM/PM and other scleroderma-like disorders, are also observed in capillaroscopic changes resembling those of scleroderma [13]. These are referred to as scleroderma-like pattern (SD-like pattern) [14, 15]. To date, there are few reports in the literature on the capillaroscopic picture in MCTD patients and its relationship to organ involvement.

The purpose of this study is to describe whether there are characteristic changes in NFC examination for MCTD patients. In addition, an attempt was made to assess whether a particular type of microvascular lesion coexists with the presence of organ involvement in MCTD patients.

Materials and methods

The study was conducted in a group of 43 patients with a diagnosis of MCTD. The diagnosis of the disease was based on the Kasukawa [16] and Alargon-Segovia [17] classification criteria. All patients were hospitalized at the Connective Tissue Disease Department of the Institute of Geriatrics, Rheumatology, and Rehabilitation (NIGRiR) in Warsaw, Poland, from 2020 to 2022. The control group included 19 healthy patients with a similar age and gender distribution to

the study group. Prior to the study, the Bioethical Committee of the Institute of Rheumatology approved the undertaking. All human research procedures followed were in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013. Before the study began, each patient read and signed a consent form. Each patient had a physical and subject examination. Analyzed data was collected. Organ involvement was assessed by selecting the most frequently involved organs in patients with MCTD, taking into account the classification criteria of the disease (including respiratory, cardiovascular, skin, gastrointestinal). Subsequently, capillaroscopic examination of the capillaries of the nail shaft of the second through fifth fingers of both hands was performed in all patients. Thumbs were excluded from the evaluation. In each patient, the examination was performed and then evaluated by a single examiner. Each patient was allowed to acclimatize to the prevailing environmental conditions for about 15–20 min before the start of the examination. Immersion oil was used to improve visibility [16]. The examination was performed with a Dino Lite capillaroscope, using a 200× magnification. Qualitative and quantitative evaluation of the lesions was performed. Capillaroscopic lesions were classified using the Cutolo assessment criteria [18, 19]. On this basis, the images were divided into normal, non-specific, and SD-like patterns. Lesions typical of scleroderma spectrum disorders are characterized by giant capillaries (diameter > 50 µm), hemorrhages, derangement, avascular areas, and neoangiogenesis [15]. Images not meeting the criterion for a SD-like pattern and not classified as normal were graded as non-specific [20]. A similar evaluation was performed in the control group. The results were compared.

All values are presented as mean ± standard deviations or percentages (counts). The Shapiro–Wilk test was used for the analysis of the normal distribution of quantitative variables. The comparisons of the continuous variables were conducted with a *t*-test—all quantitative variables had a normal distribution, and the comparisons of the qualitative parameters were carried out using the χ^2 test or Fisher's exact test when appropriate. The associations between the analyzed quantitative parameters were analyzed with univariate logistic regression method. All results were considered statistically significant when the *p*-value was < 0.05. The Statistica package, version 13.0 (StatSoft, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA), was used for the statistical analysis.

Results

Study group

The study group consisted of 43 patients, including 36 (83.72%) women and 7 (16.28%) men. All the patients

had a diagnosis based on the Kasukawa and Alargon-Segovia classification criteria [14, 15]. The median age of the study group was 43 (22–77). The duration of the disease averaged 136.72 months. All patients had RP. Demographic data were collected in Table 1. Clinical characteristics of MCTD patients are presented in Table 2.

The majority of patients in the study group used immunosuppressive therapy ($n=38$, 88.4%); only 5 patients were without immunosuppressive therapy. One-third of the patients used corticosteroids; in addition, patients used antimalarials, methotrexate, mycophenolate mofetil, and, less frequently, azathioprine, cyclosporine, and cyclophosphamide. The data are presented in Table 3.

Capillaroscopic findings

Approximately half of the patients in the MCTD group had SD-like pattern ($n=20$; 46.51%). This group was dominated by an early pattern according to the Cutolo classification. An active pattern was described in 7 patients, while a late pattern was described in 3 patients. Non-specific and normal images were found in 8 and 15 patients, respectively. The results are shown in Table 4. Capillaroscopic patterns are shown in Figs. 1, 2 and 3.

Table 1 Demographic data of MCTD and control groups

	MCTD $n=43$	Control $n=19$
Gender n [%]		
Male	7 [16.28]	7 [36.84]
Female	36 [83.72]	12 [63.16]
Age (years)	43.03 $\pm$ 12.59	45.26 $\pm$ 10.83
Disease duration (months)	136.72 $\pm$ 92.46	—

MCTD, mixed connective tissue disease

Table 2 Clinical characteristics of MCTD patients

Clinical symptoms	n (%)
Raynaud's phenomenon	43 (100)
Interstitial lung disease (ILD)	14 (32.56)
Pulmonary arterial hypertension (PAH)	2 (4.65)
Myopathy	1 (2.33)
Esophagus involvement	6 (13.95)
Sclerodactylia	10 (23.26)
Puffy fingers	24 (55.81)
Sjogren's syndrome	13 (30.23)
Thrombocytopenia	7 (16.28)
Leukopenia	5 (11.63)
Anemia	3 (6.98)
Arthritis	4 (9.30)

MCTD, mixed connective tissue disease

Table 3 Treatment in MCTD patients

Drugs	n (%)
Glucocorticosteroids	31 (72.1)
Antimalarial drugs	22 (51.2)
Methotrexate	8 (18.6)
Mycophenolate mofetil	2 (4.7)
Azathioprine	1 (2.3)
Cyclosporine	1 (2.3)
Cyclophosphamide	1 (2.3)

MCTD, mixed connective tissue disease

Table 4 Qualitative assessment of microvascular changes in the MCTD vs control groups

	MCTD $n=43$	Control $n=19$	p -value
SD-like pattern	20 (46.5%)	0 (0%)	0.0003
Early pattern	10 (23.3%)	0	
Active pattern	7 (16.3%)	0	
Late pattern	3 (7%)	0	
Non-specific picture	8 (18.6%)	0	
Normal capillaroscopic image	15 (34.9%)	19 (100%)	<0.0001

MCTD, mixed connective tissue disease

Giant and branched capillaries were more common in the MCTD group. The mean number of vessels in the study group was less than normal ($<7/\text{mm}$). In addition, dilated and tortuous capillaries were frequently found. The data are shown in Table 5.



Fig. 1 Early pattern

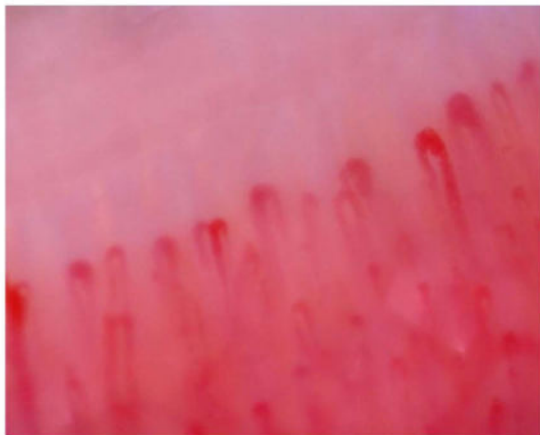


Fig. 2 Active pattern

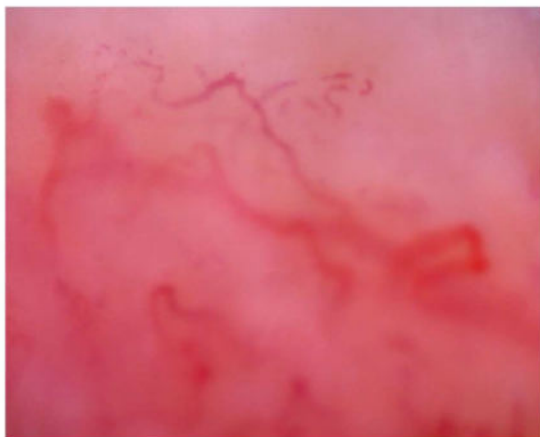


Fig. 3 Late pattern

The control group included 19 healthy patients with a similar age and gender distribution to the study group (Table 1). None of the patients in this group had a SD-like pattern. The capillaroscopic image of the vessels was normal. There was a higher incidence of tortuous capillaries—in 13 patients (68.42%). The data are shown in Table 5.

Comparison of MCTD and control groups

There was a statistically significant higher prevalence of giant, branched, and enlarged capillaries in the MCTD

Table 5 Characteristics of capillaroscopic image in MCTD and control groups

Parameter	MCTD <i>n</i> = 43	Control <i>n</i> = 19	<i>p</i> -values
Subpapillary plexus	9	4	0.99
Giant capillaries	19	0	0.0005
Enlarged loops	20	3	0.02
Branched capillaries	14	0	0.005
Neoangiogenesis	7	0	0.06
Hemosiderin deposits	3	0	0.24
Microhaemorrhages	4	0	0.17
Number of capillaries/capillary density	6.8	9.11	<0.0001
Tortuous capillaries	26	13	0.55
Avascular areas	6	0	0.09

MCTD, mixed connective tissue disease

group (*p*-values 0.0005, 0.005, 0.02, respectively). In addition, the number of capillaries was significantly lower in the MCTD group compared to the control group ($p < 0.0001$). The number of capillaries was found to be a significant predictor of the diagnosis of MCTD (OR 0.163 [95% CI 0.062–0.431], $p = 0.0002$). SD-like pattern was more frequent in statistically significant terms in the MCTD group compared to the control group ($p = 0.0003$).

We evaluated the association between the clinical aspects considered in the classification criteria of MCTD and changes in capillaroscopic imaging. Significant relationships were found between the presence of reduced capillary density (5.6 ± 1.4 vs. 7.2 ± 1.2 , $p = 0.002$), avascular areas ($n = 4$ (40%) vs. $n = 2$ (6%), $p = 0.006$), and SD-like pattern ($n = 8$ (80%) vs. $n = 12$ (36%), $p = 0.02$) with the presence of sclerodactyly in the MCTD patients evaluated, as well as a association between the presence of branching vessels and the prominence of subpapillary plexus and pulmonary arterial hypertension (PAH) ($n = 2$ (100%) vs. $n = 12$ (29%), $p = 0.04$, $n = 2$ (100%) vs. $n = 7$ (17%), $p = 0.005$, respectively). No relationship was found for other clinical aspects.

Discussion

The occurrence of microvascular alterations in SSc and systemic sclerosis spectrum disorders may be related to microvascular damage, which occurs in the pathogenesis of these disease entities [21, 22]. Compared to SSc, the typical pattern of changes within the nail shaft vessels has not yet been confirmed in MCTD. The relationship between changes in capillaroscopic imaging and organ changes in patients with MCTD has also not been clearly

confirmed [23]. It is known that changes in microcirculation in patients with SSc correlate with the presence of organ changes and their progression. The severity of organ lesions is reflected in the progression of vascular lesions upon capillaroscopic examination. Capillaroscopic examination can pick up early microvascular changes, often even before the diagnosis of the disease is made. The capillaroscopic picture in SSc is very characteristic, occurring in almost all patients [13, 24, 25].

The analysis showed that we can observe abnormalities in capillaroscopic examination in some patients with MCTD. In the MCTD patients, SD-like pattern was found in more than half of the patients. SD-like pattern is significantly more common in MCTD patients than in the general population. Similar are the reports of other authors that we can find in the available literature [23, 26, 27]. Among patients with SD-like pattern, early-type lesions according to the Cutolo classification were most frequently found, while late-type lesions were observed least frequently. In contrast, one-fifth of the patients were found to have non-specific lesions, while the remaining patients had a normal capillaroscopic picture, which also lines up with reports of other researchers [26–28].

Patients with MCTD had a significantly higher incidence of certain microvascular lesions. Lesions such as giant capillaries, branching capillaries, or dilated capillaries were found more frequently compared to the control group. A reduction in the number of capillaries was also significantly more frequently observed. Reduced capillary density count proved to be a significant predictor for the diagnosis of MCTD in the study group. These data are consistent with observations of groups of patients with MCTD [23, 26, 29–31].

In the literature, we find data on the association of the presence of branching capillaries and megacapillaries in NFC with the occurrence of interstitial lung disease (ILD) and PAH. Most of the data are related to capillaroscopy in patients with SSc. [32, 33]. One can find isolated reports that indicate the possibility of similar associations in patients with MCTD [29, 34, 35]. However, these have not been conclusively confirmed.

The relationship between clinical symptoms (collected based on classification criteria) and parameters assessed by capillaroscopic imaging was evaluated in the MCTD group. Patients with PAH were more likely to have a prominent subpapillary plexus and branched capillaries. Patients with sclerodactyly were statistically significantly more likely to have a reduced number of vessels and more likely to have avascular areas, a scleroderma-like pattern was also more frequently present. In addition, the number of capillaries was found to be a significant predictor of sclerodactyly. This has not previously been described in the literature. Associations have been described between

changes in capillaroscopic imaging and the presence of lung disease and muscle involvement, which was not found in our group [29, 34]. Sclerodactyly is found in almost all SSc patients, with MCTD present in more than half of patients [36]. In the study group, sclerodactyly was found in 10 patients, more than half of whom presented a scleroderma-like pattern upon capillaroscopic examination. There are no reports on whether the clinical picture of MCTD patients with a predominantly scleroderma-like component (sclerodactyly, SD-like pattern, among others) can suggest a similar course and organ involvement as in patients with SSc.

We realize that the study has drawbacks. A limitation of the study is the small size of the study group. The disease is rare in the general population. There are few reports and articles on MCTD. Therefore, we believe that our article allows us to expand the knowledge of this rare disease entity despite the small study group. Unfortunately, due to the small group of patients and the lack of group balancing (in terms of organ involvement), the results may be distorted, which is also a limitation of our study. In connection with the ERN ReCONNET initiative, an effort is being made for international research in rare CTDs that will allow us to better characterize them and assess prognostic factors and effective therapies.

Considering the results, it seems worthwhile to perform capillaroscopic examination in MCTD patients [37]. The examination is easy to perform, as well as minimally invasive and inexpensive. The presence of giant or dilated capillaries as well as branching capillaries is more often found in patients with MCTD; in addition, a reduced number of vessels is more often observed in these patients compared to the general population. The finding of the above-mentioned abnormalities may raise the suspicion of MCTD and may be helpful in the differential diagnosis of systemic diseases.

Because the symptoms of the disease manifest themselves inconclusively, and the clinical picture is frequently unclear in the early stages of the disease, the presence of lesions upon capillaroscopic examination (in patients with suspected MCTD) may indicate that these patients should be monitored more closely. It has been shown that the presence of changes on capillaroscopic examination may allow one to predict the development of systemic diseases in patients with RP [38].

At present, it is not yet fully confirmed whether immunosuppressive therapy affects the microvascular changes observed on capillaroscopy. The literature suggests that treatment may affect microvascular changes in MCTD patients. There are reports indicating a change in the capillaroscopic picture in some MCTD patients following treatment. [27, 35]. Further observations on the change of the

capillaroscopic image over time and under the influence of treatment are needed.

The finding of lesions upon capillaroscopic examination can identify a group of patients requiring closer observation for the disease and may help in deciding on a diagnosis. However, it should be remembered that the absence of lesions on NFC does not exclude the diagnosis of MCTD. In addition, the presence of some vascular abnormalities may suggest early organ involvement, such as ILD or PAH. However, this requires further observation and study over time. More research is needed to expand knowledge on this subject.

Declarations

Disclosures None.

References

- Chaigne B, Scirè CA, Talarico R, Alexander T, Amoura Z et al (2018) Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 4(Suppl 1):e000783. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000783>
- Venables PJW (2006) Mixed connective tissue disease. *Lupus* 15(3):132–137
- Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø (2016) Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30(1):95–111. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002>
- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR et al (1972) Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52:148–159
- Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the Scleroderma Clinical Trials Consortium Group on Capillaroscopy et al (2020) Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 19(3):102458. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
- Dima A, Berza I, Popescu DN, Parvu MI (2021) Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine. *Rom J Intern Med* 59(3):201–217. <https://doi.org/10.2478/rjim-2021-0007>
- Cutolo M, Paolino S, Smith V (2019) Nailfold capillaroscopy in rheumatology: ready for the daily use but with care in terminology. *Clin Rheumatol* 38:2293–2297. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04716-w>
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al (2013) 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 72(11):1747–1755
- Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C (2007) The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21(6):1093–1108. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.10.001>
- Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, Sulli A, Piette Y, De Keyser F, Cutolo M (2013) Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 40(12):2023–2028. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130528>
- Ruaro B, Pizzorni C, Paolino S, Smith V, Ghio M, Casabella A, Alessandri E, Patané M, Sulli A, Cutolo M (2019) Correlations between nailfold microvascular damage and skin involvement in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* 125:103874. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.04.004>
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S (2000) Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 27(1):155–160
- Lamova SN, Müller-Ladner U (2019) Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 4(3):200–211. <https://doi.org/10.1177/2397198319833486>
- Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M (2016) Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia* 54(2):67–72. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60215>
- Lamova SN (2020) Scleroderma-like pattern in various rheumatic diseases. *J Rheumatol* 47(6):942. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200020>
- Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S (1987) Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp G (eds) *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Elsevier, Amsterdam, pp 41–47
- Alarcon-Segovia D, Villareal M (1987) Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC (eds) *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*. Elsevier, Amsterdam, pp 33–40
- Cutolo M (ed) (2010) *Atlas of Capillaroscopy in rheumatic diseases*. Elsevier Srl, Milano
- Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Cravioito C, Basso M, Seriole B, Sulli A (2004) Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 43(6):719–726. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh156>
- Ghizzoni C, Sebastiani M, Manfredi A, Campomori F, Colaci M, Giuggioli D, Ferri C (2015) Prevalence and evolution of scleroderma pattern at nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis patients: Clinical and prognostic implications. *Microvasc Res* 99:92–95. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.03.005>
- Pizzorni C, Ferrari G, Schenone C, Hysa E, Carmisciano L, Gotelli E, Pacini G, Sulli A, Paolino S, Smith V, Cutolo M (2022) Capillaroscopic analysis of the microvascular status in mixed versus undifferentiated connective tissue disease. *Microvasc Res* 142:104367. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104367>
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A, Smith V (2013) Early diagnostic and predictive value of capillaroscopy in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev* 9:249–253
- Paolino S, Ferrari G, Pizzorni C, Patané M, Smith V, Cutolo M, Sulli A (2019) Long-term follow-up of nailfold videocapillaroscopic microvascular parameters in mixed connective tissue disease versus systemic sclerosis patients: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 119(4):102–107
- Lamova SN, Kurteva EK, Dzhambova SS, Vasilev GH, Kyurkchiev DS, Geneva-Popova MG (2022) Capillaroscopy and immunological profile in systemic sclerosis. *Life (Basel)* 12(4):498. <https://doi.org/10.3390/life12040498>
- Sulli A, Paolino S, Pizzorni C, Ferrari G, Pacini G, Pesce G, Carmisciano L, Smith V, Cutolo M (2020) Progression of nailfold capillaroscopic patterns and correlation with organ involvement in systemic sclerosis: a 12 year study. *Rheumatology (Oxford)* 59(5):1051–1058. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez374>. Erratum. In: *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(5):1192

26. Felis-Giemza A, Ornowska S, Haładaj E, Czuszyńska Z, Olesińska M (2022) Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 41(1):281–288. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05717-4>
27. de HolandaMafaldoDiógenes A, Bonfá E, Fuller M, Correia-Caleiro MT (2007) Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus* 16(4):254–258. <https://doi.org/10.1177/0961203307076517>
28. Kowal-Bielecka O, Kuryliszyn-Moskal A (2017) Znaczenie badania kapilaroskopowego w mieszanej chorobie tkanki łącznej i niezróżnicowanej chorobie tkanki łącznej. In: Jeka S, Opoka-Winiarska V (eds) *Atlas Praktycznej kapilaroskopii w reumatologii*. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Warszawa, pp 65–66
29. Bernardino V, Rodrigues A, Lladó A, Panarra A (2020) Nailfold capillaroscopy and autoimmune connective tissue diseases in patients from a Portuguese nailfold capillaroscopy clinic. *Rheumatol Int* 40(2):295–301. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04427-0>
30. Blockmans D, Vermeylen J, Bobbaers H (1993) Nailfold capillaroscopy in connective tissue disorders and in Raynaud's phenomenon. *Acta Clin Belg* 48(1):30–41. <https://doi.org/10.1080/17843286.1993.11718282>
31. Chebbi PP, Goel R, Ramya J, Gowri M, Herrick A, Danda D (2022) Nailfold capillaroscopy changes associated with anti-RNP antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 42(8):1355–1361. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04894-4>
32. Ji LL, Wang H, Zhang XH, Zhang ZL (2018) Correlation between nailfold capillaroscopic findings and presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban [Journal of Peking University]* 50(3):501–506 (Chinese)
33. Corrado A, Correale M, Mansueto N, Monaco I, Carriero A, Mele A, Colia R, Di Biase M, Cantatore FP (2017) Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res* 114:46–51. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.06.005>
34. Celińska-Löwenhoff M, Pastuszek M, Pelka S-PM, Wojas-Pelc A, Musiał J (2020) Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease. *Arch Med Sci* 16(2):297–301. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81129>
35. Todoroki Y, Kubo S, Nakano K, Miyazaki Y, Ueno M, Satoh-Kanda Y, Kanda R, Miyagawa I, Hanami K, Nakatsuka K, Saito K, Nakayama S, Tanaka Y (2022) Nailfold microvascular abnormalities are associated with a higher prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with MCTD. *Rheumatology (Oxford)* 61(12):4875–4884. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac165>
36. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, Dezso B, Soos G, Zold E, Vegh J, Csipo I, Nakken B, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E (2012) Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus* 21(13):1412–1422. <https://doi.org/10.1177/0961203312456751>
37. Radić M, Overbury RS (2021) Capillaroscopy as a diagnostic tool in the diagnosis of mixed connective tissue disease (MCTD): a case report. *BMC Rheumatol* 5(1):9. <https://doi.org/10.1186/s41927-021-00179-2>
38. Wu PC, Huang MN, Kuo YM, Hsieh SC, Yu CL (2013) Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *J Formos Med Assoc* 112(8):482–488. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.029>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

11.3. Microvascular damage – a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease?

Case-based review

Reumatologia 2021; 59, 2: 115–120
DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2021.105457>

Microvascular damage – a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease?

Sylvia Ornowska¹ , Marek Chojnowski¹ , Anna Felis-Giemza¹ , Łukasz Dudek² ,
Marzena Olesińska¹ 

¹Department of Systemic Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland

²Medical University of Warsaw, Poland

Abstract

Mixed connective tissue disease (MCTD) is a complex entity, which incorporates features of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis (SSc) and polymyositis/dermatomyositis (PM/DM). Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a simple, safe and non-invasive technique of capillary vessel assessment, allowing for qualitative and quantitative assessment of microcirculation. NVC plays a pivotal role in the diagnostic algorithm of connective tissue diseases, especially in systemic sclerosis (SSc). Numerous studies have shown a correlation between organ involvement and disease progression in SSc.

In the current literature, there are limited data on relationship between NVC and organ involvement in MCTD patients. In the present article the relevant literature describing NVC examination in patients with MCTD and comparisons with some clinical situations are discussed.

Key words: systemic sclerosis, connective tissue disease, microscopy, microvascular damage.

Introduction

Mixed connective tissue disease (MCTD) is a complex entity, which incorporates features of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis (SSc) and polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) [1].

The clinical presentation and disease severity of MCTD varies significantly among patients, but its most common features are Raynaud's phenomenon (RP), digital edema (puffy fingers), arthralgia, muscle weakness and high titers of anti-U1RNP antibodies. In more severe cases, patients may develop interstitial lung disease (ILD) and, less frequently, pulmonary arterial hypertension (PAH) [2].

Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a simple, safe and non-invasive technique of capillary vessel evaluation, allowing for qualitative and quantitative assessment of microcirculation. NVC plays a pivotal role in diagnostic algorithms of rheumatic connective tissue

diseases, especially in differentiating primary and secondary RP and diagnosing SSc [3].

The extent of microvascular damage observed in SSc, or a so-called scleroderma pattern, has a well-established connection with disease progression and internal organ involvement [4]. In other scleroderma-spectrum disorders, such as MCTD and DM, microvascular damage could also be observed and is called a scleroderma-like pattern. However, the association between these alterations and disease severity is still being investigated [3].

Material and methods

To the authors' knowledge there is little data in the literature on the relationship between changes in NVC and organ involvement in MCTD patients. The relevant literature describing NVC examinations in patients with MCTD was reviewed.

Address for correspondence:

Sylvia Ornowska, Department of Systemic Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, 1 Spartańska St., 02-637 Warszawa, Poland, e-mail: sylvia664@wp.pl, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2895-4178>

Submitted: 23.07.2020; Accepted: 10.02.2021

We retrospectively reviewed our patients' medical history to identify patients with MCTD and different course of the disease. We chose two patients, who both met Kasukawa's criteria for MCTD.

A systematic search of the literature in the electronic database PubMed was conducted using the search terms "mixed connective tissue disease" and "capillaroscopy" in the period from January 2004 to December 2019.

Studies were included if they evaluated capillary alterations in adult patients with MCTD. We were looking for a correlation between capillaroscopic changes and organ involvement in MCTD. Moreover, we used reports describing capillaroscopic changes and their relationship with organ involvement in SSc patients.

From the review of available literature in the last 15 years, finally those directly describing NVC in the context of MCTD were taken into account. Ten original and review articles as well as suggestions of recommendations devoted to this subject were included for analysis and discussion. The reference of the works on this topic to the described clinical pictures (cases) allowed the discussion to be deepened.

Case 1

The first patient is a 50-year-old man with a 4-year history of MCTD, complicated by ILD and PAH. He was admitted to our department due to exacerbation of RP, pain of multiple peripheral joints, progressive muscle weakness in the shoulder and pelvic girdle, shortness of breath, weight loss and general malaise. He was previously treated with prednisone 5 mg/day, hydroxychloroquine (HCQ) 200 mg/day and sildenafil 60 mg/day.

On admission, the patient's general condition was fair and stable. Physical examination revealed swelling of metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints of both hands, restriction of motion in the shoulder joints and pronounced muscle weakness in the shoulder girdle.

Laboratory findings included elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), anemia, hypergammaglobulinemia, positive Coombs test, decreased levels of C3 and C4 complement components, and elevated creatine kinase (CK). The anti-nuclear antibody (ANA) titer was extremely high, at 1 : 81 920, with speckled fluorescence pattern. The ANA profile revealed the presence of anti-U1RNP, anti-Ro, anti-La and anti-Jo1 antibodies.

Chest plain film radiograph and lung high resolution computed tomography (HRCT) showed a reticular interstitial pattern, especially in the lower lung segments. Pulmonary function tests showed restrictive pattern abnormalities and mildly decreased diffusing lung capa-

city for carbon monoxide (DLCO). A myogenic pattern was seen in electromyography. In echocardiography, the right systolic ventricular pressure (RSVP) was elevated to 60 mm Hg. Plain film radiographs of the hands and feet showed soft tissue swelling and erosions in multiple small joints.

In nailfold videocapillaroscopy, a broad spectrum of capillary alterations was observed, ranging from a normal image to complete disorganization of the capillary array typical for active and late scleroderma patterns. It included giant capillaries, numerous ramified capillaries with pathological neoangiogenesis, giant ramified capillaries and severe capillary loss with avascular areas (Figs. 1 and 2).

Due to high disease activity and multi-organ involvement, the dose of glucocorticosteroids was increased to 40 mg/day and the patient was started on intravenous cyclophosphamide 1000 mg/month.

Case 2

The second patient is a 60-year-old man with a history of MCTD lasting over 20 years. For several months before admission to our department, he experienced systematic increase in the pain and swelling of the wrists and small joints of both hands. Furthermore, he had a history of mild degree ILD, type 2 diabetes, steroid-induced glaucoma and osteoporosis. The current treatment was prednisone 5 mg/day and methotrexate (MTX) 15 mg/week.

On admission, the patient's general condition was good. There were symmetrical swelling and tenderness of the third metacarpophalangeal joints and a slight decrease in strength of the shoulder and pelvic girdle muscles. Laboratory findings were unremarkable with ESR, CRP and CK within normal limits.

High resolution computed tomography of the lungs revealed discrete ground-glass opacities and reticulations, with no progression when compared to previous computed tomography (CT) studies. Pulmonary function tests showed a borderline decrease of DLCO, comparable to previous studies. In echocardiography, RSVP was within normal limits, with no indication of PAH. Plain film radiographs of the hands showed osteoarthritic changes of the small joints.

In nailfold videocapillaroscopy, non-specific alterations were seen, mainly a slight decrease in capillary number to 8–9/mm and single ramified capillaries. The overall capillary array was normal and no giant capillaries or pathological neoangiogenesis were present (Fig. 3).

Since the disease activity was deemed low and there were no signs of serious internal organ involvement, the

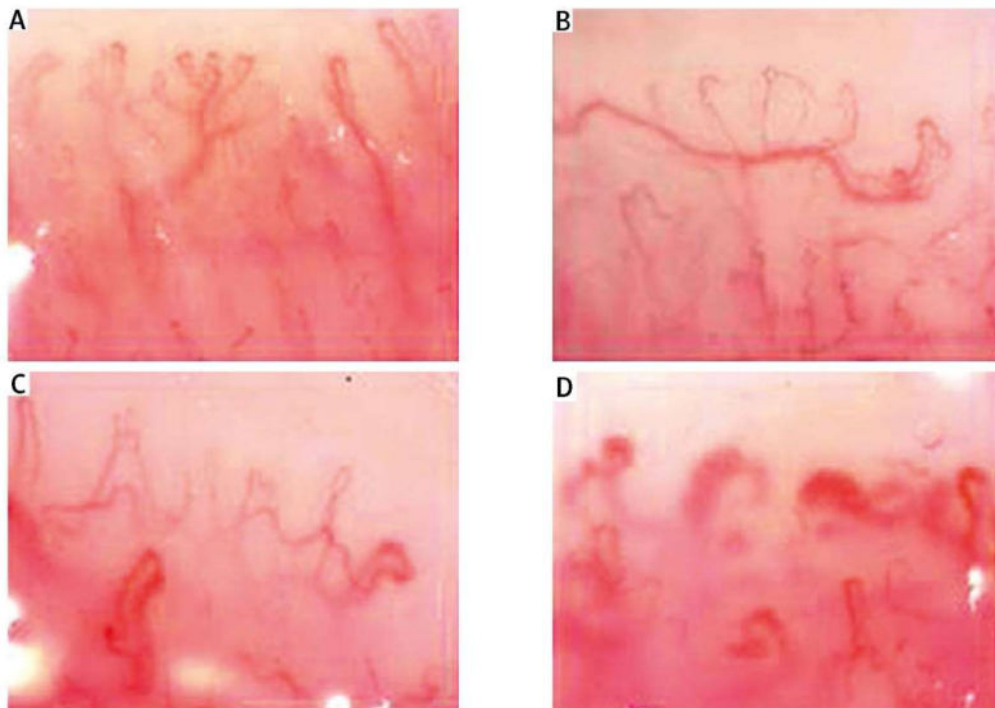


Fig. 1. Full spectrum of scleroderma-pattern capillary alterations: giant capillaries, ramified capillaries with neoangiogenesis and significant capillary loss. Severe clinical course of mixed connective tissue disease, with multi-organ involvement.

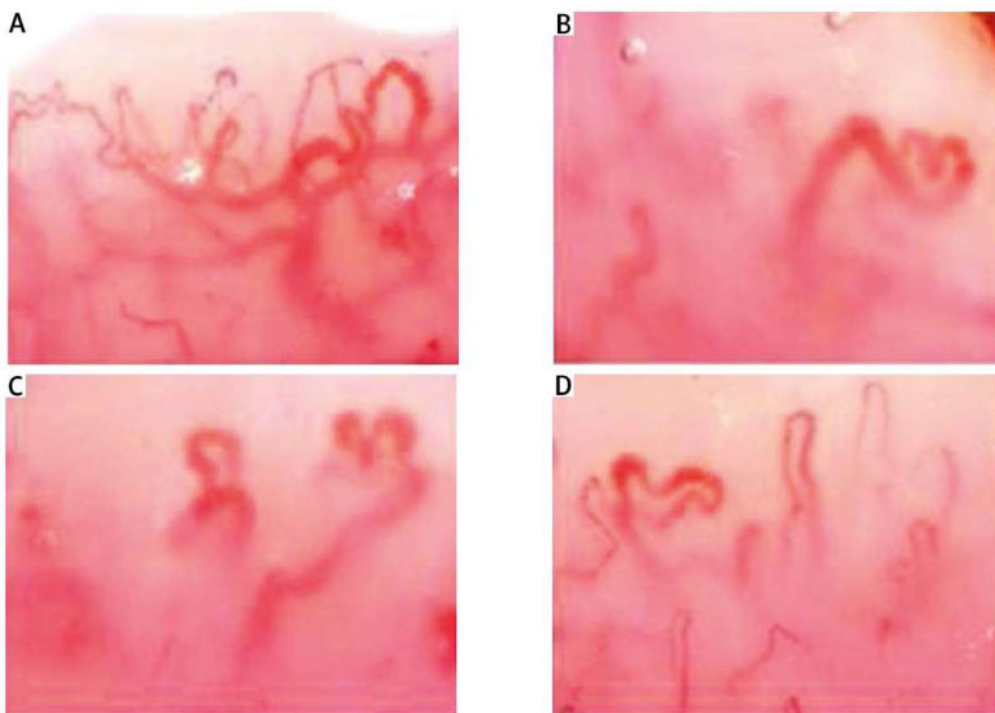


Fig. 2. Giant ramified capillaries.

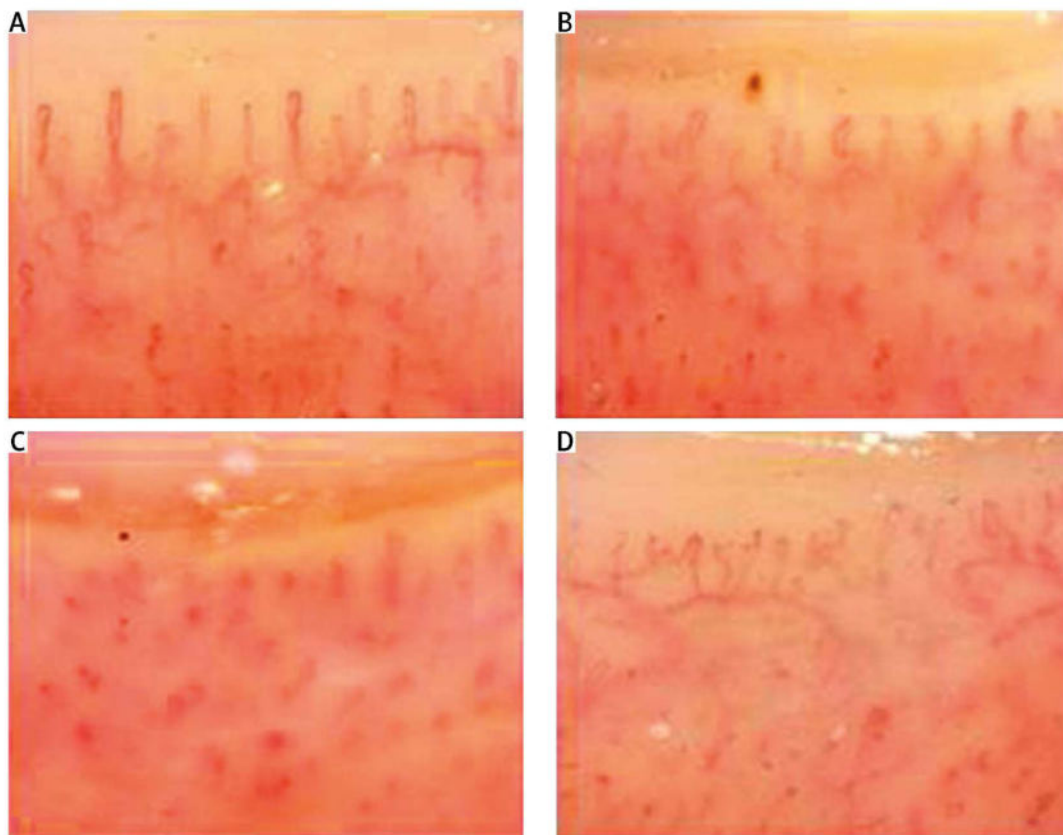


Fig. 3. Non-specific pattern, with slight capillary loss and discrete ramifications. Mild clinical course of mixed connective tissue disease.

Table I. Comparison of disease symptoms in mixed connective tissue disease patients

Disease symptoms	Case 1	Case 2
Arthritis	Yes	No
Myositis	Yes	No
ILD	Yes	Yes
PAH	Yes	No
Diabetes type 2	Yes	Yes
Atrial fibrillation	Yes	Yes
Osteoporosis	No	Yes
Raynaud's phenomenon	Yes	Yes

ILD – interstitial lung disease, PAH – pulmonary arterial hypertension.

MTX dose was adjusted to 25 mg/week, with no additional interventions.

In Tables I and II a comparison between disease symptoms and a comparison of the capillaroscopic picture in the two discussed cases are shown.

Table II. Capillaroscopic pattern in presented cases

Parameter	Case 1	Case 2
Number of capillaries	Severe capillary loss	Slightly decrease
Ramified capillaries	Numerous	Absent
Capillary array	Disorganization	Normal
Giant capillaries	Present	Absent
Neoangiogenesis	Present	Absent
Avascular areas	Present	Absent
Scleroderma-like pattern	Yes	No

Discussion

In over 80% of patients with SSC SD pattern can be seen in capillaroscopic examinations [5, 6]. Extent and type of capillary alterations in the nailfold are clearly

linked with disease severity and the scope of internal organ involvement in patients with SSc. Moreover, the advanced scleroderma patterns (active or late) are associated with increased risk of further disease progression and organ involvement [7–11].

In systemic sclerosis, significant capillary loss is a good indicator of presence and severity of ILD and, to a lesser extent, PAH [12–14]. In mixed connective tissue disease there are only a few reports about a correlation between avascular areas and reduced capillary density in NFC and interstitial lung fibrosis [6, 15–17].

Portuguese authors [18] suggest that capillaroscopy examination performed in patients with undifferentiated connective tissue disease has a prognostic role for the possibility of evolution of the diagnosis.

In more than half of the patients with MCTD, some sort of microvascular damage can be detected. However, especially in comparison with SSc, the correlation of the capillary image with disease progression in MCTD is not clearly established, and the literature on the topic is limited [6].

Wu et al. [19] suggest that NFC pattern has low sensitivity in MCTD. Hajas et al. [10] report that the incidence of a scleroderma-like pattern increases with MCTD duration. Moreover, there are few reports which describe the correlation between the presence of scleroderma-like pattern and the incidence of lung disease or muscle involvement in patients with MCTD [6, 10–12].

Both our patients had ILD and both had a decrease in capillary number. In the first patient, the considerable capillary loss with numerous avascular areas was reflected in severe ILD and coexisting PAH. In the second case, the decrease in capillary number was negligible, and the course of ILD was mild, with little impact on the patient's everyday life.

Giant ramified capillaries are a feature almost uniquely found in DM and anti-synthetase syndrome [18, 19], although their relationship with occurrence and degree of muscle involvement is not known [20, 21]. In the first patient, in whom giant ramified capillaries were detected (Fig. 2), evident clinical, biochemical and electromyographical symptoms of active myositis were present. The second patient, with an almost normal capillary image, had no muscle involvement at all.

Pulmonary arterial hypertension and interstitial lung disease are among the leading causes of mortality in mixed connective tissue disease. Khanna et al. [22] recommended that patients with MCTD and other scleroderma-like diseases should be screened for PAH due to high risk of PAH in these patients. Early detection and identification of patients without symptoms is crucial to delaying progression of the disease.

It is clearly visible that now after defining the NVC pattern for systemic sclerosis and assigning this test to

the diagnosis of SSc, changes in other systemic sclerosis, including MCTD, should be re-analyzed.

Conclusions

There is an evident connection between NVC and overall disease severity in MCTD. Moreover, the NVC patterns may be helpful in predicting specific organ involvement, e.g. lung disease and myositis.

While these findings have to be confirmed in large-group, prospective studies, it is reasonable to conclude that NVC should become an integral part of a diagnostic work-up in patients with suspected or established MCTD, since early diagnosis of organ involvement could improve long-term outcomes.

The studies conducted so far and the described clinical observations lead to the conclusion that at present NVC would be more useful for the prognostic analysis of organ involvement and assessment of the prognosis of the course of the disease than for the diagnosis of MCTD.

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Chaigne B, Scirè CA, Talarico R, et al. Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2018; 4 (Suppl 1): e000783, DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000783.
2. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15: 132–137, DOI: 10.1191/0961203306lu2283rr.
3. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia* 2016; 54: 67–72, DOI: 10.5114/reum.2016.60215.
4. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40: 2023–2028, DOI: 10.3899/jrheum.130528.
5. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, et al. Nailfold capillaroscopy and clinical applications in systemic sclerosis. *Microcirculation* 2016; 23: 364–372, DOI: 10.1111/micc.12281.
6. de Holanda Mafaldo Diógenes A, Bonfá E, Fuller R, Correia Caleiro MT. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus* 2007; 16: 254–258, DOI: 10.1177/0961203307076517.
7. Ruaro B, Pizzorni C, Paolino S, et al. Correlations between nailfold microvascular damage and skin involvement in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* 2019; 125: 103874, DOI: 10.1016/j.mvr.2019.04.004.
8. Pizzorni C, Sulli A, Paolino S, et al. Progression of organ involvement in systemic sclerosis patients with persistent “Late” nailfold capillaroscopic pattern of microangiopathy: a prospective study. *J Rheumatol* 2017; 44: 1941–1942, DOI: 10.3899/jrheum.170485.

9. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, et al. Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1548–1554, DOI: 10.1093/rheumatology/key130.
10. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2013; 40: 1134–1142, DOI: 10.3899/jrheum.121272.
11. Bernardino V, Rodrigues A, Lladó A, Panarra A. Nailfold capillaroscopy and autoimmune connective tissue diseases in patients from a Portuguese nailfold capillaroscopy clinic. *Rheumatol Int* 2020; 40: 295–301, DOI: 10.1007/s00296-019-04427-0.
12. Ji LL, Wang H, Zang XH, Zhang ZL. Correlation between nailfold capillaroscopic findings and presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2018; 50: 501–506 [Article in Chinese].
13. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco K, et al. Nailfold capillaroscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 286–294.
14. Corrado A, Correale M, Mansueto N, et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res* 2017; 114: 46–51, DOI: 10.1016/j.mvr.2017.06.005.
15. Paolino S, Ferrari G, Pizzorni C, et al. Long-term follow-up of nailfold videocapillaroscopic microvascular parameters in mixed connective tissue disease versus systemic sclerosis patients: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl 119): 102–107.
16. Lambova, SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatology Int* 2009; 29: 1263–1271, DOI: 10.1007/s00296-009-1019-z.
17. Celińska-Löwenhoff M, Pastuszczyk M, Pełka, et al. Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease. *Arch Med Sci* 2019; 16: 297–301, DOI: 10.5114/aoms.2018.81129.
18. Cortes S, Clemente-Coelho P. Nailfold capillaroscopy in the evaluation of Raynaud's phenomenon and undifferentiated connective tissue disease. *Acta Reumatol Port* 2008; 33: 203–209 [Article in Portuguese].
19. Wu PC, Huang MN, Kuo YM, et al. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *J Formos Med Assoc* 2013; 112: 482–488, DOI: 10.1016/j.jfma.2012.02.029.
20. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, et al. Nailfold capillaroscopic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 279–284, DOI: 10.1007/s10067-014-2795-8.
21. Chojnowski MM, Natęcz-Janik J. Regression of microangiopathy in anti-synthetase syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 724, DOI: 10.1093/rheumatology/kew425.
22. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3194–3201, DOI: 10.1002/art.38172.

12. Oświadczenia współautorów

Warszawa, 06.06.2014

Dr n. med. Anna Felis-Giemza
Ośrodek Terapii Biologicznej,
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Felis-Giemza A, Ornowska S, Haładyj E, Czuszyńska Z, Olesińska M. *Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease*. Clin Rheumatol. 2022 Jan;41(1):281-288. doi: 10.1007/s10067-021-05717-4., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na przygotowaniu koncepcji pracy i badania, zbieraniu danych oraz recenzji pracy pod kątem reumatologicznym. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 35%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem

Anna Felis-Giemza

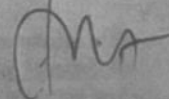
Indianapolis, US 28.05.2024

Dr n. med. Ewa Haładyj
Klinika i Poliklinika Układowych
Chorób Tkanki Łącznej,
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Felis-Giemza A, Ornowska S, Haładyj E, Czuszyńska Z, Olesińska M. *Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease*. Clin Rheumatol. 2022 Jan;41(1):281-288. doi: 10.1007/s10067-021-05717-4., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na analizie i zebraniu danych. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 5%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem,
Ewa Haładyj



Gdańsk, 29.05.2024

Dr n. med. Zenobia Czuszyńska
Katedra i Klinika Reumatologii,
Immunologii Klinicznej, Geriatrii
i Chorób Wewnętrznych,
Gdański Uniwersytet Medyczny

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Felis-Giemza A, Ornowska S, Haładyj E, Czuszyńska Z, Olesińska M. *Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease*. Clin Rheumatol. 2022 Jan;41(1):281-288. doi: 10.1007/s10067-021-05717-4., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na analizie i zebraniu danych. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 5%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.



Z poważaniem

Warszawa, 24.06.2024.

Dr hab. n. med. Marzena Olesińska, Prof. NIGRiR
Klinika i Poliklinika
Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Felis-Giemza A, Ornowska S, Haładaj E, Czuszyńska Z, Olesińska M. *Relationship between type of skin lesions and nailfold capillaroscopy pattern in mixed connective tissue disease*. Clin Rheumatol. 2022 Jan;41(1):281-288. doi: 10.1007/s10067-021-05717-4., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na nadzorze merytorycznym, recenzji pracy pod kątem reumatologicznym i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 20%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Marzena Olesińska, p. NIGRiR
Klinika i Poliklinika
Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

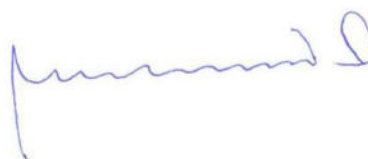
Warszawa, 06.06.2024

Lek. Mariusz Wudarski
Klinika i Poliklinika
Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Ornowska S, Wudarski M, Dziewięcka E, Olesińska M. *Naifold capillaroscopy in mixed connective tissue disease patients*. Clin Rheumatol. 2024 May;43(5):1703-1709. doi: 10.1007/s10067-024-06879-7. , mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na zbieraniu danych do analizy. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 5%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem



Kraków, 28.05.2024

Dr n. med. Ewa Dziewięcka
Oddział Kliniczny Choroby Wieńcowej
i Niewydolności Serca
z Pododdziałem Intensywnego
Nadzoru Kardiologicznego
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II,
Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Ornowska S, Wudarski M, Dziewięcka E, Olesińska M. *Naifold capillaroscopy in mixed connective tissue disease patients*. Clin Rheumatol. 2024 May;43(5):1703-1709. doi: 10.1007/s10067-024-06879-7. , mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na analizie statystycznej. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 5%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem



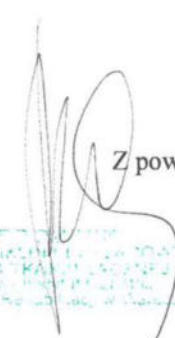
Warszawa, 24.06.2024

Dr hab. n. med. Marzena Olesińska, Prof. NIGRiR
Klinika i Poliklinika
Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Ornowska S, Wudarski M, Dziewięcka E, Olesińska M. *Naifold capillaroscopy in mixed connective tissue disease patients*. Clin Rheumatol. 2024 May;43(5):1703-1709. doi: 10.1007/s10067-024-06879-7., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na nadzorze merytorycznym, recenzji pracy pod kątem reumatologicznym, akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 20%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem


KATEDRA GERIATRII I POLIKLINIKA
UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ
NARODOWY INSTYTUT GERIATRII,
REUMATOLOGII I REHABILITACJI
ul. Długościowa 15, 01-825 Warszawa

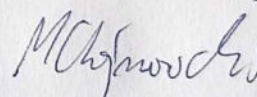
Warszawa, 28.05.2024

Lek. Marek Chojnowski
Klinika i Poliklinika Układowych
Chorób Tkanki Łącznej,
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Ornowska S, Chojnowski M, Felis-Giemza A, Dudek Ł, Olesińska M. *Microvascular damage - a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease?* Reumatologia. 2021;59(2):115-120. doi: 10.5114/reum.2021.105457., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na analizie literatury i zebraniu danych oraz tłumaczeniu. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 20%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem



Marek Chojnowski
Specjalista Medycyny Nuklearnej
Lekarz 2584747

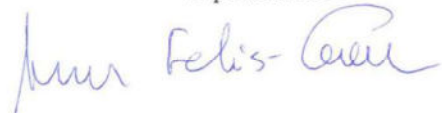
Warszawa, 06.06.2024

Dr n. med. Anna Felis-Giemza
Ośrodek Terapii Biologicznej,
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Ornowska S, Chojnowski M, Felis-Giemza A, Dudek Ł, Olesińska M. *Microvascular damage - a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease?* Reumatologia. 2021;59(2):115-120. doi: 10.5114/reum.2021.105457., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na recenzji treści pod kątem reumatologicznym. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 10%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem



Warszawa... 06.06.2024

Lek. Łukasz Dudek
Warszawski Uniwersytet Medyczny

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Ornowska S, Chojnowski M, Felis-Giemza A, Dudek Ł, Olesińska M. *Microvascular damage - a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease?* Reumatologia. 2021;59(2):115-120. doi: 10.5114/reum.2021.105457., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na analizie literatury. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 3%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem

Łukasz Dudek

Warszawa, 21.06.2024...

Dr hab. n. med. Marzena Olesińska, Prof. NIGRiR
Klinika i Poliklinika
Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy: Ornowska S, Chojnowski M, Felis-Giemza A, Dudek Ł, Olesińska M. *Microvascular damage - a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease?* Reumatologia. 2021;59(2):115-120. doi: 10.5114/reum.2021.105457., mój wkład merytoryczny w przygotowanie publikacji polegał na nadzorze merytorycznym, akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu. Oceniam swój wkład procentowy w publikację na poziomie 20%. Wyrażam zgodę na przedłożenie powyższej publikacji przez lek. Sylwię Ornowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego cyklu artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Z poważaniem

KATEDRA
KLINIKI I POLIKLINIKI
CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ
NARODOWY INSTYTUT GERIATRII,
REUMATOLOGII I REHABILITACJI
Dr hab. n. med. Marzena Olesińska, Prof. NIGRiR

13. Zgoda Komisji Bioetycznej



Warszawa, 26.11.2015 r.

Decyzja Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie

Komisja Bioetyczna przy Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie, ul. Spartańska 1, działająca zgodnie z zasadami GCP, zapoznała się w dniu 26.11.2015 r. z następującymi dokumentami dotyczącymi projektu badawczego pt. „Udział czynników genetycznych w patogenezie i obrazie klinicznym mieszanej choroby tkanki łącznej (MCTD)”:

1. Wniosek kierownika badania o wydanie opinii nt. dodatkowego formularza;
2. Informacja dla uczestnika grupy kontrolnej i formularz świadomej zgody na udział w badaniu naukowym ze zgodą pacjenta na przetwarzanie danych osobowych;
3. Decyzja Komisji Bioetycznej IR z dn. 27.03.2008 r. ze zgodą na przeprowadzenie badania.

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska z Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej NIGIR, kierownik badania, wnioskuje o włączenie do projektu dodatkowego formularza zgody dla uczestnika grupy kontrolnej. Badanie zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję w dn. 27.03.2008 r.

Komisja Bioetyczna przy Instytucie w głosowaniu tajnym zaakceptowała zgłoszoną zmianę i wyraziła zgodę na kontynuację badań zgodnie z przedstawionym protokołem.

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ
przy Narodowym Instytucie Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie
prof. dr hab. n. med. Piotr Głuszko

Komisja Bioetyczna
tel.: (22) 844 42 41 wew. 428
e-mail: monika.dabrowska@ir.ids.pl

www.spartanska.pl
ul. Spartańska 1
02-637 Warszawa

KOMISJA BIOETYCZNA
przy Narodowym Instytucie Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie
02-637 Warszawa, ul. Spartańska 1
tel. 22 844-42-41 wew. 428
NIP: 525-001-10-42, REGON: 000205517

Warszawa, 26.11.2015 r.

Lista obecności członków Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

Prof. dr hab. med. Piotr Głuszko – lekarz
NIGIR

Prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska – lekarz
NIGIR

Dr n. hum. Ewa Kujawa – etyk
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

P. Barbara Kurek – pielęgniarka
Instytut Kardiologii

Prof. nadzw. dr hab. med. Robert Gasik – lekarz
NIGIR

Prof. nadzw. dr hab. med. Brygida Kwiatkowska – lekarz
NIGIR

Ks. dr Włodzimierz Nast – ksiądz
Chrześcijańska Akademia Teologiczna

Mec. Maria Grzeszczyk – prawnik
Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich

Prof. nadzw. dr hab. med. Marzena Olesińska – lekarz
NIGIR

Prof. nadzw. dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak – lekarz
NIGIR

Prof. dr hab. med. Tadeusz Styczyński – lekarz
NIGIR

Dr hab. n. farm. Tomasz Pawiński – farmaceuta
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dr n. med. Aleksandra Ślabik-Ledóchowska – lekarz
Okręgowa Izba Lekarska w Warszawie

Decyzja Komisji Bioetycznej
przy Instytucie Reumatologii w Warszawie

Dnia 27 marca 2008 r. Komisja Bioetyczna przy Instytucie Reumatologii w Warszawie, ul. Spartańska 1, działająca zgodnie z zasadami GCP zapoznała się z projektem badania p.t. "Udział czynników genetycznych w patogeniezie i obrazie klinicznym mieszanej choroby tkanki łącznej" prowadzonego w ramach programu naukowego I.R. przedstawionego przez dr Marzenę Olesińską z Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej i I.R. oraz po zapoznaniu się z następującymi dokumentami:

1. Protokół badania
2. Streszczenie protokołu badania
3. Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody pacjenta.

Komisja Bioetyczna wyraziła zgodę na rozpoczęcie badania klinicznego zgodnie z przedstawionym protokołem.

Warszawa, 2008.03.27

Przewodnicząca
Komisji Bioetycznej
Instytutu Reumatologii
w Warszawie
dr hab. med. Henryka Małyk

Warszawa, 27.03.2008

Lista obecności członków Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. med. Henryka Małyk – lekarz
Instytut Reumatologii

Prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska – lekarz
Instytut Reumatologii

Dr n. hum. Ewa Kujawa – wykładowca akademicki
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

P. Barbara Kurek – pielęgniarka
Instytut Kardiologii

Prof. dr hab. med. Hanna Chwalińska-Sadowska – lekarz
Instytut Reumatologii

Dr hab. med. Paweł Małyk – lekarz
Instytut Reumatologii

Ks. dr Włodzimierz Nast – ksiądz
Chrześcijańska Akademia Teologiczna

Prof. dr hab. med. Jacek Pazdur – lekarz
Instytut Reumatologii

Mgr Iwona Piłichowska – biolog
Instytut Kardiologii

Prof. dr hab. med. Anna Romicka – lekarz
Instytut Reumatologii

Prof. dr hab. med. Tadeusz Styczyński – lekarz
Instytut Reumatologii

Doc dr hab. med. Halina Garwolińska – lekarz
Instytut Reumatologii

Prof. dr hab. med. Jan Łacki – lekarz
Instytut Reumatologii

14. Piśmiennictwo

1. Chaigne B, Scirè CA, Talarico R, et al. Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018;4(Suppl 1):e000783. Published 2018 Oct 18. doi:10.1136/rmdopen-2018-000783.
2. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2006;15(3):132-137. doi:10.1191/0961203306lu2283rr.
3. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):95-111. doi:10.1016/j.berh.2016.03.002.
4. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med*. 1972;52(2):148-159. doi:10.1016/0002-9343(72)90064-2.
5. Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med*. 2020;20(2):159-166. doi:10.1007/s10238-020-00606-7.
6. Khanna A, Suri JC, Ray A, et al. Silica associated mixed connective tissue disorder in a stone crusher. *Indian J Occup Environ Med*. 2013;17(2):76-77. doi:10.4103/0019-5278.123172.
7. Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3 Suppl 33):S19-S23.
8. Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, et al. Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1994-2004. doi:10.1002/art.22698.
9. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):753-764. doi:10.1080/1744666X.2019.1614915.
10. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(3):465-vi. doi:10.1016/j.rdc.2005.04.006.

11. Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Uwatoko S, et al. Endothelial cell – binding activity of anti - U1 – ribonucleoprotein antibodies in patients with connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol.* 2001;126(2):345-354. doi:10.1046/j.1365-2249.2001.01669.x.
12. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT; PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1047-1051. doi:10.1136/ard.2010.143792.
13. Hetlevik SO, Flatø B, Rygg M, et al. Long-term outcome in juvenile – onset mixed connective tissue disease: a nationwide Norwegian study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):159-165. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209522.
14. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2013;40(7):1134-1142. doi:10.3899/jrheum.121272.
15. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, et al. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985-2014: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(12):1843-1848. doi:10.1002/acr.22872.
16. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus.* 2012;21(13):1412-1422. doi:10.1177/0961203312456751.
17. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rodriguez-Salas G, et al. Interstitial Lung Disease in Mixed Connective Tissue Disease: An Advanced Search. *Cureus.* 2023;15(3):e36204. Published 2023 Mar 15. doi:10.7759/cureus.36204.
18. Usuba FS, Lopes JB, Fuller R, et al. Sjögren's syndrome: An underdiagnosed condition in mixed connective tissue disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(3):158-162. doi:10.6061/clinics/2014(03)02.
19. Nascimento IS, Bonfá E, de Carvalho JF, et al. Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(5):205-208. doi:10.1097/RHU.0b013e3181e928e6.

20. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):61-72. doi:10.1016/j.berh.2012.01.009.
21. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, et al. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):29-33. doi:10.1080/14397595.2019.1709944.
22. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies.* Kasukawa R, Sharp GC (eds.). Elsevier; Amsterdam 1987; 23-32.
23. Alarçon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies.* Kasukawa R, Sharp GC (eds.). Elsevier; Amsterdam 1987; 33-40.
24. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies.* Kasukawa R, Sharp GC (eds.). Elsevier; Amsterdam 1987; 41-47.
25. Kahn MF, Appeboom T. Syndrome de Sharp. In: *Les maladies systemiques.* Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC(eds.). 3 th edition. Flammarion; Paris 1991: 545-556.
26. John KJ, Sadiq M, George T, et al. Clinical and Immunological Profile of Mixed Connective Tissue Disease and a Comparison of Four Diagnostic Criteria. *Int J Rheumatol.*2020;2020:9692030. Published 2020 Jan 29. doi:10.1155/2020/9692030.
27. Kim P, Grossman JM. Treatment of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(3):549-viii. doi:10.1016/j.rdc.2005.04.008.
28. Wanzenried A, Garaiman A, Jordan S, et al. The enigma of mixed connective tissue disease – challenges in routine care. *Clin Rheumatol.* 2022;41(11):3503-3511. doi:10.1007/s10067-022-06286-w.
29. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. Wytyczne ESC/ERS 2022 dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska).* 2022;80(Supp VI):57-61. doi:10.33963/v.kp.92523.

30. Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs*. 2007;67(4):517-525. doi:10.2165/00003495-200767040-00003.
31. Olesińska M. Jakość życia chorych na mieszaną chorobę tkanki łącznej i jej uwarunkowania kliniczne i demograficzne. Warszawa: Medical Communications Sp. z o. o. 2012.
32. Abouyahya I, Liem SIE, Amoura Z, et al. Health – related quality of life in patients with mixed connective tissue disease: a comparison with matched systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*.2022;40 Supl 134(5):66-70. doi:10.55563/clinexprheumatol/x5aras.
33. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):589-598. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.
34. Chaigne B, Chevalier K, Boucly A, et al. In – depth characterization of pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: a French national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3261-3267. doi:10.1093/rheumatology/kead055.
35. Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, et al. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should be Evaluated? *Biomed Res Int*.2015;2015:974530. doi:10.1155/2015/974530.
36. Cutolo M. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases. Milano: Elsevier; 2010.
37. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(3):102458. doi:10.1016/j.autrev.2020.102458.
38. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):719-726. doi:10.1093/rheumatology/keh156.
39. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, et al. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirculation*. 2016;23(5):364-372. doi:10.1111/micc.12281.

40. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillarymicroscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):183-189. doi:10.1002/art.1780230208.
41. Cutolo M, Paolino S, Smith V. Nailfold capillaroscopy in rheumatology: ready for the daily use but with care in terminology. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2293-2297. doi:10.1007/s10067-019-04716-w.
42. Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1057-1059. doi:10.1136/ard.2007.082008.
43. Ruaro B, Pizzorni C, Paolino S, et al. Correlations between nailfold microvascular damage and skin involvement in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res.* 2019;125:103874. doi:10.1016/j.mvr.2019.04.004.
44. Pizzorni C, Sulli A, Paolino S, et al. Progression of organ involvement in systemic sclerosis patients with persistent "Late" nailfold capillaroscopic pattern of microangiopathy: a prospective study. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1941-1942. doi:10.3899/jrheum.170485.
45. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, et al. Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(9):1548-1554. doi:10.1093/rheumatology/key130.
46. Ji LL, Wang H, Zhang XH, et al. [Correlation between nailfold capillaroscopic findings and presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban [Journal of Peking University].* 2018 Jun 18;50(3):501-506. Chinese.
47. Corrado A, Correale M, Mansueto N, et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis – related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res.* 2017;114:46-51. doi:10.1016/j.mvr.2017.06.005.

48. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2023-2028. doi:10.3899/jrheum.130528.
49. Celińska – Löwenhoff M, Pastuszczak M, Pełka K, et al. Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease. *Arch Med Sci*. 2019;16(2):297-301. Published 2019 Jan 11. doi:10.5114/aoms.2018.81129.
50. Vanhaecke A, Cutolo M, Distler O, et al. Nailfold capillaroscopy in SSc: innocent bystander or promising biomarker for novel severe organ involvement/progression? *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4384-4396. doi:10.1093/rheumatology/keac079.
51. Paxton D, Pauling JD. Does nailfold capillaroscopy help predict future outcomes in systemic sclerosis? A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):482-494. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.02.005.
52. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(2):67–72. doi: 10.5114/reum.2016.60215.
53. Ruaro B, Sulli A, Smith V, et al. Advances in nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(2):122-131. doi:10.1177/2397198318757699.
54. Lambova SN. Scleroderma-like pattern in various rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2020;47(6):942. doi:10.3899/jrheum.200020.
55. Cutolo M, Melsens K, Wijnan S. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: a systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev*. 2018;17(4):344–352. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.025.
56. de Holanda Mafaldo Diógenes A, Bonfá E, Fuller R, Correia Caleiro MT. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2007;16(4):254-258. doi:10.1177/0961203307076517.
57. Kęsiak A. Znaczenie badania kapilaroskopowego w diagnostyce mieszanej choroby tkanki łącznej i niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej. In: Jeka S, Opoka – Winiarska

- V, eds. *Atlas Praktycznej Kapilaroskopii w Reumatologii*. Warszawa: PZWL; 2017:65-66.
58. Paolino S, Ferrari G, Pizzorni C, et al. Long-term follow-up of nailfold video capillaroscopic microvascular parameters in mixed connective tissue disease versus systemic sclerosis patients: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 119(4):102-107.
 59. Bernardino V, Rodrigues A, Lladó A, Panarra A. Nailfold capillaroscopy and autoimmune connective tissue diseases in patients from a Portuguese nailfold capillaroscopy clinic. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):295-301. doi:10.1007/s00296-019-04427-0.
 60. Todoroki Y, Kubo S, Nakano K, et al. Nailfold microvascular abnormalities are associated with a higher prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with MCTD. *Rheumatology* (Oxford). 2022;61(12):4875-4884. doi:10.1093/rheumatology/keac165.
 61. Munteanu A, Kundnani NR, Caraba A. Nailfold capillaroscopy abnormalities and pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(4):1314-1326. doi:10.26355/eurev_202402_35453.
 62. Ghizzoni C, Sebastiani M, Manfredi A, et al. Prevalence and evolution of scleroderma pattern at nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis patients: Clinical and prognostic implications. *Microvasc Res*. 2015;99:92-95. doi:10.1016/j.mvr.2015.03.005.
 63. Ciang NC, Pereira N, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease-enigma variations? *Rheumatology* (Oxford). 2017;56(3):326-333. doi:10.1093/rheumatology/kew265.
 64. Lambova SN, Müller – Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis - state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019;4(3):200-211. doi:10.1177/2397198319833486.
 65. Blockmans D, Vermeylen J, Bobbaers H. Nailfold capillaroscopy in connective tissue disorders and in Raynaud's phenomenon. *Acta Clin Belg*. 1993;48(1):30-41. doi:10.1080/17843286.1993.11718282.

66. Chebbi PP, Goel R, Ramya J, et al. Nailfold capillaroscopy changes associated with anti-RNP antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2022;42(8):1355-1361. doi:10.1007/s00296-021-04894-4.
67. Smith V, Decuman S, Sulli A, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1636-1639. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200780.

15. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne MCTD wg Alarçon – Segovii i Villareal.	11
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne MCTD wg Kasukawy.....	11
Tabela 3. Charakterystyka zmian w badaniu kapilaroskopowym wg klasyfikacji Cutolo.	19

16. Spis rycin

Rycina 1. Rodzaj zmian naczyniowych widocznych w badaniu kapilaroskopowym.....	19
Rycina 2. Obraz kliniczny w grupie chorych na MCTD (n=79) na podstawie pracy Nr 1.....	21
Rycina 3. Obraz kliniczny w grupie chorych na MCTD (n=43) na podstawie pracy Nr 2.....	22