

Cập nhật xơ cứng bì toàn thể

Lê Thị Hồng Vân*, Nguyễn Hoàng Thanh Vân

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Xơ cứng bì toàn thể là một bệnh lý tự miễn phức tạp do viêm, tổn thương mạch máu và xơ hoá da và các cơ quan nội tạng như tiêu hoá, hô hấp, thận, tim mạch, cơ xương khớp. Nguyên nhân gây bệnh là chưa rõ mặc dù một số yếu tố gene, môi trường được ghi nhận đóng vai trò trong cơ chế sinh bệnh. Xơ cứng bì toàn thể là bệnh lý có tỉ lệ tử vong cao trong nhóm các bệnh lý thấp khớp, mặc dù đã có cải thiện trong liệu pháp điều trị trong vài thập niên qua nhưng tỉ lệ sống còn cải thiện một cách khiêm tốn. Gần đây những nghiên cứu cho thấy những hiểu biết mới về cơ chế bệnh sinh ở các mức độ gene, tế bào, các phương pháp tiếp cận mới trong đánh giá tổn thương cơ quan, tự kháng thể cũng như đánh giá hiệu quả của các liệu pháp điều trị, các chỉ điểm cho tiên lượng bệnh. Trong bài tổng quan này sẽ điểm lại những kiến thức mới về bệnh xơ cứng bì qua những công bố gần đây.

Từ khóa: xơ cứng bì toàn thể, bệnh sinh, biểu hiện lâm sàng, điều trị.

Update on systemic sclerosis

Le Thi Hong Van*, Nguyen Hoang Thanh Van

Dept. of Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Summary

Systemic sclerosis is a complex autoimmune disease caused by inflammation, vascular damage and fibrosis of the skin and internal organs such as gastroenterology, respiratory, kidney, cardiovascular, and musculoskeletal systems. The cause of the disease is unknown, although a number of genetic and environmental factors have been recognized to play a role in the pathogenesis. Systemic sclerosis is a disease with a high mortality rate in the group of rheumatic diseases, although improvements in management over last few decades, the survival improved marginally. Recent studies have shown the new understandings in pathogenesis about genes, cells, cytokines, approaches in assessing organs involvements, autoantibodies as well as evaluating the effectiveness of potential therapies, biomarkers for prognosis. In this review, updated insights about systemic sclerosis through recent publications will be reviewed.

Keywords: systemic sclerosis, pathogenesis, clinical manifestations, treatment.

1. ĐẠI CƯƠNG

Xơ cứng bì toàn thể (XCBBT) là bệnh lý mô liên kết mạn tính hiếm, tuy nhiên là một bệnh có tỉ lệ tử vong cao nhất trong các bệnh lý thấp khớp. Bệnh gặp nhiều hơn ở nữ, có tần suất mắc bệnh khác nhau giữa các chủng tộc. Tổn thương bệnh học bao gồm: tổn thương mạch máu, viêm do miễn dịch và xơ hoá. Nguyên nhân gây bệnh chưa biết rõ nhưng vai trò của gene bệnh và yếu tố môi trường có thể tác động trong cơ chế bệnh sinh. Bệnh có biểu hiện đa dạng với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau ở những giai đoạn khác nhau của bệnh. Nguy cơ tử vong của bệnh nhân XCBBT gia tăng gấp nhiều lần so với quần thể khoẻ mạnh, nguyên nhân tử vong thường liên quan đến xơ phổi, tăng áp động mạch phổi, biến chứng tim mạch, ngoài ra còn có một số nguyên nhân khác như bệnh thận, bệnh ác tính, biến chứng tiêu hoá, nhiễm trùng [1, 2]. Việc hiểu rõ hơn cơ chế sinh bệnh, xác

định yếu tố tiên lượng nặng, liệu pháp điều trị mới giúp các nhà lâm sàng có thêm công cụ để làm tốt hơn việc chẩn đoán và điều trị bệnh lý XCBBT.

2. BỆNH SINH

2.1. Yếu tố gene

- Vai trò của gene đã được chứng minh và được tiếp tục nghiên cứu trong các công bố gần đây.

Yếu tố kháng nguyên bạch cầu người HLA được xem là yếu tố tăng nhạy cảm hay bảo vệ trước bệnh XCBBT. Một nghiên cứu tại Bắc Ấn Độ đã cho thấy tần suất của HLA-DRB1*11 cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân XCBBT trong khi thấp hơn ở HLA-DRB1*12 [3]. Một số yếu tố khác cũng được ghi nhận như gene mã hoá cho tăng trưởng chuyển dạng beta (Transforming Growth Factor TGF- β) cũng liên quan đến nguy cơ bệnh XCBBT. TGF- β được xem yếu tố đóng vai trò quan trọng nhất trong quá trình xơ hoá [4].

Tác giả liên hệ: Lê Thị Hồng Vân. Email: lthvan.noi@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 10/10/2024; Ngày đồng ý đăng: 20/1/2025; Ngày xuất bản: 25/3/2025

DOI: 10.34071/jmp.2025.1.2

Khuẩn chí đường ruột cũng được đánh giá vai trò trong bệnh sinh cũng như tiến triển của bệnh. Khuẩn chí ở người bệnh XCBTT khác biệt với người khoẻ mạnh dù có sử dụng thuốc ức chế miễn dịch hay không. *Acinetobacter* và *Firmicutes* gặp nhiều hơn và *Bacteroides* thì ít hơn trên bệnh XCBTT [5]. Fms liên quan đến tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) liên quan đến nhiều con đường tín hiệu miễn dịch khác nhau. Một nghiên cứu gần đây ghi nhận mối liên quan giữa biến thể rs76428176-c của gene FLT3 liên quan đến XCBTT [6]. Sự liên quan giữa sự tăng biểu hiện của miRNA-133 và giảm biểu hiện lncRNA-H19 với XCBTT khi so sánh với nhóm chứng. Nồng độ huyết thanh miRNA-133 và lncRNA-H19 cũng thay đổi khi bệnh nhân điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch như mycophenolate mofetil (MMF) hay methotrexate (MTX) [7]. Biểu hiện gene như KRT6A và S100A8 trên các tế bào sừng được ghi nhận liên quan đến độ nặng của tổn thương da trong XCBTT [8].

2.2. Tế bào và cytokines

Anti-gephyrin một tự kháng thể mới liên quan đến tình trạng rối loạn chức năng ruột trong XCBTT. Gephyrin có vai trò trong điều hoà nhu động ruột [9].

Protein S100A4 có thể là một chỉ điểm tiềm năng trong việc đánh giá sự xơ hoá trên bệnh nhân XCBTT. S100A4 có chức năng nội bào và ngoại bào trong nhiều quá trình khác nhau như là sự tăng sinh hay kết theo chương trình của tế bào nguồn gốc trung mô từ đó kích thích những con đường tiền viêm và tái cấu trúc chất nền ngoại bào. Nồng độ S100A4 cao hơn trong huyết thanh và dung dịch nuôi cấy tế bào nguyên bào sợi từ người XCBTT khi so sánh với người khoẻ mạnh [10]. Chemerin có thể là chỉ điểm tiềm năng đánh giá tổn thương tăng áp động mạch phổi trên bệnh nhân XCBTT [11]. Một số các chỉ điểm huyết thanh như surfactant protein-D, Ca 15.3, ICAM-1 trong đánh giá nguy cơ bệnh phổi kẽ trên XCBTT [12].

3. PHÂN LOẠI VÀ TIẾN LƯỢNG

XCBTT là một bệnh với biểu hiện lâm sàng đa dạng và việc phân chia thành XCBTT toàn thể và khu trú có thể không bao trùm hết các biểu hiện lâm sàng. Các nhà lâm sàng gặp khó khăn trong việc xác định nhóm bệnh nhân nào có nguy cơ cao tiến triển xấu. Những phân tích về protein trên quy mô lớn cho thấy một số sự khác nhau giữa bệnh nhân XCBTT và quần thể khoẻ mạnh. Theo tác giả Motta và cộng sự đã xác định có 33 protein có nồng độ khác nhau giữa hai nhóm trên. Yếu tố tăng trưởng mạch máu như angiopoietin-2 và IL-22B có nồng độ trong huyết thanh cao hơn trên nhóm XCBTT có tổn thương phổi kẽ [13]. Như một tác giả khác cho thấy

sự giảm nồng độ semaphorine 3A được ghi nhận trên những bệnh nhân XCBTT có các biến chứng như loét ngón, tăng áp phổi hay cơn khủng hoảng thận [14]. Một số protein được ghi nhận có sự liên quan với tỉ lệ sống còn trên nhóm bệnh nhân XCBTT có tăng áp phổi, ghi nhận có sự giảm nồng độ 5 protein như prostaglandin D2, noelin, bổ thể C7 và fibrillarin-1 và sự gia tăng của 2 protein liên quan đến quá trình đông máu ADAMTS13 và heparin cofactor 2 [15].

Vai trò của các tự kháng thể trong tiên lượng XCBTT vẫn tiếp tục được nghiên cứu. VCAM-1, E-selectin, SP-D and CXCL4 cho thấy mối liên quan đến tỉ lệ tử vong [2]. Mối liên quan giữa kháng thể kháng centromere với tình trạng tăng áp phổi, và kháng thể anti-topoisomerase với bệnh phổi kẽ. Anti-NOR90 và Th/To liên quan đến tổn thương thận [16]. Những bệnh nhân có kháng thể anti-RNA polymerase III dương tính thì tỉ lệ ung thư cao hơn. Anti-SSSCA1 (kháng thể kháng hội chứng Sjögren/tự kháng nguyên xơ cứng bì 1) có tần suất cao hơn trên nhóm XCBTT có ung thư. Ung thư vú hay ung thư phổi là những ung thư thường gặp nhất trên nhóm bệnh nhân dương tính với anti-SSSCA1 [17].

4. LÂM SÀNG

4.1. Tổn thương da

Tổn thương da là một trong những tổn thương đặc trưng quan trọng trên bệnh nhân XCBTT. Việc đánh giá tổn thương da thông qua các thang điểm như mRSS (modified Rodnan skin score). Gần đây việc siêu âm trong đánh giá tổn thương da cũng cho thấy những kết quả hứa hẹn [17]. Sử dụng dụng cụ đo áp lực cơ (myo-tonometre) trong đánh giá độ cứng của da cũng được nghiên cứu cho thấy là một công cụ tiềm năng trong đánh giá tổn thương da [18]. Tổn thương calcinosis cũng được nghiên cứu, các yếu tố làm gia tăng nguy cơ xuất hiện tổn thương như giới nữ, tổn thương tiêu hoá nặng, tổn thương da xương cơ, biến chứng tim mạch, mạch máu, tuổi trẻ, thời gian mắc bệnh dài, sự hiện diện của tự kháng thể PM/Scl [19].

4.2. Biểu hiện mạch máu

Đánh giá chức năng nội mạc mạch máu FMD (flow-mediated dilation) cho thấy có sự giảm đáng kể giá trị FMD và có mối liên quan với chỉ số đánh giá tổn thương da hay tổn thương phổi [20]. Ngoài ra một số nghiên cứu còn sử dụng MRI mạch để đánh giá tổn thương mạch trong XCBTT [20].

4.3. Tổn thương thận

Acid kinurenin huyết thanh có thể là một chỉ điểm tiềm năng cho tổn thương thận trên bệnh nhân XCBTT [21].

4.4. Tăng áp phổi và tổn thương tim phổi

Sự tồn tại của các tự kháng thể trong mối liên quan với các biểu hiện lâm sàng như tăng áp phổi hay bệnh phổi kẽ cũng được ghi nhận. Anti-topoisomerase-I antibody (ATA) là không thường gặp trên bệnh nhân tăng áp phổi và bệnh phổi kẽ cùng lúc nhưng thường gặp hơn trên nhóm bệnh phổi kẽ đơn độc. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) thường gặp hơn trên bệnh nhân chỉ mắc bệnh phổi kẽ và anti-Ro60, kháng thể kháng phospholipid và Anti-RNA polymerase III antibodies (ARA) thường gặp hơn trên nhóm bệnh nhân vừa tăng áp phổi vừa bệnh phổi kẽ [22].

Bệnh phổi kẽ là một trong những biểu hiện thường gặp trên bệnh nhân XCBTT. Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép (dual-energy computer tomography) có thể cung cấp thêm thông tin cho chụp cắt lớp vi tính [23].

4.5. Tổn thương tiêu hoá

Tổn thương tiêu hoá trên bệnh nhân XCBTT có thể không có triệu chứng rõ ràng. Cần đánh giá tổn thương tiêu hoá ngay cả khi bệnh nhân XCBTT không có triệu chứng. Gần đây, suy dinh dưỡng cũng được báo cáo trên đối tượng bệnh nhân XCBTT và suy dinh dưỡng có sự tương quan với tổn thương tim mạch [24].

4.6. Tổn thương thần kinh

Tổn thương thần kinh thường bị bỏ sót trên bệnh nhân XCBTT. Nghiên cứu gần đây ghi nhận bệnh lí thần kinh sợi nhỏ, sợi lớn trên bệnh nhân XCBTT [25].

5. TỰ KHÁNG THỂ MỚI TRONG XCBTT

Tự kháng thể xuất hiện trong hầu hết bệnh nhân XCBTT. Kháng thể đặc trưng cho xơ cứng bì điển hình là kháng thể kháng nhân (antinuclear antibodies-ANAs dương tính 95%), bao gồm kháng thể kháng centromere (anti-centromere antibody-ACA), ATA, ARA và những kháng thể khác.

Trong tiêu chuẩn chẩn đoán theo ACR/EULAR 2013, tiêu chuẩn phân loại xơ cứng bì sử dụng ACA, ATA và ARA. Gần đây, người ta nhận thấy những tiến triển trong việc phát hiện các tự kháng thể trong xơ cứng bì bao gồm những tự kháng thể chức năng, kháng thể kháng receptor đóng góp quan trọng trong bệnh sinh của xơ cứng bì.

- Kháng thể truyền thống đặc hiệu trong XCBTT

+ Kháng thể kháng centromere: tần suất 10-50%, Xơ cứng bì tổn thương giới hạn, tăng áp phổi, CREST ở giai đoạn muộn.

+ Anti-topoisomerase I (Anti-Scl-70): đặc hiệu nhưng không nhạy tần suất 10-20%, XCBTT, tổn thương phổi kẽ.

+ Anti-RNA polymerase III: tần suất 5-30%, XCBTT, dày da tiến triển nhanh, tổn thương thận, bệnh giãn mạch máu hang vị dạ dày và ung thư.

- Kháng thể đặc hiệu mới trong XCBTT

+ Kháng U3 RNP: Phức hợp Fibrillarin với phân tử RNA U3, tần suất <10%, gặp trong XCBTT toàn thể và khu trú, bệnh phổi kẽ, tăng áp động mạch phổi, tổn thương thận và GI thấp ở giai đoạn sớm.

+ Kháng Th/To: tần suất <10%, bệnh phổi kẽ, tăng áp động mạch phổi.

+ Kháng-U11/U12 RNP: tần suất <5%, liên quan đến bệnh phổi kẽ.

- Kháng thể chức năng mới trong XCBTT:

Anti-PDGFR (Receptor của yếu tố hoạt hoá tiểu cầu), Anti-M3R (type 3 receptor muscarinic), Anti-ICAM-1 hay AECA (ICAM-1 hay tế bào biểu mô), Anti-AT1R (thụ thể angiotensin II tip 1), Anti-ETAR (thụ thể endothelin tip A): một số tự kháng thể mới cũng được ghi nhận trong mối liên quan với các biểu hiện lâm sàng như tổn thương mạch máu, bệnh phổi kẽ hay tổn thương ống tiêu hoá. Những nghiên cứu vẫn cần được tiếp tục để làm rõ tần suất, vai trò của tự kháng thể này trong bệnh lí xơ cứng bì.

6. ĐIỀU TRỊ XƠ CỨNG BÌ

Điều trị bệnh nhân xơ cứng bì vẫn còn phức tạp vì biểu hiện lâm sàng đa dạng. Những liệu pháp điều trị dựa trên những biểu hiện lâm sàng và các bệnh đồng mắc.

- Tổn thương phổi

Bệnh phổi kẽ là nguyên nhân gây tử vong trên bệnh nhân. Liệu pháp tế bào nguồn gốc đại thực bào (haematopoietic stem cell) (n=33) cải thiện đáng kể chức năng phổi, chỉ số Rodnan, chất lượng sống trên bệnh nhân SSc nặng so với Cyclophosphamide (n=34) [26]. Rituximab có thể mang đến những lợi ích lâu dài trên 29 bệnh nhân XCBTT cho thấy cải thiện tình trạng xơ da, chức năng phổi thông qua việc giảm đáng kể nồng độ IgA và IgM. Nồng độ các immunoglobulin huyết thanh có thể là chỉ số tiềm năng trong việc đánh giá đáp ứng trong điều trị xơ cứng bì [27].

Cho đến hiện nay nintedanib là thuốc chống xơ được chấp thuận sử dụng trong điều trị bệnh phổi kẽ trong xơ cứng bì, trong năm 2023 những nghiên cứu vẫn cho thấy rằng đây là thuốc hiệu quả trong việc làm chậm tiến triển của bệnh ở những phân nhóm XCBTT khác nhau mà không phụ thuộc vào mức độ xơ hoá của phổi [28]. Các nghiên cứu đời thực cũng ủng hộ việc sử dụng nintedanib [29].

- Tổn thương da và cơ

Vai trò của prednisolone liều thấp được nghiên cứu trên bệnh nhân XCBTT toàn thể cho thấy không

có khác biệt về chỉ số tổn thương da Rodnan và chỉ số HAQ (Health Assessment Questionnaire) tại thời điểm 3 tháng tuy nhiên việc sử dụng prednisolone làm cải thiện triệu chứng đau, mệt mỏi và không gây cơn khủng hoảng thận [30].

Một nghiên cứu pha 3 về lenabasum, chất đồng vận canabinoidтип 2 cho kết quả thất bại khi đánh giá hiệu quả trong điều trị XCBTT [31]. Thụ thể canabinoidтип 2 được biểu hiện trên những tế bào miễn dịch hoạt hoá, nguyên bào sợi, tế bào nội mô.

Nghiên cứu đa trung tâm tại Nhật Bản cho thấy brodalumab, kháng thể đơn dòng kháng receptor 17A đã giảm chỉ số Rodnan tại thời điểm 4 tuần và 52 tuần [32].

Nghiên cứu NOVES, nghiên cứu pha IIa báo cáo hiệu quả của ziritaxestat, chất ức chế chọn lọc autotaxin, cải thiện chỉ số tổn thương da trên bệnh nhân XCBTT giai đoạn sớm khi so sánh với placebo [33].

Theo nghiên cứu trên 43 bệnh nhân XCBTT đã cho thấy kết quả thú vị rằng việc tiết trừ *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân XCBTT thậm chí không có triệu chứng khó tiêu thì cho thấy cải thiện thiện tình trạng da thông qua đánh giá thang điểm Rodnan, chỉ điểm viêm như CRP và tốc độ máu lắng [34]. Mặc dù cần được tiếp tục đánh giá thông qua các nghiên cứu khác.

- Tổn thương tiêu hoá

Tổn thương tiêu hoá là tổn thương thường

gặp mặc dù không có nhiều liệu pháp điều trị. Gần đây một nghiên cứu đa trung tâm đã cho những kết quả tích cực cho liệu pháp IVIG (intravenous immunoglobulin) trên bệnh nhân XCBTT toàn thể trong cải thiện triệu chứng tiêu hoá, sức mạnh của cơ, độ dày của da [35].

- Tổn thương mạch máu

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, có nhóm chứng gần đây đã cho kết quả là bolitimum toxin liều 50UI (n=46) so sánh với nhóm không điều trị (n=44) đã cho thấy không hiệu quả trong việc cải thiện tần suất của hội chứng Raynaud [36]. Tuy nhiên một nghiên cứu pha IIa nghiên cứu đồng vận angiotensin IIтип 2 receptor C21 cho thấy cải thiện triệu chứng Raynaud [37]. Những biện pháp điều trị không dùng thuốc vẫn được tiếp tục khẳng định hiệu quả như giữ ấm tay liên tục là biện pháp điều trị hội chứng Raynaud.

7. KẾT LUẬN

Qua những công bố gần đây cho chúng ta thấy những hiểu biết sâu hơn về bệnh sinh, các biểu hiện lâm sàng cũng như những tiếp cận điều trị mới. Chính những hiểu biết này góp phần hỗ trợ cho các nhà lâm sàng trong việc tiếp cận chẩn đoán sớm, tiên lượng, điều trị tốt hơn cho bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Volkmann, E.R., K. Andréasson, and V. Smith, Systemic sclerosis. *The Lancet*, 2023. 401(10373): p. 304-318.
2. Parker, M.J.S., et al., Multiple serum biomarkers associate with mortality and interstitial lung disease progression in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2024: p. keae110.
3. Machhwa, S., et al., Human leukocyte antigen association in systemic sclerosis patients: our experience at a tertiary care center in North India. *Frontiers in Immunology*, 2023. 14: p. 1179514.
4. Lomeli-Nieto, J.A., et al., TGFB1 mRNA expression and frequency of the+ 869T> C and+ 915G> C genetic variants: impact on risk for systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Medicine*, 2023. 23(4): p. 1349-1357.
5. Tan, T.C., et al., Gut microbiome profiling in systemic sclerosis: a metagenomic approach. *Clin Exp Rheumatol*, 2023. 41(8): p. 1578-1588.
6. Martínez-López, J., et al., FLT3 functional low-frequency variant rs76428106-C is associated with susceptibility to systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2023. 62(SI): p. SI138-SI142.
7. Khedr, A.M., et al., miRNA-133 and lncRNA-H19 expressions and their relation to serum levels of PKM2 and TGF- β in patients with systemic sclerosis. *Non-coding RNA Research*, 2024. 9(1): p. 253-261.
8. Berkowitz, J.S., et al., Cell Type-Specific Biomarkers of Systemic Sclerosis Disease Severity Capture Cell-Intrinsic and Cell-Extrinsic Circuits. *Arthritis & Rheumatology*, 2023. 75(10): p. 1819-1830.
9. McMahan, Z.H., et al., Anti-Gephyrin Antibodies: A Novel Specificity in Patients With Systemic Sclerosis and Lower Bowel Dysfunction. *Arthritis & Rheumatology*, 2024. 76(1): p. 92-99.
10. Denton, C.P., et al., Clinical and pathogenic significance of S100A4 overexpression in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2023. 82(9): p. 1205-1217.
11. Sanges, S., et al., Biomarkers of haemodynamic severity of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension by serum proteome analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2023. 82(3): p. 365-373.
12. Jee, A.S., et al., A composite serum biomarker index for the diagnosis of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a multicenter, observational cohort study. *Arthritis & Rheumatology*, 2023. 75(8): p. 1424-1433.
13. Motta, F., et al., Proteomic aptamer analysis

reveals serum biomarkers associated with disease mechanisms and phenotypes of systemic sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 2023. 14: p. 1246777.

14. Kayaalp, M., et al., Semaphorin 3A levels in vascular and nonvascular phenotypes in systemic sclerosis. *Laboratory medicine*, 2023. 54(6): p. 646-651.

15. Mismetti, V., et al., Proteomic biomarkers for survival in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. *Respiratory Research*, 2023. 24(1): p. 273.

16. Zhang, X., et al., Diagnostic accuracy and predictive value of autoantibody profiles in patients with systemic sclerosis: a single-center study. *Clinical Rheumatology*, 2023. 42(5): p. 1297-1306.

17. Wallwork, R.S., A.A. Shah, and L. Casciola-Rosen, Association between anti-SSSCA1 antibodies and cancer in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2023. 62(7): p. 2539-2543.

18. Öztürk, Ö., et al., Performance of myotonometer in the assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*, 2024. 43(2): p. 695-705.

19. Richardson, C., et al., Cumulative disease damage and anti-PM/Scl antibodies are associated with a heavy burden of calcinosis in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2023. 62(11): p. 3636-3643.

20. Poonia, K., et al., Brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis: an experience from tertiary care center from North India. *Clinical Rheumatology*, 2023. 42(7): p. 1827-1832.

21. Pellicano, C., et al., Role of kinurenic acid in the systemic sclerosis renal involvement. *Clinical and Experimental Medicine*, 2023. 23(5): p. 1713-1719.

22. Fairley, J.L., et al., Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension with or without interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*, 2023. 25(1): p. 77.

23. Dupont, A., et al., Dual-energy CT lung perfusion in systemic sclerosis: preliminary experience in 101 patients. *European Radiology*, 2023. 33(1): p. 401-413.

24. Rivet, V., et al., High prevalence of malnutrition in systemic sclerosis: Results from a French monocentric cross-sectional study. *Nutrition*, 2023. 116: p. 112171.

25. Ivanova, K., et al., Prevalence of polyneuropathies among systemic sclerosis patients and impact on health-related quality of life. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2023. 57(2): p. 206-211.

26. Keyes-Elstein, L., et al., Clinical and molecular findings after autologous stem cell transplantation or

cyclophosphamide for scleroderma: handling missing longitudinal data. *Arthritis care & research*, 2023. 75(2): p. 307-316.

27. Kuzumi, A., et al., Long-term outcomes after rituximab treatment for patients with systemic sclerosis: follow-up of the DESIRES trial with a focus on serum immunoglobulin levels. *JAMA dermatology*, 2023. 159(4): p. 374-383.

28. Denton, C.P., et al., Extent of fibrosis and lung function decline in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Rheumatology*, 2023. 62(5): p. 1870-1876.

29. Campochiaro, C., et al., Real-life efficacy and safety of nintedanib in systemic sclerosis-interstitial lung disease: Data from an Italian multicentre study. *RMD open*, 2023. 9(1): p. e002850.

30. Griffiths-Jones, D.J., et al., A Phase II randomized controlled trial of oral prednisolone in early diffuse cutaneous systemic sclerosis (PRedSS). *Rheumatology*, 2023. 62(9): p. 3133-3138.

31. Spiera, R., et al., Efficacy and safety of lenabasum, a cannabinoid type 2 receptor agonist, in a phase 3 randomized trial in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, 2023. 75(9): p. 1608-1618.

32. Fukasawa, T., et al., Interleukin-17 pathway inhibition with brodalumab in early systemic sclerosis: Analysis of a single-arm, open-label, phase 1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2023. 89(2): p. 366-369.

33. Khanna, D., et al., A 24-Week, Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ziritaxestat in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, 2023. 75(8): p. 1434-1444.

34. Radić, M., et al., Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication in systemic sclerosis patients. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2023. 135(15): p. 414-419.

35. Tandaipan, J., et al., Immunoglobulins in systemic sclerosis management. A large multicenter experience. *Autoimmunity Reviews*, 2023: p. 103441.

36. Senet, P., et al., Efficacy and safety of botulinum toxin in adults with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatology*, 2023. 75(3): p. 459-467.

37. Herrick, A.L., et al., A phase 2 trial investigating the effects of the angiotensin II type 2 receptor agonist C21 in systemic sclerosis-related Raynaud's. *Rheumatology*, 2023. 62(2): p. 824-828.