

Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej



Katarzyna Paczwa

Zastosowanie angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii oraz techniki optyki adaptywnej u dorosłych z twardziną układową.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Joanna Gołębiowska
*Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut
Medycyny Lotniczej*

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Katarzyna Romanowska - Próchnicka
*Zakład Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny*

Badania wykonano w: Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut
Medycyny Lotniczej

Warszawa, 2025 r.

Podziękowania

Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi, dr hab. n. med., prof. WIML Joannie Gołębiewskiej za cenne wskazówki, zaangażowanie oraz nieocenione wsparcie, które przyczyniły się do powstania mojej pracy doktorskiej.

Dziękuję Promotorowi Pomocniczemu, dr n. med. Katarzynie Romanowskiej - Próchnickiej za pomoc przy badaniu oraz wskazówki podczas pisania pracy doktorskiej.

Dziękuję Kierownikowi Kliniki dr n. med. Radosławowi Różyckiemu za stworzenie warunków do rozwoju naukowego.

Dziękuję mojemu Narzeczonemu Danielowi za nieocenione wsparcie i codzienną pomoc.

Serdeczne podziękowania dla koleżanek i kolegów z Kliniki Okulistycznej WIML.

Słowa kluczowe:

twardzina układowa, angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii, OCTA, optyka adaptacyjna, AO, kapilaroskopia, dołkowa strefa beznaczyniowa, FAZ, splot naczyniowy głęboki, splot naczyniowy powierzchowny

Key words:

Systemic sclerosis, optical coherence tomography angiography, OCTA, Adaptive Optics, AO, capillaroscopy, foveal avascular zone, FAZ, deep capillary plexus, superficial capillary plexus

Spis treści

Wykaz artykułów stanowiących rozprawę doktorską.....	5
Publikacje niewchodzące w skład rozprawy doktorskiej.....	6
Wykaz najważniejszych skrótów	8
Streszczenie	10
Abstrakt	12
1. Wstęp	14
1.1 Patofizjologia zmian naczyniowych w twardzinie układowej	14
1.2 Kapilaroskopia	15
1.3 Objawy okulistyczne w twardzinie układowej.....	17
1.4 Angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii	18
1.5 Technika optyki adapttywnej	21
2. Założenia i cele pracy.....	22
3. Materiał i Metody	22
4. Omówienie prac	25
5. Wnioski.....	27
6. Kopie opublikowanych prac.....	28
7. Literatura.....	69
8. Opinia Komisji Bioetycznej.....	72
9. Oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie pracy.....	75

Wykaz artykułów stanowiących rozprawę doktorską

Lp.	Opis bibliograficzny	IF	MNiSW
1	Paczwa K , Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Różycki R, Gołębiewska J. Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis-A Literature Review. Life (Basel). 2024 May 13;14(5):627	3.4	70
2	Paczwa K , Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Olesińska M, Różycki R, Gołębiewska J. Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results. J Clin Med. 2024 Mar 30;13(7):2025.	2.9	140
3	Paczwa K , Szeretucha M, Romanowska-Próchnicka K, et al. The correlation between nailfold capillaroscopic findings and adaptive optics imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis [published online as ahead of print on September 17, 2025]. Adv Clin Exp Med. 2026.	1.9	70
liczba punktów		8.2	280

Publikacje niewchodzące w skład rozprawy doktorskiej:

1. Rerych M, **Paczwa K**, Różycki R, Gołębiowska J. Usefulness of Adaptive Optics Imaging in Ophthalmology. *J. Pol J Aviat Med Bioeng Psychol* 2020; 26(3): 25-30.
2. **Paczwa K**, Gołębiowska J. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in Ophthalmology. *Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in Ophthalmology. Pol J Aviat Med Bioeng Psychol* 2020; 26(4): 45-54.
3. **Paczwa K**, Szabelska P, Rerych M, Różycki R, Gołębiowska J. Hyperreflective dots in optical coherence tomography. *OphthaTherapy, Therapies in Ophthalmology.* 9, 3 (Sep. 2022), 175-179.
4. **Paczwa K**, Rerych M, Wasyluk J, Różycki R. Contemporary possibilities in the diagnostics of anterior and posterior eye diseases with the use of new-generation OCT. *OphthaTherapy. Therapies in Ophthalmology.* 11, 2 (Jun. 2024), 132-136.
5. **Paczwa K**, Mędrzycka J, Gołębiowska J, Różycki R. Ophthatherapy Contemporary possibilities in the diagnostics of anterior and posterior eye diseases with the use of new-generation OCT. *OphthaTherapy. Therapies in Ophthalmology.* Vol8/Nr 2(30)/2021 (s.81-86).
6. Piotrowicz A, **Paczwa K**, Gołębiowska J, Różycki R. Ophthatherapy Current classification of neovascularization un the course of AMD based on the Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Vol 8/Nr 1/2021 (s 5-10).*
7. Szabelska P, **Paczwa K**, Ciszewska J, Różycki R, Gołębiowska J. Unilateral Tamoxifen-Induced Retinopathy as a Consequence of Breast Cancer Treatment-Multimodal Imaging Value. *Diagnostics (Basel).* 2023 Mar 27;13(7):1250.

- 8 Zbroński K, Huczek Z, Puchta D, **Paczwa K**, Kochman J, Wilimski R, Scisło P, Rymuza B, Filipiak KJ, Opolski G. Outcome prediction following transcatheter aortic valve implantation: Multiple risk scores comparison. *Cardiol J*. 2016;23(2):169-77.
9. Kowara M, Grodecki K, Huczek Z, Puchta D, **Paczwa K**, Rymuza B, Zbroński K, Filipiak KJ, Opolski G. Platelet distribution width predicts left ventricular dysfunction in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol*. 2017;75(1):42-47.
10. Huczek Z, Zbroński K, Grodecki K, Scisło P, Rymuza B, Kochman J, Dąbrowski M, Witkowski A, Wojakowski W, Parma R, Ochała A, Grygier M, Ołasińska-Wiśniewska A, Araszkievicz A, Jagielak D, Ciećwierz D, Puchta D, **Paczwa K**, Filipiak KJ, Wilimski R, Zembala M, Opolski G. Concomitant coronary artery disease and its management in patients referred to transcatheter aortic valve implantation: Insights from the POL-TAVI Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Jan 1;91(1):115-12.

WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH SKROTÓW

SSc	systemic sclerosis	twardzina układowa
lcSSc	limited cutaneous systemic sclerosis	twardzina układowa ograniczona
dcSSc	diffuse cutaneous systemic sclerosis	twardzina układowa uogólniona
TGF-β	transforming growth factor β	transformujący czynnik wzrostu beta
IL-6	interleukin- 6	interleukina 6
VEGF	vascular endothelial growth factor	naczyniowo-śródbłonkowy czynnika wzrostu
DED	dry eye disease	zespół suchego oka
NC	nailfold capillaroscopy	kapilaroskopia
OCT	optical coherence tomography	optyczna koherentna tomografia
OCTA	optical coherence tomography angiography	angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii
WF-OCTA	widefield OCTA	szerokokątne OCTA
FAZ	foveal avascular zone	dołkowa strefa beznaczyniowa
BCVA	best – corrected visual acuity	najlepsza skorygowana ostrość wzroku
SCP	superficial capillary plexus	powierzchnowy splot naczyń włosowatych
DCP	deep capillary plexus	głęboki splot naczyń włosowatych
IPL	inner plexiform layer	wewnętrzna warstwa splotowata
NSIP	nonspecific interstitial pneumonia	niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc
UIP	usual interstitial pneumonia	zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc
PAH	pulmonary arterial hypertension	nadciśnienie płucne
DVD	parafoveal deep vessel density	okołodołkowa gęstość naczyń w splocie głębokim
SVD	parafoveal superficial vessel density	okołodołkowa gęstość naczyń w splocie powierzchniowym

AO	Adaptive Optics	optyka adaptacyjna
WT	wall thickness	grubość ściany naczynia
TD	total diameter	całkowita średnica
LD	lumen diameter	średnica światła naczynia
WLR	wall-to-lumen ratio	stosunek ściany do światła naczynia
WCSA	wall cross-sectional area	przekrojowa powierzchnia ściany naczynia

Streszczenie

Twardzina układowa (SSc; ang. systemic sclerosis) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, włóknieniem narządów oraz waskulopatią. W literaturze opisano liczne objawy okulistyczne występujące w przebiegu choroby dotyczące przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej.

Celem pracy była ocena przydatności angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii (OCTA; ang. optical coherence tomography angiography) oraz optyki adaptywnej (AO; ang. Adaptive Optics) do oceny mikrokrążenia siatkówkowego u chorych z twardziną układową oraz porównanie zmian obserwowanych w badaniu kapilaroskopowym do parametrów otrzymanych w OCTA i AO.

Przegląd piśmiennictwa posłużył do przygotowania pracy poglądowej pt.: „*Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis - A Literature Review*” na temat objawów okulistycznych w przebiegu twardziny układowej. Artykuł usystematyzował dostępną wiedzę oraz przyczynił się do określenia kierunku kolejnych badań. Mikroangiopatia będąca kluczową cechą twardziny układowej prowadzi do postępującego uszkodzenia śródbłonna, zwężenia światła naczyń krwionośnych i ich postępującego włóknienia. Z powodu niewielkiej średnicy i wysokiego zapotrzebowania na tlen, naczynia siatkówki mogą być szczególnie podatne na wczesne zmiany niedokrwienne w przebiegu tej choroby.

Pierwsze badanie oryginalne pt.: „*Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results*” oceniało przydatność OCTA w ocenie mikrokrążenia siatkówkowego u osób z twardziną oraz porównywało zmiany w badaniu kapilaroskopowym do parametrów w OCTA. Badanie wykazało większą okołodołkową gęstość naczyń w splocie głębokim siatkówki (DVD ang. parafoveal deep vessel density) u pacjentów z twardziną układową niż u osób zdrowych. Istnieje korelacja pomiędzy stadium zaawansowania choroby określanym w kapilaroskopii a wielkością dołkowej strefy beznacyniowej (FAZ ang. foveal avascular zone).

W drugim badaniu oryginalnym pt.: „*The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis.*” oceniono strukturę naczyń krwionośnych za pomocą techniki optyki adaptywnej u osób zdrowych i pacjentów z twardziną oraz porównano wyniki uzyskane w AO z parametrami badania kapilaroskopowego. Badanie nie wykazało istotnych

różnic strukturalnych w naczyniach siatkówki pomiędzy grupą badaną a kontrolną ani korelacji z kapilaroskopią.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że angiografia OCT stanowi użyteczne narzędzie diagnostyczne do oceny zaburzeń mikrokrażenia siatkówkowego u pacjentów z twardziną układową. Wykazano istotną zależność pomiędzy stopniem zaawansowania choroby (ocenianą w kapilaroskopii) a wielkością dołkowej strefy beznaczyniowej w OCTA. Z kolei zastosowanie optyki adapttywnej w analizie morfologii naczyń siatkówkowych u tych chorych okazało się mieć ograniczoną wartość kliniczną. Pomiary uzyskane w kapilaroskopii nie korelowały z oceną morfologii naczyń siatkówki w AO.

Abstract

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease characterized by an abnormal immune response, excessive fibrosis and vasculopathy. A wide range of ocular manifestations affecting both the anterior and posterior segments of the eye have been described in the literature.

The objective of the dissertation was to evaluate the efficacy of optical coherence tomography angiography (OCTA) and adaptive optics (AO) in assessing retinal microcirculation in patients diagnosed with systemic sclerosis. Furthermore, the study aimed to compare the alterations observed through capillaroscopic examination with the parameters obtained through OCTA and AO.

The review of literature was conducted for the purpose of preparing a review paper entitled "*Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis-A Literature Review*", which focused on ophthalmological symptoms in systemic sclerosis. The article was used to systematize the available knowledge and determine the direction of further research.

Microangiopathy, a hallmark of systemic sclerosis, results in progressive endothelial damage, vascular narrowing, and fibrosis. Due to their small diameter and high oxygen demand, retinal vessels may be particularly susceptible to early ischemic changes in the course of this disease.

The first original study "Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results", assessed the usefulness of OCTA for evaluating retinal microcirculation in patients with scleroderma. In addition, it compared changes in capillaroscopic examination to parameters in OCTA. The study demonstrated that patients diagnosed with systemic sclerosis exhibited increased parafoveal deep vessel density (DVD) in comparison to healthy individuals. Furthermore, an association was identified between the stage of disease progression determined in capillaroscopy and the size of the foveal avascular zone (FAZ).

In the second study "*The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis.*" the correlation between nailfold capillaroscopic findings and adaptive optics imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis was investigated. The structure of blood vessels was assessed in healthy individuals and patients with systemic sclerosis using the adaptive optics technique, and the results obtained in AO were compared with the parameters

of the capillaroscopic examination. The study revealed no significant structural differences in retinal vessels between the study and control groups, nor any correlation with capillaroscopy.

OCT angiography is a useful diagnostic tool for assessing retinal microcirculation abnormalities in patients with systemic sclerosis. A correlation has been demonstrated between the stage of the disease observed in capillaroscopy and the size of the foveal avascular zone in OCTA. The analysis of retinal vessel morphology using Adaptive Optics was found to have limited clinical value. No association was observed between capillaroscopy findings and AO measurements.

1. Wstęp

Twardzina układowa (SSc; sng systemic sclerosis) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej o wieloczynnikowej etiologii. W patomechanizmie choroby wyróżniamy trzy główne składowe: nieprawidłową odpowiedź immunologiczną z obecnością charakterystycznych autoprzeciwciał i nadprodukcją cytokin prozapalnych, waskulopatię, oraz włóknienie skóry i narządów wewnętrznych [1,2]. Twardzina występuje około czterokrotnie częściej u kobiet [2]. Szczyt zachorowania przypada na 30-50 r.ż. W zależności od zakresu zajęcia skóry chorobę dzieli się na dwie główne formy kliniczne: twardzinę układową ograniczoną (lcSSc; ang. limited cutaneous systemic sclerosis) oraz twardzinę układową uogólnioną (dcSSc; ang. diffuse cutaneous systemic sclerosis), zmiany narządowe obserwowane są w obu postaciach. Postać ograniczona o łagodniejszym, przewlekłym przebiegu charakteryzuje się miejscowymi zmianami skórnymi obejmującymi twarz i dystalne części kończyn górnych i dolnych. Zmiany narządowe pojawiają się później. Najczęstsze powikłania obejmują zmiany w obrębie przełyku, prowadzące do dysfagii, objawy choroby refluksowej na skutek upośledzenia funkcji dolnego zwieracza przełyku, chorobę śródmiąższową płuc oraz nadciśnienie płucne. W postaci uogólnionej o cięższym przebiegu zmiany występują symetrycznie, zajmując twarz, proksymalne części kończyn i tułów. W dcSSc dynamika zajęcia narządów wewnętrznych jest większa i gwałtowniejsza oraz istnieje korelacja pomiędzy stopniem i rozległością zmian skórnych a szybkością wystąpienia zmian narządowych. Jednocześnie ze zmianami skórnymi występują zmiany w narządach wewnętrznych.

1.1 Patofizjologia zmian naczyniowych w twardzinie układowej

Zmiany naczyniowe w przebiegu twardziny uważane są za kluczowy element patogenezy choroby. Obejmują one uszkodzenie śródbłonna, zaburzenie homeostazy naczyniowej, przewlekły stan zapalny, remodeling naczyń oraz ich zanik. Choroba prowadzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych, co może być wynikiem działania czynników zakaźnych, cytotoksycznych komórek T i autoprzeciwciał skierowanych przeciwko komórkom śródbłonna [3]. Skutkuje to wzmożoną przepuszczalnością naczyń, aktywacją układu krzepnięcia oraz zaburzeniem równowagi pomiędzy czynnikami wazokonstrykcyjnymi (endotelina-1) a wazodylatacyjnymi (tlenek azotu). Efektem tych zmian jest przewlekły skurcz

naczyń, upośledzenie przepływu krwi i utrwalone niedokrwienie tkanek. W obrębie uszkodzonego śródbłonna pojawiają się nacieki zapalne z limfocytów T i makrofagów, które wydzielają cytokiny prozapalne, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β ; ang. transforming growth factor β) i interleukina 6 (IL-6; ang. interleukin- 6). Mediatorzy te prowadzą do dalszego uszkodzenia śródbłonna oraz aktywacji fibroblastów, co sprzyja odkładaniu się kolagenu w obrębie ścian naczyń. Jednocześnie dochodzi do proliferacji komórek mięśni gładkich oraz przerostu błony środkowej i wewnętrznej naczyń. W efekcie ściana naczynia ulega pogrubieniu, traci elastyczność, a jego światło ulega trwałemu zwężeniu. Dodatkowo, mimo wzrostu poziomu naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF; ang. vascular endothelial growth factor), procesy angiogenezy w chorobie są zaburzone. Nowe naczynia są nieprawidłowe, a liczba kapilar stopniowo się zmniejsza, co nasila niedokrwienie tkanek [3].

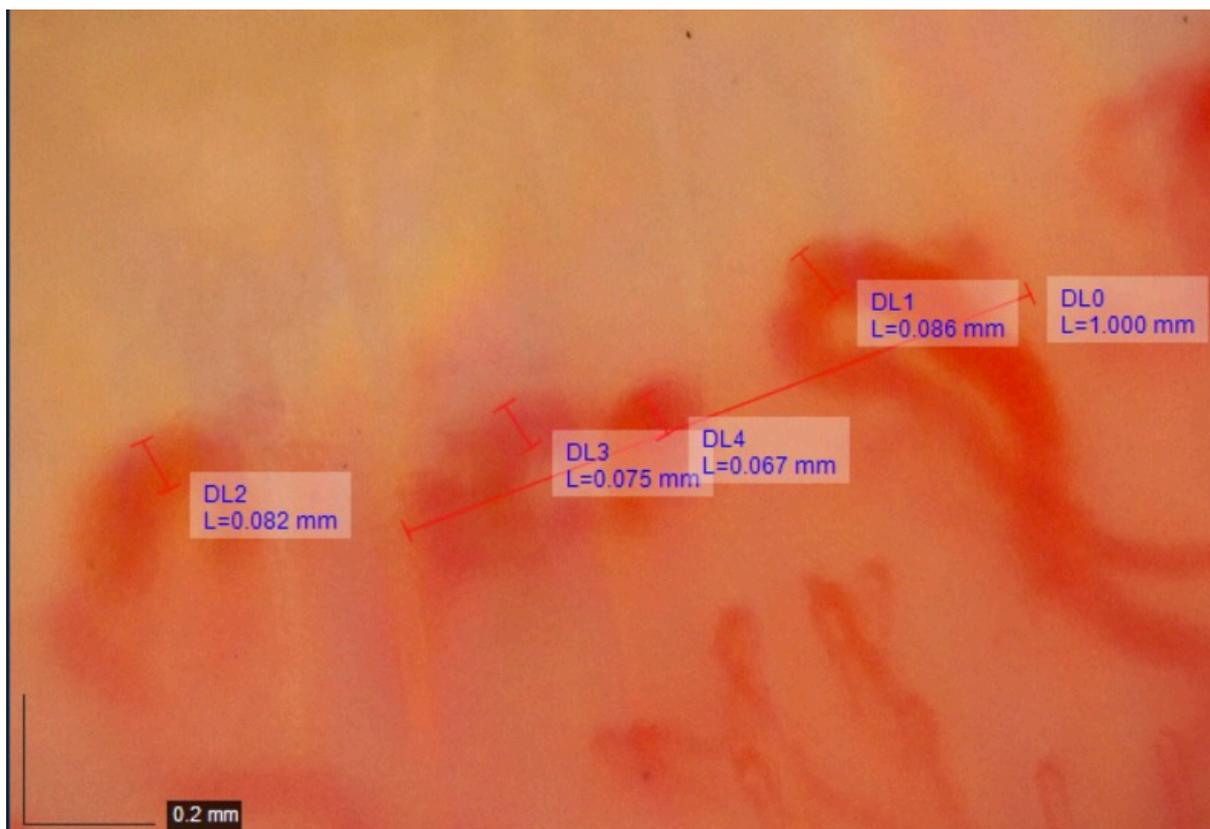
Jednym z najwcześniejszych objawów waskulopatii w przebiegu twardziny układowej jest objaw Raynauda, który może wyprzedzać wystąpienie innych cech choroby. Występuje u około 95% pacjentów i stanowi istotny objaw prodromalny. Symptom ten wynika z gwałtownego, przejściowego skurczu małych tętniczek i tętniczek przedwłośniczkowych w obrębie palców rąk i stóp, a następnie ich rozkurczu. Klinicznie manifestuje się trójfazową zmianą zabarwienia skóry dystalnych części palców – początkowo występuje zblednięcie (niedokrwienie), następnie zasinienie (niedotlenienie), a na końcu zaczerwienienie (reaktywna hiperemia). Zjawisko to najczęściej jest wywoływane przez ekspozycję na zimno lub stres emocjonalny. Stwierdzenie u pacjenta występowania objawy Raynauda wymaga poszerzenia diagnostyki o wykonanie badania kapilaroskopowego [4].

1.2 Kapilaroskopia

Klinicznie mikroangiopatię twardzinową wykrywa się w nieinwazyjnym badaniu kapilaroskopii (NC; ang. nailfold capillaroscopy) wału paznokciowego [5]. Prawidłowe naczynia włosowate mają kształt odwróconej litery U (pętla przypominająca spinkę do włosów), składając się z ramienia tętniczego, części szczytowej oraz ramienia żylnego, przebiegających zazwyczaj równolegle. Ich morfologia obejmuje długie, cienkie pętle o prostym przebiegu, a także pojedyncze lub podwójne kapilary kręte i skrzyżowane, które mogą stanowić wariant normy. Kapilary, których nie można zaklasyfikować jako U-kształtne, kręte lub skrzyżowane, uznaje się za nieprawidłowe. Przejrzystość skóry w badaniu

kapilaroskopowym jest zwykle pełna, z dobrze widocznymi naczyniami o ostrych zarysach, bez cech obrzęku okołonaczyniowego i stwardnienia skóry; architektura łożyska naczyniowego charakteryzuje się regularnym, równoległym układem prostych naczyń. Prawidłowa gęstość kapilar wynosi 7–13 w 1 mm, a długość pętli od 200 do 500 μm ; średnica naczyń do 20 μm uznawana jest za prawidłową, 20–50 μm za poszerzoną, natomiast powyżej 50 μm określana jest jako olbrzymia (megakapilara). W analizie ilościowej uwzględnia się także liczbę kapilar olbrzymich i rozgałęzionych w 1 mm oraz oblicza indeksy prognostyczne, takie jak CSURI czy MES. [6]

Nieprawidłowości w obrazie kapilaroskopowym mogą wyprzedzać wystąpienie zmian narządowych. U chorych na twardzinę układową stwierdza się poszerzone naczynia, mikro-wynaczynienia, cechy angiogenezy, zmniejszoną gęstość kapilar oraz obrzęk podścieliska. Obraz twardzinowy (scleroderma pattern) został włączony do kryteriów klasyfikacyjnych Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR ang. American College of Rheumatology) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Towarzystw Reumatologicznych (EULAR ang. European Alliance of Associations for Rheumatology) i wykorzystywany jest do monitorowania przebiegu schorzenia. Zgodnie z klasyfikacją Cutolo wyróżnia się trzy okresy choroby: wczesny, aktywny i późny. W okresie wczesnym stwierdza się nieliczne megakapilary (<33%) i wybroczyny (<33%) przy zachowanej gęstości naczyń, braku kapilar rozgałęzionych oraz jedynie niewielkiej dezorganizacji układu. W okresie aktywnym obserwuje się liczne megakapilary (>33%) i mikro-wynaczynienia (>33%), umiarkowany zanik kapilar (<66%), nieliczne kapilary rozgałęzione (<33%) oraz umiarkowaną dezorganizację architektury (<66%). W okresie późnym dominują cechy zaawansowanego zaniku kapilar (>66%) z obecnością rozległych pól awaskularnych, brak lub nieliczne mikro-wynaczynienia (<33%), brak lub nieliczne megakapilary (<33%) z nieregularnie powiększonymi pętlami, obecność rozgałęzionych naczyń oraz zaawansowana dezorganizacja układu kapilar (>66%). Poszczególne stadia odzwierciedlają ciężkość i progresję choroby, od początkowej fazy mikroangiopatii po rozwinięty obraz zaawansowanych zmian naczyniowych typowych dla późnej twardziny układowej. [6]



Rycina 1. Zdjęcie kapilaroskopii obrazujące megakapilary w fazie aktywnej twardziny układowej.

1.3 Objawy okulistyczne w twardzinie układowej

Coraz częściej w literaturze podkreśla się znaczenie powikłań okulistycznych w twardzinie układowej, spośród których przede wszystkim opisywane są zmiany występujące w przednim odcinku oka, szczególnie powiekach [7,8]. Zaburzenia proliferacji fibroblastów, leżące u podłoża choroby, prowadzą do odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej (głównie kolagenu typu 1) w skórze właściwej powiek powodując ich sztywność [9]. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń ruchomości powiek, wzmożonego napięcia, zwężenia szpary powiekowej oraz zaburzeń rozprowadzania filmu łzowego [9]. Drugim co do częstości objawem opisywanym w literaturze jest zespół suchego oka (DED; ang. dry eye disease), będący skutkiem włóknienia gruczołu łzowego, prowadzącego do spadku produkcji wodnej składowej filmu łzowego i redukcji komórek kubkowych spojówki, odpowiedzialnych

za składową mucynową oraz nieprawidłowości w dystrybucji filmu łzowego przez nadmiernie sztywne powieki [10].

Szczególną uwagę badacze zwracają na powikłania twardziny w obrębie siatkówki i naczyniówki. Naczynia siatkówki ze względu na małą średnicę i duże zapotrzebowanie na tlen mogą być podatne na wczesne zmiany niedokrwienne w przebiegu twardziny. U tych chorych częściej niż w populacji ogólnej opisywano zmiany na dnie oka w postaci: krętości naczyń, zwężenia tętniczek, mikrotętniaków, wysięków twardych oraz krwotoczków [11]. Mikroangiopatia, będąca kluczową cechą twardziny układowej, w której dochodzi do postępującego uszkodzenia śródbłonna, obliteracji naczyń i ich zwłóknienia, skłoniła nas do badania korelacji pomiędzy zmianami krążenia obwodowego obserwowanego w kapilaroskopii a zmianami w mikrokrążeniu siatkówkowym.

1.4. Angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii

Unaczynienie siatkówki pochodzi z dwóch głównych źródeł: krążenia siatkówkowego oraz naczyniówkowego. Krążenie siatkówkowe, wywodzące się z tętnicy środkowej siatkówki, zaopatruje około 2/3 wewnętrznej części siatkówki, natomiast krążenie naczyniówkowe, pochodzące z tętnic rzęskowych tylnych, zapewnia ukrwienie zewnętrznej, około jednej trzeciej części siatkówki. Krążenie siatkówkowe tworzą dwa główne sploty naczyniowe: powierzchniowy oraz głęboki [12]. Splot powierzchniowy (SCP; ang. superficial capillary plexus) składa się z dużych i średnich naczyń, zlokalizowanych przede wszystkim w warstwie komórek zwojowych. Przebieg naczyń jest liniowy, gałęzie tworzą regularną sieć bez pętli. Wokół dołkowej strefy beznaczyniowej (FAZ; ang. foveal avascular zone) kapilary tworzą regularne arkady okołodołkowe. Splot głęboki (DCP; ang. deep capillary plexus) natomiast tworzą gęsto utkane naczynia, umiejscowione w wewnętrznej części warstwy jądrazastej wewnętrznej oraz w zewnętrznej części warstwy splotowatej wewnętrznej, które w obrazach angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii (OCTA; ang. optical coherence tomography angiography) widoczne są jako jeden spójny splot naczyniowy. Splot głęboki zawiera liczne poziome i promieniste połączenia, ulegające koncentrycznemu zagęszczeniu wokół FAZ. Siatkówka zewnętrzna w zdrowym oku jest awaskularna. Naczynia w tej warstwie można zobrazować jedynie w stanach patologicznych. Siatkówka w obszarze FAZ nie ma unaczynienia pochodzącego od tętnicy środkowej siatkówki.

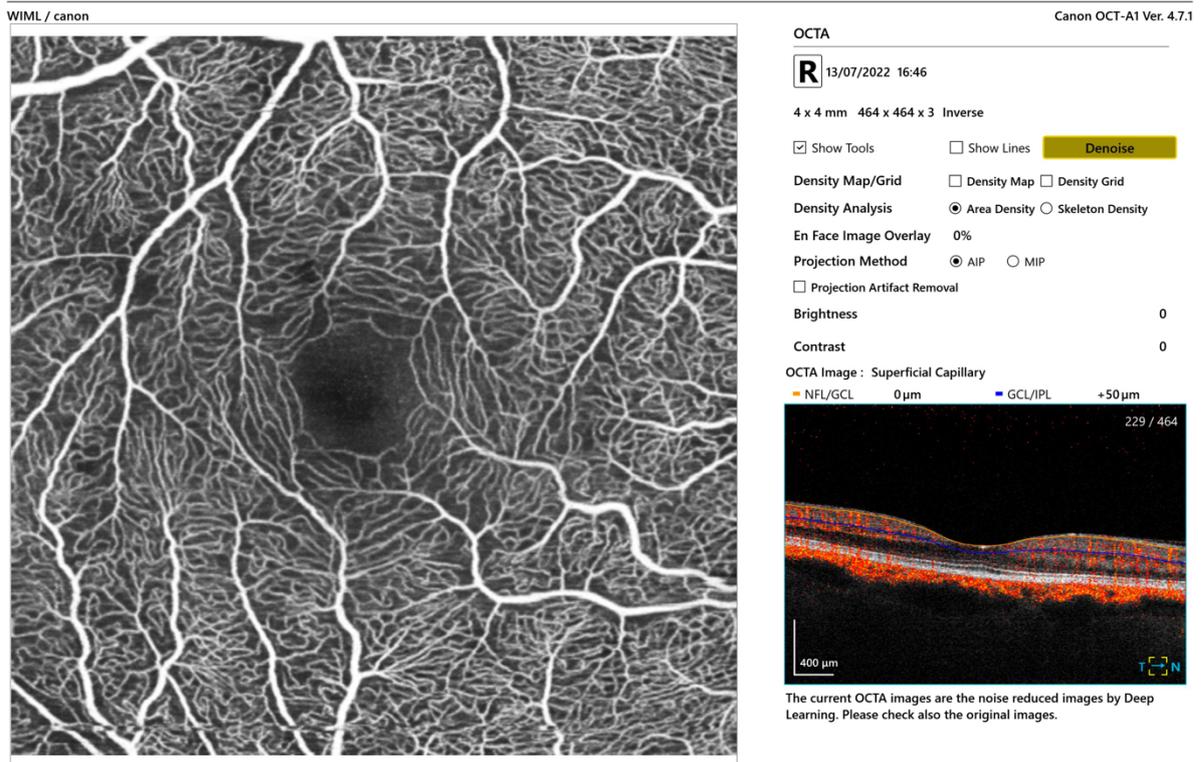
W tym obszarze fotoreceptory otrzymują tlen i składniki odżywcze wyłącznie z naczyńki położonej głębiej oraz z pierścienia naczyń krwionośnych otaczającego FAZ.

Metody diagnostyczne naczyń siatkówki obejmują badanie dna oka, kolorowe zdjęcie dna oka, angiografię fluoresceinową, angiografię opartą na optycznej koherentnej tomografii oraz optykę adaptacyjną. Angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii jest szybką, nieinwazyjną, trójwymiarową metodą obrazowania mikrokążeń siatkówki i naczyńki, która umożliwia ocenę perfuzji bez konieczności dożylnego podania środka kontrastującego. OCTA po raz pierwszy została opisana przez Jia i wsp. w 2012 roku [13] i od tego czasu stała się niezastąpionym narzędziem diagnostycznym umożliwiającym wizualizację naczyń z jednoczesną oceną struktur siatkówki. OCTA bazując na optycznej koherentnej tomografii (OCT; ang. optical coherence tomography) identyfikuje naczynia siatkówki poprzez detekcję ruchu erytrocytów w obrębie czterech splotów naczyniowych na tle nieruchomego tła. [14]. Domyślna segmentacja dzieli krążenie siatkówkowe na dwa sploty: powierzchniowy – obejmujący promienisty splot okołotarczowy i splot powierzchniowych naczyń siatkówki oraz głęboki [12]. Oprogramowanie OCTA umożliwia ilościowy pomiar gęstości naczyń, ocenę obszarów bez perfuzji, pomiar okołodołkowej strefy beznaczyniowej, detekcję i lokalizację neowaskularyzacji.

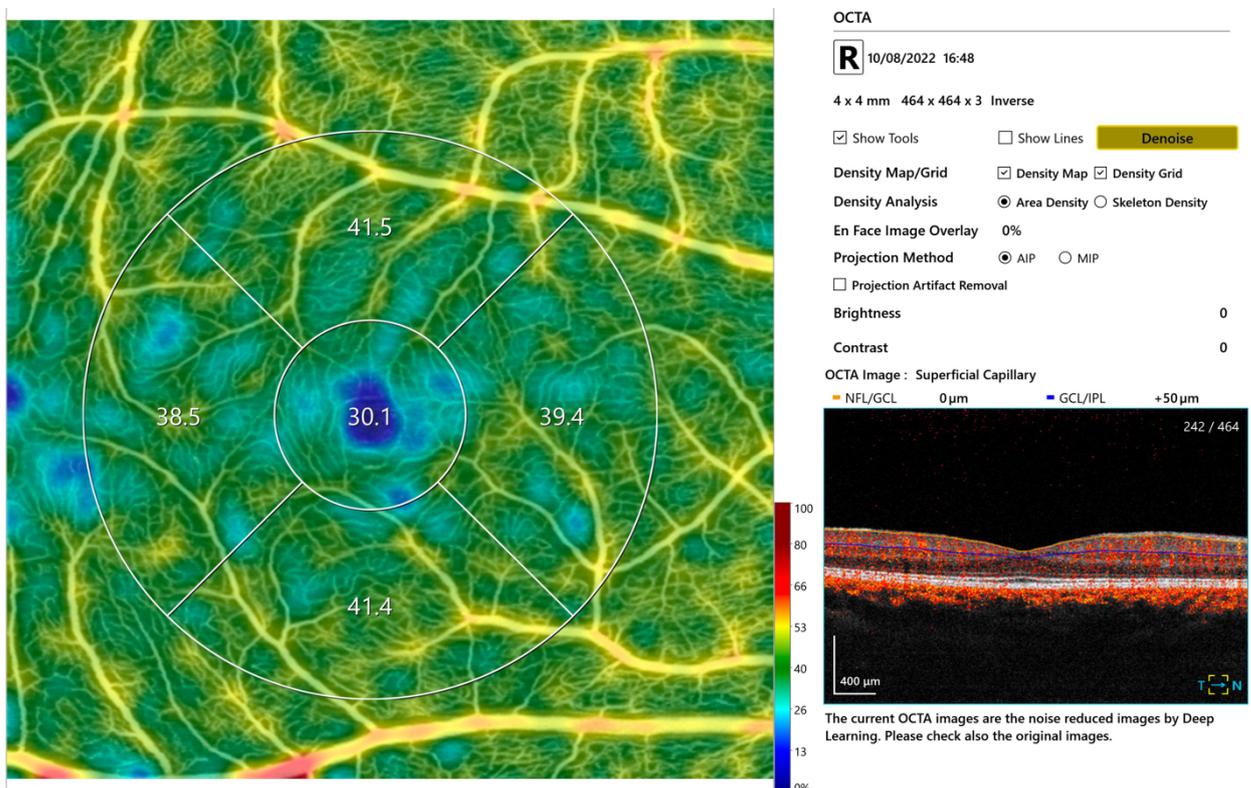
Obecnie OCTA wykorzystywane jest do diagnostyki i monitorowania wielu chorób okulistycznych takich jak: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, polipoidalna waskulopatia naczyńki, neowaskularyzacja plamkowa w przebiegu krótkowzroczności, retinopatia cukrzycowa, zakrzep żyły środkowej siatkówki, zator żyły środkowej siatkówki, centralna surowicza chorioretinopatia, pasma naczyniaste oraz dystrofie siatkówki [12].

Ograniczeniem metody OCTA przez wiele lat był zakres pola badania – typowe skany obejmowały głównie biegun tylny. Obecnie dostępne są już skany szerokokątne (wide-field OCTA), obejmujące również obwód siatkówki, nie są jednak jeszcze powszechnie stosowane w praktyce okulistycznej. Warto zaznaczyć, że im większy rozmiar skanów, tym dłuższy czas pobierania obrazu i większe ryzyko artefaktów. [12].

Dzięki dużej powtarzalności badania, wysokiej rozdzielczości oraz nieinwazyjnemu charakterowi OCTA jest obecnie najdokładniejszym narzędziem do diagnostyki i analizy zmian naczyń siatkówki i naczyńki.



Rycina 2. Obraz OCTA uwidaczniający powierzchniowy spłot naczyń siatkówki.



Rycina 3. Obraz OCTA z mapą gęstości naczyń siatkówki w płamce.

1.5 Technika optyki adaptywnej

Technologia optyki adaptywnej (AO; ang. adaptive optics), po raz pierwszy wprowadzona w 1953 r przez Horace Babcocka, stanowi nowe, nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne tylnego odcinka oka, umożliwiające wizualizację in vivo komórek fotoreceptorowych, blaszki sitowej oraz naczyń krwionośnych na poziomie histologicznym [15]. Aparat rtx1 (Imagine Eyes, Orsay, Francja) to zaawansowane urządzenie wykorzystujące technologię optyki adaptywnej, umożliwiające precyzyjne korygowanie zniekształceń fali świetlnej powstających podczas jej przechodzenia przez struktury oka, przede wszystkim rogówkę i soczewkę. Źródłem światła w systemie jest dioda emitująca promieniowanie w zakresie bliskiej podczerwieni, wykorzystująca niekoherentne światło. Obraz rejestrowany jest za pomocą kamery o wysokiej rozdzielczości CCD (CCD; ang. charge-coupled device), co umożliwia obrazowanie dowolnego fragmentu tylnego bieguna z rozdzielczością 2-3 μm . Pojedyncze zdjęcie obejmuje pole $4^\circ \times 4^\circ$ ($1.2 \mu\text{m} \times 1.2 \mu\text{m}$). Na jakość uzyskiwanych obrazów wpływają przede wszystkim szerokość źrenicy oraz przezierność ośrodków optycznych. Badanie wymaga odpowiedniego rozszerzenia źrenicy ($\geq 4 \text{ mm}$), co zwykle osiąga się poprzez farmakologiczną mydriazę lub obniżenie natężenia światła w pomieszczeniu. Nieprzeierne ośrodki optyczne na skutek zaćmy, chorób rogówki, ciała szklistego i siatkówki mogą obniżać jakość badania [16].

Aparat ma wbudowane dwa oprogramowania udostępnione przez producenta: AODetect i AODetectArtery. Do analizy niezbędne jest uwzględnienie długości gałki ocznej pacjenta. AODetect umożliwia pomiar gęstości fotoreceptorów, ocenę ich przestrzennego ułożenia oraz morfologii. Według danych literaturowych AO może być wykorzystywana do diagnostyki chorób plamki [17, 18, 19] takich jak: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, choroby genetyczne np. zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, choroba Stargarda, dystrofie czopkowo- pręcikowe oraz czopkowe. Dodatkowo badanie może być przydatne do oceny toksyczności leków oraz oceny fotoreceptorów po operacjach witreoretinalnych [20]. Dzięki swojej bardzo wysokiej rozdzielczości, AO pozwala na bezpośrednią obserwację naczyń włosowatych, ścian naczyń i przepływu krwi. Oprogramowanie AODetectArtery ocenia morfologiczne parametry naczyń:

- grubości ścian naczynia krwionośnego (WT; ang. wall thickness);
- średnicę naczynia (TD; ang. total diameter);
- średnicę światła naczynia (LD; ang. lumen diameter);

- stosunek grubości ściany do światła naczynia (WLR; ang. wall to lumen ratio);
- wskaźnik pola przekroju ściany naczynia (WCSA; ang. wall cross – sectional area).

Dotychczasowe doniesienia naukowe podkreślają coraz szersze zastosowanie AO w chorobach naczyniowych siatkówki, takich jak retinopatia cukrzycowa i retinopatia naciśnieniowa oraz zapalenia naczyń [21, 22].

2. Założenia i cele pracy

Na podstawie aktualnych dowodów naukowych wskazujących na kluczową rolę mikroangiopatii w patogenezie twardziny układowej postawiono hipotezę, że zmiany w mikrokrażeniu siatkówkowym mogą korelować z stadiami obrazu twardzinowego w kapilaroskopii wału paznokciowego.

Celem pracy była:

1. Ocena zastosowania angiografii optycznej koherentnej tomografii w ocenie mikrokrażenia siatkówkowego u pacjentów z twardziną układową.
2. Ocena korelacji zmian w kapilaroskopii z parametrami OCTA u pacjentów z twardziną układową.
3. Ocena zastosowania techniki optyki adaptywnej w ocenie morfologii naczyń siatkówkowych u pacjentów z twardziną układową.
4. Ocena korelacji zmian w kapilaroskopii z parametrami naczyniowymi AO u pacjentów z twardziną układową.

3. Materiały i metody

Badania oryginalne poprzedzono analizą piśmiennictwa w celu usystematyzowania i oceny aktualnego stanu wiedzy w temacie powikłań okulistycznych twardziny układowej. Artykuł poglądowy, będący pierwszą pracą z cyklu publikacji, przygotowano na podstawie bazy PubMed i Google Scholar z użyciem słów kluczowych: twardzina, twardzina układowa, powikłania okulistyczne, objawy okulistyczne w różnych kombinacjach. Do pracy włączono 37 publikacji, skupiając się na najnowszych doniesieniach na temat objawów okulistycznych występujących w przebiegu twardziny układowej.

Do badania oryginalnego włączono 31 dorosłych pacjentów z twardziną układową z Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie oraz 41 zdrowych osób. Badania okulistyczne zostały przeprowadzone w Klinice Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej. Z badania wykluczono pacjentów z wadą refrakcji $\geq 3,0$ Dpsh, $\leq 3,0$ Dpsh oraz z chorobami okulistycznymi takimi jak: zapalenie błony naczyniowej, jaskra oraz chorobami siatkówki i naczyńówki. Skany OCTA o niskiej jakości również zostały wykluczone z badania.

Badanie okulistyczne wszystkich uczestników obejmowało:

1. badanie refrakcji;
2. badanie ostrości wzroku z najlepszą możliwą korekcją przy pomocy tablic Snellena;
3. pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego;
4. badanie przedniego odcinka;
5. badanie dna oczu z użyciem soczewki Volk +90D po maksymalnym rozszerzeniu źrenic (1% Tropikamid);
6. pomiar długości gałki ocznej;
7. badanie OCT i OCTA płamek;
8. badanie za pomocą optyki adaptatywnej;

Dodatkowo pacjenci z twardziną układową mieli wykonane badanie kapilaroskopii oraz badania laboratoryjne.

Badanie kapilaroskopii naczyń wału paznokciowego zostało przeprowadzone przy użyciu aparatu Dino – Lite. Urządzenie zostało ustawione zgodnie z wytycznymi producenta. Ten sam ekspert - specjalista reumatolog - systematycznie rejestrował obrazy. Celem była klasyfikacja uzyskanych obrazów zgodnie z klasyfikacją Cutolo na trzy stadia twardziny: wczesne, aktywne i późne [5] oraz ocena innych parametrów takich jak: liczba naczyń krwionośnych, liczba rozgałęzionych naczyń krwionośnych, krwotoki, olbrzymie naczynia włosowate i obecność stref awaskularnych. Liczba naczyń wykrytych na każdym obrazie kapilaroskopii została skategoryzowana w następujący sposób: prawidłowa - ponad 7, zmniejszona - od 6 do 4 i bardzo zmniejszona - 3 lub mniej naczyń włosowatych.

W badaniu będącym podstawą pierwszej publikacji „*Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings*

and Optical Coherence Angiography Results” do oceny mikrokrążenia siatkówkowego oraz naczyń siatkówki wykorzystano urządzenie swept source OCT (SS-OCT) (Xephilio® OCT-A1, Canon, Tokyo, Japan). Skany OCTA obejmowały obszar 4 mm x 4 mm. System automatycznie wyznaczał koncentryczne okręgi wokół dołka, umożliwiając ocenę powierzchniowego spłotu naczyń włosowatych oraz głębokiego spłotu naczyń włosowatych. Gęstość naczyń dołkowych określono w obrębie centralnego okręgu o średnicy 1 mm. Gęstość naczyń okołodołkowych analizowano w obrębie zewnętrznego pierścienia, automatycznie podzielonego na cztery kwadranty: górny (S), dolny (I), nosowy (N) oraz skroniowy (T). Gęstość naczyń była obliczana automatycznie przez oprogramowanie jako procent powierzchni zajmowanej przez naczynia krwionośne w danym obszarze. Dla każdego oka wykonano dwa skany, z których do dalszej analizy wybrano ten o wyższej jakości. Obliczono średnią gęstość naczyń SCP i DCP w każdym z czterech kwadrantów. Powierzchnię dołkowej strefy beznacyniowej w obu spłotach (SCP i DCP) oceniano przy użyciu zautomatyzowanego algorytmu dostarczonego przez producenta oprogramowania.

W badaniu opisanym w drugiej publikacji *“The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis”* do oceny naczyń siatkówki wykorzystano technikę optyki adaptatywnej (rtx1™; Imagine Eyes, Orsay, Francja). Przed wykonaniem obrazowania uczestnikom obu grup badanych podano jedną kroplę 1% Tropikamidu w celu rozszerzenia źrenic. Obrazy tętnic siatkówki analizowano za pomocą oprogramowania AOdetectArtery, koncentrując się na tętniczkach w górnym kwadrancie siatkówki, o średnicy światła co najmniej 40 μm, bez rozwidleń. Wykonano dwa pomiary, a do dalszej analizy wybrano skan o najwyższej jakości. Analizie poddano główne parametry naczyniowe uzyskane przy użyciu AO: całkowitą średnicę naczynia, średnicę światła naczynia, grubości ścian naczynia oraz stosunek grubości ściany do światła naczynia (WLR) i wskaźnik pola przekroju ściany naczynia (WCSA).

4. Omówienie prac

W pracy badawczej *“Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results”* porównano parametry OCTA u osób zdrowych oraz u pacjentów z twardziną. W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną a badaną w odniesieniu do okołodołkowej gęstości naczyń w splocie powierzchniowym (SVD; ang. parafoveal superficial vessel density) oraz wielkości dołkowej strefy beznaczyniowej. Pacjenci z twardziną mieli większą okołodołkową gęstość naczyń w splocie głębokim niż zdrowi ochotnicy. W większości poprzednich publikacji autorzy opisywali zmniejszenie gęstości naczyń w warstwie powierzchniowej i głębokiej siatkówki u pacjentów z SSc. Podejrzewamy, że otrzymane wyniki mogą wynikać z poszerzenia i rozgałęzienia naczyń postępującego w miarę rozwoju choroby, które aparat OCTA wlicza w ogólną gęstość naczyń [23].

W badaniu porównującym parametry otrzymane w kapilaroskopii do wyników OCTA w grupie badanej wykazano zależność pomiędzy wielkością dołkowej strefy beznaczyniowej a stadium zaawansowania choroby. Pacjenci z wczesnym wzorcem twardzinowym mieli większą zarówno powierzchną jak i głęboką FAZ. Wczesny obraz twardzinowy charakteryzuje się obecnością pojedynczych olbrzymich kapilar oraz wybroczyn, bez utraty kapilar i z zachowanym przepływem kapilarnym [24]. W miarę postępu choroby obserwuje się pojawienie rozległych stref awaskularnych, rozgałęzionych kapilar z towarzyszącą dezorganizacją normalnej architektury naczyniowej [24]. Wyniki naszego badania mogą się wydawać pozornie sprzeczne z klasycznym wczesnym wzorcem kapilaroskopowym. Jednakże może to wynikać z różnic w czułości technik diagnostycznych oraz patofizjologii mikroangiopatii twardzinowej. OCTA umożliwia ocenę mikrokrażenia na poziomie kapilar siatkówkowych, które cechują się wysokim zapotrzebowaniem metabolicznym i ograniczoną możliwością autoregulacji. W tym kontekście, nawet przy zachowanej morfologii naczyń obwodowych w kapilaroskopii mogą występować wczesne zaburzenia czynnościowe mikrokrażenia siatkówki. Poszerzona FAZ w początkowej fazie choroby może być obrazem funkcjonalnego niedokrwienia siatkówki. Wyniki mogą wskazywać na potencjał OCTA jako czułego narzędzia do wykrycia subklinicznych zaburzeń mikrokrażenia u pacjentów z SSc.

Dodatkowo u pacjentów z twardziną układową leczonych sildenafilem stwierdzono mniejszą strefę FAZ w porównaniu do osób nieotrzymujących leczenia. Sildenafil jako

inhibitor fosfodiesterazy typu 5 wywołuje efekt wazodylatacyjny oraz poprawia przepływ krwi w mikrokrążeniu. Wyniki sugerują mniejszą FAZ jako możliwy efekt poprawy perfuzji [25, 26].

Zaobserwowano również istotną statystycznie różnicę w wielkości strefy beznaczyniowej w zależności od rodzaju rozpoznanej choroby płuc. Pacjenci z niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (NSIP; ang. non-specific interstitial pneumonia) wykazywali poszerzenie strefy awaskularnej w porównaniu do pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (UIP; ang. usual interstitial pneumonia).

W pracy badawczej „*The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis*” oceniono strukturę naczyń krwionośnych za pomocą techniki optyki adaptacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z twardziną układową oraz porównano wyniki uzyskane w AO z parametrami badania kapilaroskopowego. Jest to pierwsza praca wykorzystująca technikę optyki adaptacyjnej w ocenie mikroangiopatii u pacjentów z twardziną układową. Analiza struktury naczyń z wykorzystaniem AO została przeprowadzona w oparciu o dwa kluczowe parametry: WLR oraz WCSA, które odzwierciedlają stopień remodelingu naczyniowego.

Podwyższone wartości tych współczynników sugerują przebudowę naczyń w chorobach naczyniowych takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze [21, 22]. U osób chorujących na twardzinę układową, u których dochodzi do pogrubienia i sztywnienia ścian tętniczek oraz ich zwężenia spodziewaliśmy się również podwyższonego wskaźnika WLR. Obniżenie współczynnika może być wynikiem leczenia naczyniorozszerzającego stosowanego u pacjentów (sildenafil, amlodypina) oraz wczesnym okresem choroby. Nasze badania są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami, według których u osób z nadciśnieniem tętniczym występuje podwyższony WCSA.

5. Wnioski

W odpowiedzi na sformułowane cele badawcze wysunięto następujące wnioski:

1. Angiografia OCT jest użytecznym narzędziem diagnostycznym do oceny zaburzeń mikrokrażenia siatkówkowego u pacjentów z twardziną układową, również do wykrywania subklinicznych zmian.
2. Przeprowadzone badanie wykazało zależność pomiędzy wielkością dołkowej strefy beznaczyniowej a stopniem zaawansowania choroby ocenianym w kapilaroskopii. Pacjenci z wczesnym wzorcem kapilarnym charakterystycznym dla twardziny układowej mieli większą FAZ niż osoby z obrazem aktywnym i późnym.
3. Badanie optyki adaptywnej nie ujawniło znamienych różnic strukturalnych naczyń siatkówki pomiędzy grupą badaną a kontrolną ani korelacji z kapilaroskopią.
4. Wyniki badania wskazują, że pacjenci z twardziną chorujący na nadciśnienie tętnicze charakteryzują się podwyższonym wskaźnikiem WCSA, co może odzwierciedlać obecność strukturalnych zmian w ścianach naczyń krwionośnych.



Review

Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis—A Literature Review

Katarzyna Paczwa¹, Magdalena Rerych¹, Katarzyna Romanowska-Próchnicka^{2,*}, Radosław Różycki¹ and Joanna Gołębowska¹

¹ Ophthalmology Department, Military Institute of Aviation Medicine, 01-755 Warsaw, Poland; kpaczwa@wiml.waw.pl (K.P.); mrerych@wiml.waw.pl (M.R.); rrozycki@wiml.waw.pl (R.R.); jgolebiewska@wiml.waw.pl (J.G.)

² Department and Polyclinic of Systemic Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, 02-637 Warsaw, Poland

* Correspondence: katarzyna.prochnicka@spartanska.pl

Abstract: Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune connective tissue disease that affects more than 2 million people worldwide. It manifests through vasculopathy, an abnormal immunological response, and fibrosis leading to dysfunction of the multiple organs. The disease is categorized into two subtypes: limited cutaneous SSc and diffuse cutaneous SSc. Scleroderma can affect vital organs with respiratory, cardiac, renal, ocular, and dermatological complications. The ocular manifestations of the disease can occur in the anterior and posterior segments of the eye. Changes in the anterior segment related to the disease include eyelid skin remodeling, dry eye syndrome, and conjunctival abnormalities. The disease's impact on the posterior segment of the eye mostly causes pathologies in the retinal microcirculatory system and abnormalities in the optic nerve. This review provides detailed insights into ocular complications associated with scleroderma.

Keywords: systemic sclerosis; ocular manifestation; scleroderma; ocular involvement; retina; dry eye syndrome



Citation: Paczwa, K.; Rerych, M.; Romanowska-Próchnicka, K.; Różycki, R.; Gołębowska, J. Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis—A Literature Review. *Life* **2024**, *14*, 627. <https://doi.org/10.3390/life14050627>

Academic Editor: Gary Hin-Fai Yam

Received: 19 March 2024

Revised: 24 April 2024

Accepted: 28 April 2024

Published: 13 May 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a rare and complex autoimmune disease that manifests itself through vasculopathy, an abnormal immunological response, and fibrosis, leading to progressive dysfunction of multiple organs [1,2]. It affects about 2.5 million people worldwide and is more common among women [1,2]. The intricate interplay of these pathological processes significantly impacts vital organs such as the lungs, heart, kidneys, eyes, and skin [3]. The cumulative effects not only compromise the quality of life but also pose a serious threat to the life expectancy of individuals affected by this condition.

The disease is categorized into two subtypes: limited cutaneous SSc (lcSSc) and diffuse cutaneous SSc (dcSSc) [4,5]. These distinctions are crucial in understanding the varied clinical manifestations and disease trajectories. In limited cutaneous SSc, the fibrotic changes predominantly affect the skin of the hands, face, and lower arms. Conversely, diffuse cutaneous SSc is characterized by widespread skin fibrosis, affecting large areas of the body. This subtype often entails a more aggressive course, with rapid progression of fibrosis not only in the skin but also in internal organs, leading to more severe and widespread organ dysfunction [6]. The impact of SSc on vital organs is profound, with respiratory, cardiac, renal, gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, and dermatological complications. Lung involvement, in particular, can result in pulmonary fibrosis, making breathing difficult and compromising oxygen exchange. Cardiac complications may include heart inflammation and scarring, leading to impaired function. Renal complications can manifest as hypertension and renal crisis, affecting kidney function. A wide variety of ocular manifestations have been reported in SSc patients, and because of the disease rarity, most data came from case reports or small case studies. The frequent eye involvement

in SSc depends on the high collagen content in the ocular tissues and the presence of a microcirculatory system in the retina, making the eye susceptible to pathological changes. Fibrosis impact is mostly observed in the anterior segment structures, while vasculopathy affects retinal and choroidal microcirculation. This review provides detailed insights into ocular complications associated with scleroderma. Regular ophthalmic examinations are crucial for the early detection and management of ocular manifestations in scleroderma as timely intervention can help alleviate symptoms and prevent complications that may result from both skin and ocular involvement (as presented in Figure 1).

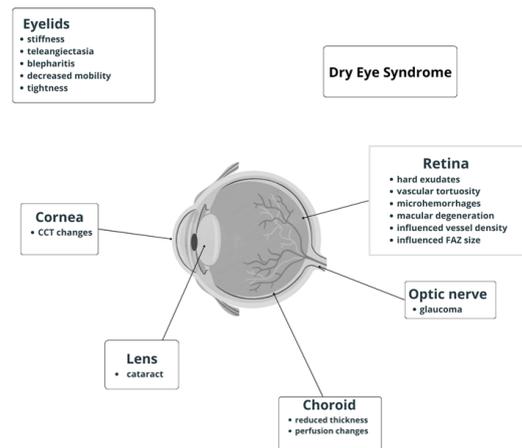


Figure 1. Schematic diagram of ocular manifestations in systemic sclerosis.

2. Methodology

The objective of the literature review was to identify and evaluate the relevant studies published on ocular manifestations in systemic sclerosis. A manual search was conducted through the major electronic databases (PubMed, Google Scholar) using the following search terms: ‘systemic sclerosis’, ‘ocular manifestation’, ‘ocular involvement’, and ‘scleroderma’ in different combinations. The results formed a list of potentially relevant articles, with a focus on the most recent publications. A total of 37 compatible research publications were identified and used to compile this review.

3. Anterior Segment of the Eye

3.1. Eyelids

The eyelids protect the ocular surface and play a crucial role in adequate tear film distribution and tear drainage. They are considered the thinnest layer of skin in the body. The studies showed that eyelid lesions are the most common ocular manifestation of scleroderma, both in limited and diffuse forms of the disease [5,7]. Disturbance in fibroblast proliferation leads to the accumulation of the extracellular matrix (mostly type I collagen) in the skin [5]. The fibrosis in the eyelid skin can result in its stiffness, tightness, and lagophthalmos [5,8], which cause decreased eyelid mobility and consequently disturbances in spreading tear film over the ocular surface. Szucs et al. [9], in their study, investigated 102 eyes of 51 SSc patients. They observed pathologies in the eyelids in more than 56% of the study group. Stiffness, tightness, telangiectasia, and blepharitis were the most common findings [9], as shown in Figures 2 and 3.



Figure 2. Blepharitis in a scleroderma patient.

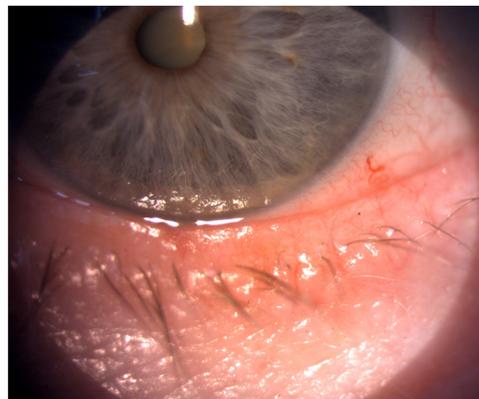


Figure 3. Telangiectasia of the eyelid skin.

Furthermore, similar results were presented by Sahin et al. [5], who examined skin thickening using a modified Rodnan skin score (mRSS). The mRSS is an objective method for assessing skin involvement—the higher the score the worse prognosis of the disease. Their results divided patients into three groups: 32% of patients revealed mild, 52% moderate, and 16% severe thickening of the skin [5]. Those pathological changes in eyelid structures can result in lagophthalmos and ptosis. Gomes et al. [7] reported that eyelid abnormalities were more common in patients with diffuse scleroderma and more frequent in younger patients with early-onset disease. These eyelid abnormalities consequently lead to the impairment of tear film distribution and dry eye syndrome occurrence. Moreover, Atik et al. [5] in their study discovered that scleroderma patients with moderate and severe eyelid skin thickening had lower anterior chamber depth (ACD) measurements than healthy controls. However, anterior movement of the lens diaphragm causing shallowing of the anterior chamber may be due to fibrosis in the ciliary body rather than mechanical obstruction caused by thickening of the eyelid skin [5].

3.2. Dry Eye Disease

Dry eye disease (DED), also known as keratoconjunctivitis sicca, is a complex disorder characterized by the loss of tear film homeostasis that causes mild to severe irritation [10]. The condition affects several hundred million people worldwide [11]. Symptoms related

to dry eye are one of the most common ocular findings among SSc patients. The tear film is a complex structure responsible for lubricating, nourishing, and protecting the ocular surface. It is divided into three layers: inner mucin, middle aqueous, and outer lipid layer. The mucus layer is mostly secreted by the conjunctival goblet cells, the aqueous fluid by the lacrimal glands, and the lipid layer by the meibomian glands. One of the studies revealed that in systemic sclerosis, lacrimal gland fibrosis causes decreased production of aqueous tears. Moreover, the reduced number of conjunctival goblet cells leads to a reduction of mucin layer secretion [12]. Consequently, these factors causing the reduction of tear secretion lead to dry eye symptoms. In addition, meibomian gland dysfunction and chronic blepharitis often occurring among SSc patients could increase symptoms of DED [13] (see Figure 4).

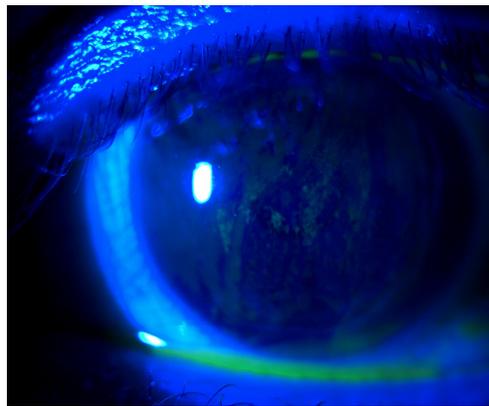


Figure 4. Photo of the corneal abrasions after fluorescein staining.

Depending on the study the prevalence of systemic sclerosis patients with DED varies from 37% to 79% [7,12]. For example, Gomes et al. presented the results of ocular complications in 45 SSc patients. In their study, dry eye evaluation was performed using tear breakup time (TBUT), Schirmer I test, and rose bengal staining. The authors reported that DED and eyelid skin abnormalities were the most common findings and DED was observed in 22 patients (48.9 %) [7]. Wangkaew et al. also found a higher prevalence of DED in SSc patients (54%) compared with the healthy control group (16%) ($p < 0.01$) [14]. Similar results were reported by Laovirojjanakul et al. [12] who evaluated 84 patients with scleroderma, including 25 with a limited and 59 with a diffuse form of the disease. In their study, they used the questionnaire—the Ocular Surface Disease Index (OSDI)—and objective tests such as the Schirmer I test, TBUT, and ocular surface staining. Their results showed that 52.38% of SSc patients suffered from DED. They claimed that there were no significant differences in dry eye test results in SSc types. Moreover, the mean age and the median disease duration in DED patients were higher than in those without DED ($p = 0.004$ and $0 = 0.019$). Szucs et al. [9], in their study, had examined 51 patients and found DED in 64.71% of them. They revealed a statistically significant correlation between OSDI and TBUT test results and nailfold capillaroscopy findings. Furthermore, dry eye symptoms in SSc can be caused by Sjogren’s syndrome (SS) associated with systemic sclerosis because of lymphocytic infiltration of the main lacrimal gland causing its destruction [15]. Sjogren’s syndrome occurs in 17–29% of scleroderma patients [15]. Salliot et al. [16] conducted a study to determine whether SS coinciding with systemic sclerosis is secondary to SSc or related to SSc. SS associated with autoimmune diseases is less severe with a lower frequency of anti-SSA/SSB antibodies than primary SS. The results of their study determined that SS is mostly

related to, rather than secondary to, SSc. Moreover, they claimed that patients diagnosed with Sjogren's syndrome with SSc were more predisposed to other autoimmune diseases.

3.3. Conjunctiva

Conjunctiva seems to be vulnerable to scleroderma vasculopathy because of its high vascularization. Some studies presented conjunctival abnormalities in scleroderma. Szucs et al. [9] examined 102 eyes of 51 SSc patients to assess ocular symptoms and reported two main pathologies: blood vessel congestion and the loss of fine vessels in over 15 % of the study group. Their results were similar to previous findings regarding the conjunctiva [7,17]. Furthermore, West et al. [17], in their research, described that these abnormalities resemble changes in nailfold capillaries visualized in capillaroscopy. In another study, Mencil et al. [18] reported results on conjunctival biopsies of 21 scleroderma patients. Microscopic sample examination revealed the loss of goblet cells, the thinning and the keratinization of the conjunctival epithelium, and mast cell infiltration.

3.4. Cornea

The cornea is a transparent avascular tissue that contributes two-thirds of the refractive power of the eye. The current literature offers a few publications on corneal changes in systemic sclerosis. Due to its high collagen content (type I and V), the cornea is vulnerable to remodeling changes [9]. However, the results of the studies are controversial. Emre et al. [19] included the right eyes of 29 SSc participants to evaluate corneal biomechanical parameters by the Reichert ocular response analyzer (ORA) consisting of corneal hysteresis, corneal resistance factor (CRF), and intraocular pressure (IOP). Their results revealed higher mean CRF and IOP values compared with healthy controls. In another study, Gomes et al. [20] correlated central corneal thickness (CCT) in 37 SSc patients with healthy individuals. Their results did not reveal a significant difference between the two groups in the right ($p = 0.83$) and left eye ($p = 0.67$). Similar results were reported by other authors [5]. However, in a previous study, Serup et al. [21] reported an increased CCT in SSc patients compared with the control group ($p < 0.001$). They noted that corneal thickening usually occurs in the early stages of the disease, especially during the first 8 years. Moreover, Waszczykowska et al. [22], in their study, revealed a higher incidence of astigmatism among SSc patients compared with healthy participants ($p < 0.01$). This refractive error was observed in over half of the patients' eyes in the study group. On the other hand, Sahin et al. [23] found that CCT was decreased in scleroderma. Szalai et al. [24], in their study, examined 33 patients with SSc using in vivo confocal microscopy to evaluate corneal microstructure. Their results demonstrated that keratocyte cell densities in the anterior stroma were lower than in the healthy subjects ($p < 0.0001$). They also found significantly lower subbasal nerve fiber parameters in the study group compared with the controls ($p < 0.05$). In addition, Anayol, et al. [25] presented a case of keratoconus associated with the disease. Therefore, further study is needed to determine the SSc effect on the cornea.

3.5. Iris

Iris transillumination defects were the most common changes found in studies on iris pathologies in SSc patients. Gomes et al. [7] reported this pathology in 8.9% of their subjects. Moreover, other abnormalities such as irregular iris, atrophy, and distorted blood vessels were mentioned in the literature [9].

3.6. Pupil Diameter

The studies indicate that the autonomic nervous system could be involved in SSc, especially in Raynaud's phenomenon, which is usually an initial symptom of the disease [26]. The authors revealed an increased activity in the sympathetic nervous system and a decreased activity in the parasympathetic nervous system. Bertinotti and del Roso [26], in their study, compared a pupil diameter in 44 SSc patients with that in 40 healthy controls and examined the impact of the substance p (a direct sphincter pupillae muscle constrictor).

In scleroderma patients, the rested pupil diameter was smaller in comparison with the control group ($p < 0.001$). Moreover, substance P induced more increased myosis in the study group than in healthy subjects. These changes were more intense in the ISSs group. On the other hand, Waszykowska et al. [22] did not find any pupil abnormalities in their study.

3.7. Cataract

A cataract is a hardening and clouding of the natural crystalline lens, which may result in progressive visual impairment. In most people, cataract symptoms usually occur in patients aged 60 and older. However, it may appear in younger patients after trauma, long corticosteroid treatment, or diabetes. In the study by Szucs et al. [9], who examined patients with SSc with a mean age of 65.39 (SD \pm 10.09) years, 50.98% had cataracts. In that study, pseudophakic intraocular lenses had already been implanted in 15.38% of the patient's eyes and another 35.6% of them had cataracts [9]. Similar results were reported by Gomes et al. [7] who found cataracts in 42.2% of the patients. The age of the study population ranged from 22 to 77 years, with an average age of 51 years. Moreover, 89.5% of them were currently taking or had previously been taking systemic corticosteroids, compared with 60% of the patients without cataracts ($p = 0.04$) [7]. Current research does not allow us to clearly determine the impact of systemic sclerosis on cataract development. Most of them showed a significant association between steroid exposure and the occurrence of cataracts in SSc patients. However, it should be emphasized that the latest therapeutical recommendations for the treatment of systemic sclerosis restrict the application of glucocorticoids because of adverse effects on skin lesions and the risk of SRC. Most cataracts are related to age and secondly to corticosteroid treatment [5,9,27].

4. Posterior Segment of the Eye

4.1. Glaucoma

Glaucoma is a progressive chronic optic neuropathy resulting in irreversible vision loss worldwide. It is characterized by progressive retinal ganglion cell death and optic nerve head changes. The pathogenesis of glaucoma remains poorly understood. It has been postulated that vascular pathologies may play a significant role in the development and progression of this condition.

Szucs et al. [9] reported their results of glaucoma in patients with systemic sclerosis. Glaucoma was diagnosed in 21.57% of them. Different types of glaucoma were presented: open-angle glaucoma, closed-angle glaucoma, pigmentary, and normal tension glaucoma. Similar results were reported by Gomes et al. who enrolled 31 patients with SSc and 23% of them had glaucoma. None of them had a history of steroid administration. In the study, they evaluated the correlation between glaucoma presence and a pattern of nailfold capillaroscopy (NC). They divided the abnormalities observed in NC into two groups: mild and severe. The mild group was defined as the presence of giant capillaries, microhemorrhage, and relatively well-preserved capillary distribution. Severe findings included the loss of capillaries and the development of the avascular areas with the absence of the giant capillaries.

The results of their study did not reveal a significant correlation between glaucoma diagnosis and the NC pattern ($p = 0.86$) [28]. Gomes et al. [7], in another study, confirmed the prevalence of glaucoma in 13.3% of patients with SSc. In total, 66.7% of them were taking or had previously taken systemic corticosteroids, compared with 75.5 % of subjects without glaucoma ($p = 0.64$) [7]. Further studies are needed to improve the understanding of glaucoma in patients with systemic sclerosis.

Moreover, Sahin-Atik et al. [29] analyzed retinal nerve fiber layer (RNFL) and optic disc morphology in a 28-year-old patient with SSc diagnosed using optical coherence tomography (OCT) (see Figure 5).

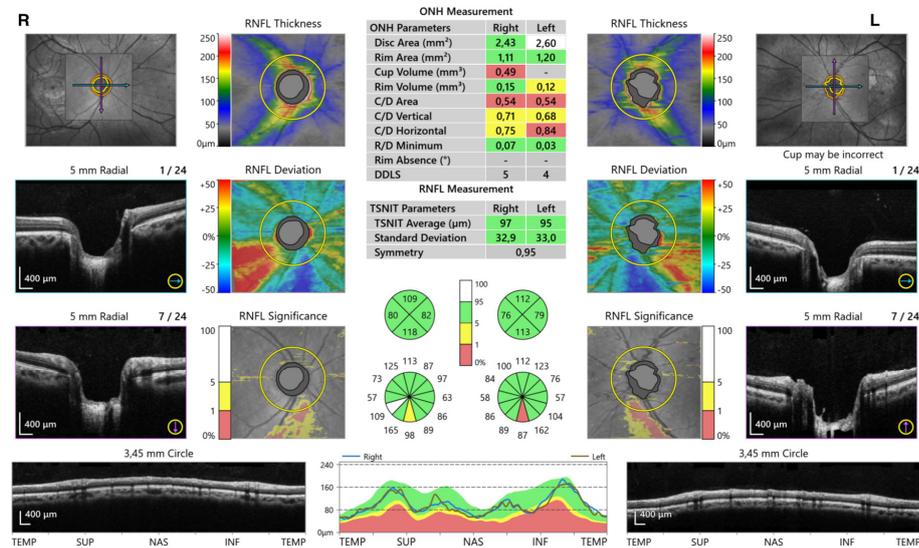


Figure 5. OCT report of a scleroderma patient shows the results of RNFL thickness and optic disc morphology analysis.

There was no significant difference in the average and 4-quadrant RNFL thickness between the patients and the control group. In patients who had a cup-to-disc ratio (c/d) > 0.5, inferior quadrant RNFL thickness was significantly thinner ($p < 0.05$). Optic disc morphology measurements were similar in both groups. It might be assumed that the results are related to the disease duration and further studies are needed to identify the long-term glaucomatous optic neuropathy in SSc [29].

4.2. Uveitis

Uveitis is well known as being associated with systemic autoimmune diseases, including systemic lupus and negative spondyloarthropathies. However, the literature indicates that uveitis in scleroderma mostly occurs in a juvenile form. Bolad et al. [30] presented the case of an adult man with systemic sclerosis who developed bilateral anterior uveitis. In another study, Waszczykowska et al. [22] examined 27 SSc patients and only 1 of them had a history of uveitis. A few studies reported cases of uveitis in ISSc. The most recent one, published by Khalayli et al. [31] presented a case of recurrent unilateral uveitis in the course of limited scleroderma.

4.3. Vitreous Body

The literature on vitreous body examination in SSc patients indicates that the observed changes are related to age rather than the disease, including vitreous syneresis and collapse [17].

4.4. Retina and Choroid

The choroid is a vascular structure of the eye that provides oxygen and nutrients to the outer retinal layers. This is one of the most vascularized tissues in the body, responsible for over 70% of the blood flow in the eye. Microvascular changes in SSc primarily tend to affect small capillaries and arterioles. In rheumatology, peripheral microcirculation abnormalities of nailfold capillaries observed in NC are used in everyday practice to diagnose and monitor the disease.

Therefore, generalized vasculopathy in the course of systemic sclerosis plays an important role in both retinal and choroidal perfusion disorders. Scleroderma is characterized by vascular insufficiency caused by a reduction in the number of capillaries and the narrowing of small arteries, arterioles, and capillaries. Refs. [32,33] Using noninvasive OCT angiography (OCTA), we are able to examine retinal microvasculature and its correlation with vasculopathy observed in the peripheral microcirculation. Recent studies focused on retinal findings in scleroderma. In a previous study, Ushiyama et al. [34] evaluated the fundus of 29 SSc patients and compared them with 38 healthy controls. Their results showed a higher incidence of retinal pathologies compared with the control group ($p = 0.011$), including hard exudates, vascular tortuosity, microhemorrhage, and macular degeneration. They analyzed the correlation between the detected retinal abnormalities and the patterns observed in the nailfold capillaroscopy in the study group. However, no significant correlation was found. Similar results regarding retinal vessels observed in fundus examination were presented by Waszczykowska et al. [22], who reported stenoses and increased tortuosity in SSc. In their study of 29 patients with SSc, Serup et al. [35] described changes in the late angiographic phase in 33% of the study group. Furthermore, Hekimsoy et al. [32] investigated the retinal and choroidal microvasculature using OCTA. They included 45 participants with systemic sclerosis without clinical evidence of retinopathy. Their results showed significantly lower superficial capillary plexus vessel density of the whole image, fovea, parafovea, and perifovea, and the deep capillary plexus vessel density of the fovea ($p < 0.05$). Hekimsoy et al. [32] noticed no statistically significant difference in the foveal avascular zone (FAZ) area, FAZ perimeter, acircularity index of FAZ, foveal density-300, and choriocapillaris flow area measurements between patients and the control group (see Figure 6).

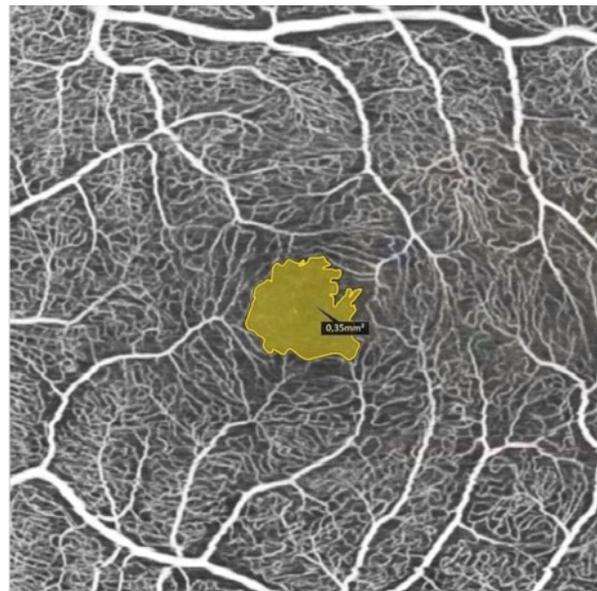


Figure 6. FAZ area measurement using OCTA in a patient with systemic sclerosis.

They also found no significant difference in mean optical coherence tomography angiography measurements between two subtypes: limited and diffuse systemic sclerosis [32]. Aydın et al. [36] investigated the morphological changes in the fovea and choroid in scleroderma patients and healthy subjects. There was no difference in the mean central foveal

thickness and subfoveal choroidal thickness values in patients with scleroderma compared with the controls ($p > 0.05$). In that study, Aydin et al. did not find significant differences in mean central foveal thickness and choroidal thickness of both eyes comparing lcSSc with dSSc subtypes [36] (see Figure 7).

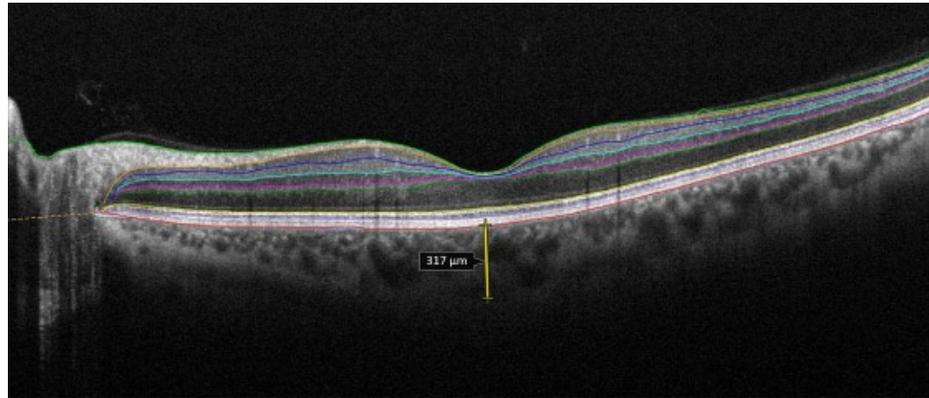


Figure 7. Choroidal thickness measurement using OCT in a patient with scleroderma.

In another study of 46 scleroderma patients, Coskun et al. [33] demonstrated significantly thinner nasal ($p = 0.012$), temporal ($p = 0.046$), and subfoveal ($p < 0.001$) choroid compared with the controls. The fundus examination revealed local RPE changes in 15% of the eyes as the result of damage to the choroidal vasculature at the choriocapillary level. Kok et al. [37] demonstrated the direct effects of SSc on retinal and choroidal microvasculature in patients without hypertension. They found increased vascular tortuosity, focal or general arteriolar narrowing, arteriovenous notch, severe exudation, microhemorrhage, and pigment epithelial changes in the retina in fundus examination. They diagnosed retinopathy in patients with at least two of those abnormalities. Those symptoms might resemble secondary changes caused by hypertension, which is detected in up to 50% of SSc patients. Kok et al. [37] showed an increase in the outer retina 1–3 mm flow area and a decrease in both superficial ($p = 0.003$) and deep ($p = 0.001$) capillary plexuses vessel density, using OCTA. The FAZ area in the superficial retinal capillary plexus was significantly larger ($p = 0.01$) in subjects with SSc, and the FAZ in the deep retinal capillary plexus did not differ significantly compared with the healthy control group ($p = 0.01$). Compared with other studies, the authors also observed a decrease in subfoveal choroidal thickness in the SSc group. [37] Rommel et al. [38] evaluated 30 eyes of the patients with SSc and 30 eyes of the healthy controls. In the first group, the study showed reduced macular volume ($p = 0.017$). The same patients revealed decreased Sattler's layer and Haller's layer thickness. The perfusion of both retinal plexuses as well as Sattler's and Haller's layers were significantly reduced in the SSc group. In the early stages of SSc, no correlation was found between perfusion of the retina and choroid compared with healthy controls. However, as the disease progressed, the reduction in perfusion became statistically significant [38]. On the other hand, Busquets et al. described three patients with systemic sclerosis who developed acute retinal occlusion as a manifestation of the retinal vessel fibroproliferative vasculopathy [39]. Furthermore, Mihailovic et al. [40], in their study, demonstrated a statistically significant correlation between capillary density obtained in NC and vessel density of the choriocapillaris ($p = 0.011$), as well as a significant negative correlation between the mRSS and the vessel density in OCTA. Similar results were demonstrated by Cutolo et al. [41] who examined 32 SSc patients. Their results revealed a significant correlation between the mean capillary number observed in NC with the retinal and choroidal perfusion in

OCTA ($p < 0.05$). In our previous study, we observed a correlation between FAZ size and scleroderma patterns [42]. In conclusion, optical coherence tomography angiography is able to reveal early retinal and choroidal microvascular changes in patients with SSc, even without clinical evidence of retinopathy. The retinal and choroidal circulation may play a significant role in the assessment of generalized arteriolar and capillary pathologies in systemic sclerosis [32,33,35,37].

5. Conclusions

A review of the published literature reveals that ocular lesions are commonly observed in individuals with systemic sclerosis (SSc). The most prevalent ocular pathologies in this context are eyelid fibrosis, dry eye disease, and retinal abnormalities. However, there is no clear correlation between these ocular changes and the progression of SSc. Further studies involving a larger number of subjects are necessary to determine the relationship between ophthalmological changes and the stages and type of SSc, as well as the disease parameters and nailfold capillaroscopy.

Author Contributions: Conceptualization: K.P. and M.R.; investigation: K.P., M.R. and K.R.-P.; resources, K.R.-P.; data curation: K.P., M.R., K.R.-P. and J.G.; writing—original draft preparation, K.P., M.R. and K.R.-P.; writing—review and editing: J.G.; visualization, K.P.; supervision: J.G. and R.R.; project administration: K.R.-P.; funding acquisition: K.R.-P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the grant “Double-blind randomized clinical trial comparing the efficacy of 52-week therapy with pirfenidone versus nintedanib versus standard therapy with mycophenolate mofetil in patients with interstitial lung disease associated with systemic connective tissue disease (CTD-ILD) and hypersensitivity disease (HP)” 2022/ABM/03/00009.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data are contained within the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study, the collection, or analyses.

References

- Glover, K.; Mishra, D.; Singh, T.R.R. Epidemiology of Ocular Manifestations in Autoimmune Disease. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 744396. [[CrossRef](#)]
- de AF Gomes, B.; Santhiago, M.R.; de Azevedo, M.N.; Moraes, H.V., Jr. Evaluation of dry eye signs and symptoms in patients with systemic sclerosis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2012**, *250*, 1051–1056. [[CrossRef](#)]
- Denton, C.P.; Khanna, D. Systemic sclerosis. *Lancet* **2017**, *390*, 1685–1699. [[CrossRef](#)]
- Nikpour, M.; Stevens, W.M.; Herrick, A.L.; Proudman, S.M. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2010**, *24*, 857–869. [[CrossRef](#)]
- Sahin Atik, S.; Koc, F.; Akin Sari, S.; Sefi Yurdakul, N.; Ozmen, M.; Akar, S. Anterior segment parameters and eyelids in systemic sclerosis. *Int. Ophthalmol.* **2016**, *36*, 577–583. [[CrossRef](#)]
- Wollheim, F.A. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology* **2005**, *44*, 1212–1216. [[CrossRef](#)]
- Gomes Bde, A.; Santhiago, M.R.; Magalhães, P.; Kara-Junior, N.; Azevedo, M.N.; Moraes, H.V., Jr. Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics* **2011**, *66*, 379–385. [[CrossRef](#)]
- Taylor, R.; Gupta, A.; Herrick, A.; Kwartz, J. Ocular manifestations of scleroderma. *Surv. Ophthalmol.* **2009**, *54*, 292–304. [[CrossRef](#)]
- Szucs, G.; Szekanez, Z.; Aszalos, Z.; Gesztelyi, R.; Zsuga, J.; Szodoray, P.; Kemeny-Beke, A. A Wide Spectrum of Ocular Manifestations Signify Patients with Systemic Sclerosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2021**, *29*, 81–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sheppard, J.; Shen Lee, B.; Periman, L.M. Dry eye disease: Identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann. Med.* **2023**, *55*, 241–252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hynnekleiv, L.; Magno, M.; Vernhardsdottir, R.R.; Moschowits, E.; Tønseth, K.A.; Dartt, D.A.; Vehof, J.; Utheim, T.P. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol.* **2022**, *100*, 844–860. [[CrossRef](#)]
- Laovirojjanakul, W.; Yospaiboon, Y.; Anutarapongpan, O.; Mahakkanukrauh, A.; Suwannaroj, S.; Nanagara, R.; Foocharoen, C. Predictors for Dry Eye Diseases in Patients with Systemic Sclerosis. *Clin. Ophthalmol.* **2022**, *16*, 3447–3455. [[CrossRef](#)]
- Kudasiewicz-Kardaszewska, A.; Grant-Kels, J.M.; Grzybowski, A. Meibomian gland dysfunction and blepharitis: A common and still unsolved ophthalmic problem. *Clin. Dermatol.* **2023**, *41*, 491–502. [[CrossRef](#)]

14. Wangkaew, S.; Kasitanon, N.; Sivasomboon, C.; Wichainun, R.; Sukitawut, W.; Louthrenoo, W. Sicca symptoms in Thai patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma: A comparison with age-matched controls and correlation with disease variables. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **2006**, *24*, 213–221.
15. Rentka, A.; Nagy, A.; Harsfalvi, J.; Szucs, G.; Szekanez, Z.; Gesztelyi, R.; Szodoray, P.; Kemeny-Beke, A. Association between objective signs and subjective symptoms of dry eye disease in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol. Int.* **2017**, *37*, 1835–1845. [\[CrossRef\]](#)
16. Salliot, C.; Mouthon, L.; Ardizzone, M.; Sibilia, J.; Guillevin, L.; Gottenberg, J.E.; Mariette, X. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology* **2007**, *46*, 321–326. [\[CrossRef\]](#)
17. West, R.H.; Barnett, A.J. Ocular involvement in scleroderma. *Br. J. Ophthalmol.* **1979**, *63*, 845–847. [\[CrossRef\]](#)
18. Mancel, E.; Janin, A.; Gosset, D.; Hatron, P.Y.; Gosselin, B. Conjunctival biopsy in scleroderma and primary Sjögren's syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* **1993**, *115*, 792–799. [\[CrossRef\]](#)
19. Emre, S.; Kayıkçıoğlu, O.; Ateş, H.; Cinar, E.; Inceoğlu, N.; Yargucu, F.; Pırdar, T.; Oksel, F. Corneal hysteresis, corneal resistance factor, and intraocular pressure measurement in patients with scleroderma using the reichert ocular response analyzer. *Cornea* **2010**, *29*, 628–631. [\[CrossRef\]](#)
20. Gomes Bde, A.; Santhiago, M.R.; Kara-Junior, N.; Noé, R.A.; de Azevedo, M.N.; Moraes, H.V., Jr. Central corneal thickness in patients with systemic sclerosis: A controlled study. *Cornea* **2011**, *30*, 1125–1128. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Serup, L.; Serup, J.; Hagdrup, H.K. Increased central cornea thickness in systemic sclerosis. *Acta Ophthalmol.* **1984**, *62*, 69–74. [\[CrossRef\]](#)
22. Waszczykowska, A.; Goś, R.; Waszczykowska, E.; Dzikowska-Bartkowiak, B.; Jurowski, P. Prevalence of ocular manifestations in systemic sclerosis patients. *Arch. Med. Sci.* **2013**, *9*, 1107–1113. [\[CrossRef\]](#)
23. Şahin, M.; Yüksel, H.; Şahin, A.; Cingü, A.K.; Türkcü, F.M.; Kaya, S.; Yazmalar, L.; Batmaz, İ. Evaluation of the anterior segment parameters of the patients with scleroderma. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2017**, *25*, 233–238. [\[CrossRef\]](#)
24. Szalai, E.; Szucs, G.; Szamosi, S.; Aszalos, Z.; Afra, I.; Kemeny-Beke, A. An in vivo confocal microscopy study of corneal changes in patients with systemic sclerosis. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 11111. [\[CrossRef\]](#)
25. Anayol, M.A.; Coşkun, M.; Raza, S.; Çağil, N.; Çakmak, H.B.; ŞimşekŞ. Keratoconus in a case with scleroderma: A rarecoexistence. *Turk. Klin. J. Ophthalmol.* **2018**, *27*, 81–84. [\[CrossRef\]](#)
26. Del Rosso, A.; Bertinotti, L.; Pietrini, U.; Messori, A.; Fanciullacci, M.; Casale, R.; Giacomelli, R.; Generini, S.; Sicuteri, R.; Pignone, A.; et al. Pupillo-cycnetic activity of substance P in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* **2003**, *30*, 1231–1237.
27. Kozikowska, M.; Luboń, W.; Kucharz, E.J.; Mrukwa-Kominek, E. Ocular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Reumatologia* **2020**, *58*, 401–406. [\[CrossRef\]](#)
28. Gomes, B.F.; Souza, R.; Valadao, T.; Kara-Junior, N.; Moraes, H.V.; Santhiago, M.R. Is there an association between glaucoma and capillaroscopy in patients with systemic sclerosis? *Int. Ophthalmol.* **2018**, *38*, 251–256. [\[CrossRef\]](#)
29. Sahin-Atik, S.; Koc, F.; Akin-Sari, S.; Ozmen, M. Retinal nerve fiber and optic disc morphology using spectral-domain optical coherence tomography in scleroderma patients. *Eur. J. Ophthalmol.* **2017**, *27*, 281–284. [\[CrossRef\]](#)
30. Bolad, W. Anterior Uveitis in a Patient with Scleroderma: A Case Report. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2013**, *21*, 11–12. [\[CrossRef\]](#)
31. Khalayli, N.; Hodifa, Y.; Tarcha, R.; Hodaifa, A.; Kudsi, M. Recurrent uveitis in a patient with CREST syndrome: A case report. *Ann. Med. Surg.* **2023**, *85*, 5679–5681. [\[CrossRef\]](#)
32. Kılınç Hekimsoy, H.; Şekeroğlu, M.A.; Koçer, A.M.; Akdoğan, A. Analysis of retinal and choroidal microvasculature in systemic sclerosis: An optical coherence tomography angiography study. *Eye* **2020**, *34*, 763–770. [\[CrossRef\]](#)
33. Coşkun, E.; Zengin, O.; Kenan, S.; Kimyon, G.; Erdogan Er, K.; Okumus, S.; Mesut Onat, A.; Erbagcı, I.; Kısacık, B. Evaluation of choroidal thickness in patients with scleroderma. *Eye* **2016**, *30*, 588–592. [\[CrossRef\]](#)
34. Ushiyama, O.; Ushiyama, K.; Yamada, T.; Koarada, S.; Tada, Y.; Suzuki, N.; Ohta, A.; Nagasawa, K. Retinal findings in systemic sclerosis: A comparison with nailfold capillaroscopic patterns. *Ann. Rheum. Dis.* **2003**, *62*, 204–207. [\[CrossRef\]](#)
35. Serup, L.; Serup, J.; Hagdrup, H. Fundus fluorescein angiography in generalized scleroderma. *Ophthalmic Res.* **1987**, *19*, 303–308. [\[CrossRef\]](#)
36. Aydın, E.; Atik, S.; Koc, F.; Balıkoğlu-Yılmaz, M.; Akin Sari, S.; Ozmen, M.; Akar, S. Choroidal and central foveal thickness in patients with scleroderma and its systemic associations. *Clin. Exp. Optom.* **2017**, *100*, 656–662. [\[CrossRef\]](#)
37. Kök, M.; Ayan, A.; Fatih Küçük, M.; Erol, M.K.; Yaprak, L. Evaluation of the direct effects on retinal and choroidal microvasculature of systemic scleroderma. *Microvasc. Res.* **2021**, *136*, 104166. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Rommel, F.; Prangel, D.; Prasuhn, M.; Grisanti, S.; Ranjbar, M. Correlation of retinal and choroidal microvascular impairment in systemic sclerosis. *Orphanet J. Rare Dis.* **2021**, *16*, 27. [\[CrossRef\]](#)
39. Busquets, J.; Lee, Y.; Santamarina, L.; Federman, J.L.; Abel, A.; Del Galdo, F.; Eagle, R.C., Jr.; Jimenez, S.A. Acute retinal artery occlusion in systemic sclerosis: A rare manifestation of systemic sclerosis fibroproliferative vasculopathy. *Semin. Arthritis Rheum.* **2013**, *43*, 204–208. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Mihailovic, N.; Lahme, L.; Braasch, S.; Rosenberger, F.; Eter, N.; Ehrchen, J.; Alnawaiseh, M. Altered ocular microvasculature in patients with systemic sclerosis and very early disease of systemic sclerosis using optical coherence tomography angiography. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 10990. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

41. Cutolo, C.A.; Cere, A.; Toma, P.; Cannavacciuolo, T.; Toma, C.; Balito, S.; Gerli, V.; Smith, V.; Sulli, A.; Paolino, S.; et al. Peripheral and ocular microvascular alterations in systemic sclerosis: Observations from capillaroscopic assessments, perfusion peripheral analysis, and optical coherence tomography angiography. *Rheumatol. Int.* **2024**, *44*, 107–118. [[CrossRef](#)]
42. Paczwa, K.; Rerych, M.; Romanowska-Próchnicka, K.; Olesińska, M.; Różycki, R.; Gołębiewska, J. Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 2025. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Article

Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results

Katarzyna Paczwa ¹, Magdalena Rerych ¹, Katarzyna Romanowska-Próchnicka ^{2,*}, Marzena Olesińska ² ,
Radosław Różycki ¹ and Joanna Gołębiewska ¹ 

¹ Department of Ophthalmology, Military Institute of Aviation Medicine, 01-755 Warsaw, Poland; magdalena.rerych@gmail.com (M.R.)

² Department and Polyclinic of Systemic Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, 02-637 Warsaw, Poland

* Correspondence: katarzyna.prochnicka@gmail.com

Abstract: Background: The comparison of retinal perfusion in the eyes of patients with systemic sclerosis (SSc) and in healthy controls using optical coherence tomography angiography (OCTA). The correlation between nailfold capillaroscopy results and OCTA findings among SSc. **Methods:** The study enrolled 31 patients with systemic sclerosis and 41 healthy controls. OCTA was performed in both groups to assess the retinal vasculature in the superficial (SCP) and deep (DCP) capillary plexuses and the foveal avascular zone (FAZ) area. Nailfold capillaroscopy (NC) was performed in SSc patients and compared to the FAZ area and the superficial and the deep vessel density. **Results:** In the SSc group, the parafoveal vessel density in DCP was significantly higher in relation to the mean value ($p < 0.0001$) and in each quadrant of the macula ($p < 0.0001$) compared to healthy subjects ($p < 0.0001$). The patients with early scleroderma patterns in capillaroscopy had a larger superficial and deep FAZ ($p = 0.0104$, $p = 0.0076$, respectively) than those with active and late patterns. There was a statistically significant difference in the FAZ when comparing early to active ($p < 0.0001$) and early to late scleroderma patterns ($p < 0.0001$). A statistically significant difference was found in the type of interstitial lung disease and the deep FAZ area ($p = 0.0484$). SSc patients with nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) had a larger FAZ than those with usual interstitial pneumonia (UIP) ($p = 0.0484$). Moreover, NSIP cases had a higher parafoveal mean superficial vessel density than those with UIP ($p = 0.0471$). **Conclusions:** Our investigation showed that the peripheral microvascular system correlates with ocular microcirculatory impairment. The results indicate the important role of OCTA in the diagnosis, monitoring, and prognosis of microvascular changes in SSc.

Keywords: systemic sclerosis; scleroderma; retinal perfusion; nailfold capillaroscopy; optical coherence tomography angiography; OCTA



Citation: Paczwa, K.; Rerych, M.; Romanowska-Próchnicka, K.; Olesińska, M.; Różycki, R.; Gołębiewska, J. Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 2025. <https://doi.org/10.3390/jcm13072025>

Academic Editor: Enrico Borrelli

Received: 27 February 2024

Revised: 24 March 2024

Accepted: 28 March 2024

Published: 30 March 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a rare and chronic autoimmune disease of the connective tissue [1]. It affects about 2.5 million people worldwide, with a female predominance [2]. The disease is divided into two main subtypes: limited cutaneous SSc (lcSSc) and diffuse cutaneous SSc (dcSSc) [3]. SSc manifests through an abnormal immunological response, vasculopathy, and fibrosis, leading to organ dysfunction [1]. The complex interplay of these pathological processes considerably affects vital organs such as the lungs, heart, kidneys, muscles, skin, and eyes [4].

These cumulative effects lead to a quality-of-life deterioration and increased mortality. Microvasculopathy is an important and initial pathogenic link responsible for early SSc manifestations like Raynaud's phenomenon and changes in nailfold capillaries [5].

Endothelial damage is one of the mechanisms leading to disorders of vascular hemostasis, platelet activation, and thrombosis, causing coagulopathy and microangiopathy.

Moreover, it has been proven that structural changes appear in the microvasculatory system before inflammation and fibrosis and play a crucial role in the diagnostic process and treatment response in those with scleroderma [5,6].

Nailfold capillaroscopy (NC) is a non-invasive tool included in the diagnostic criteria for SSc in the 2013 American Collage of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines. It is used in everyday practice to evaluate the number, size, and shape of the blood vessels in the nailfold microcirculation [6–8].

Currently, changes in NC are categorized using Cutolo et al.'s classification into three patterns: early, active, and late [9]. However, vascular pathologies can occur in other organs, including the eye, especially the retinal microvasculature system.

Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a non-invasive imaging method that provides highly detailed, three-dimensional images of the entire microvasculature of the retina and choroid, enabling retinal perfusion assessment. It identifies the retinal vessels by detecting and measuring the movement of the blood cells in them without dye injection [10,11]. A wide variety of ocular manifestations has been reported in SSc patients, including the anterior and posterior segments of the eye [12–16]. However, there are inconsistent data regarding retinal perfusion measured using OCTA in SSc patients compared to capillaroscopy results.

The aim of our study was to compare the microvasculature changes in patients with SSc to those in healthy volunteers using OCTA and to evaluate the correlation between the peripheral microvascular changes seen in NC and the characteristics of scleroderma and the OCTA results obtained in the study group.

2. Materials and Methods

This cross-sectional study was conducted between March 2022 and May 2023 at the Department of Ophthalmology of the Military Institute of Aviation Medicine in Warsaw, Poland. The study was approved by the Ethics Committee of the Military Institute of Aviation Medicine and followed the tenets of the Declaration of Helsinki. The participants signed a written consent form after the detailed explanation of the nature of the study.

The study group consisted of patients with scleroderma from the Department and Polyclinic of Systemic Connective Tissue Diseases of the National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation in Warsaw, Poland. Healthy controls were recruited during routine visits to the Ophthalmology Department of the Military Institute of Aviation Medicine.

The exclusion criteria encompassed refractive defects exceeding -3 D and $+3$ D; the presence of eye diseases such glaucoma, retinal and choroidal pathologies, and uveitis; and low-quality OCTA images.

Every participant underwent a complete ophthalmic examination, including a refraction test, best-corrected visual acuity (BCVA), tonometry, segment slit-lamp examination of the anterior segment, and dilated fundus evaluation using a 90-diopter (D) lens. BCVA was measured monocularly using LogMAR charts (Lighthouse International, New York, NY, USA) at a distance of 5 m. OCT and OCTA were performed using SS-OCT (Xephilio® OCT-A1, Canon, Tokyo, Japan). The OCTA scans covered a region of 4 mm \times 4 mm. The scan automatically inserted fovea-centered circles at the macula, detecting the superficial capillary plexus (SCP) and the deep capillary plexus (DCP). The SCP network was segmented from 3 μ m beneath the internal limiting membrane to 15 μ m below the inner plexiform layer (IPL). The DCP was segmented from 15 to 70 μ m below the IPL. The foveal vessel density was defined as the area of the small circle, with a diameter of 1 mm. The parafoveal vessel density was defined as the area of the outer circle. It was automatically divided into four quadrants: superior (S), inferior (I), nasal (N), and temporal (T). The vessel density was automatically calculated as a percentage, according to the area occupied by blood vessels, by the software. The average vessel density of the SCP and DCP in the four quadrants was calculated. The foveal avascular zone (FAZ) in the deep and the superficial plexus was

measured using the automated procedure provided with the software. Two scans for each eye were captured, and the best one in terms of quality was considered for the analysis (Figure 1).

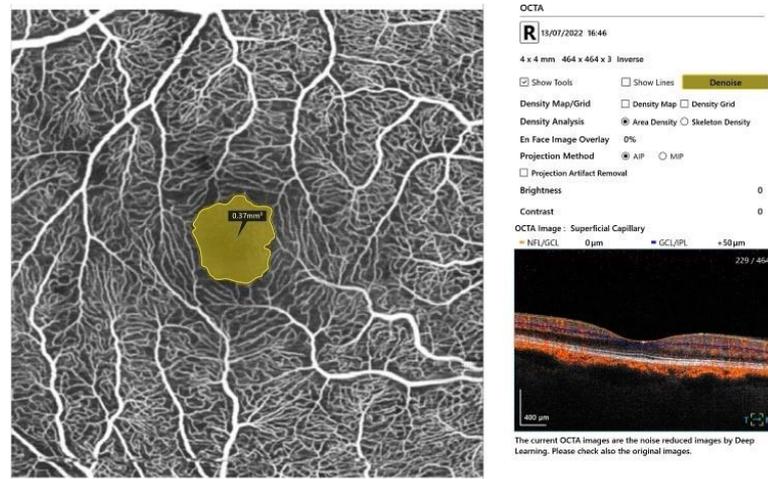


Figure 1. Representative OCTA report of patient with SSc. An image of the macular superficial capillary plexus with the FAZ area measured.

Moreover, all SSc patients underwent a clinical evaluation, laboratory examination, and nailfold capillaroscopy. The data collected were the type of SSc, i.e., limited or diffuse cutaneous scleroderma; interstitial lung disease defined as nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) or usual interstitial pneumonia (UIP); hypertension; elevated proBNP; and the treatment method—mycophenolate mofetil (MMf) or methotrexat (MTX)—as well as sildenafil or amlodipine administration.

In this study, nailfold capillaroscopy was conducted using the Dino-Lite capillaroscope. The device was set up according to the manufacturer’s guidelines, and participants were positioned to expose the nailfold area for examination. The same expert systematically captured the images, ensuring consistency in lighting, focus, and positioning.

The objective was to classify scleroderma patterns according to the Cutolo classification and assess various parameters, including the vessel number, hemorrhages, branched-shaped vessels, giant capillaries, and avascular areas. This classification was based on the presence of specific capillary abnormalities associated with different disease stages.

The number of vessels detected in each capillaroscopy image was categorized as follows: normal—over 7, reduced—between 6 and 4, and very reduced—3 or fewer capillaries. This classification provided insights into the microvascular changes associated with scleroderma progression.

Hemorrhages, branched-shaped vessels, giant capillaries, and avascular areas were meticulously documented for each participant. These parameters can contribute to a comprehensive understanding of the microvascular abnormalities characteristic of scleroderma [17].

Regular quality control checks were performed on the Dino-Lite capillaroscope, and calibration images were captured to ensure accurate color representation and resolutions.

The study’s endpoint was to evaluate and describe the scleroderma patterns based on the Cutolo classification and the categorized vessel numbers. Additionally, a detailed description of other capillaroscopy parameters, including hemorrhages, branched-shaped vessels, giant capillaries, and avascular areas, was provided.

Another goal was to evaluate the correlation between the nailfold capillaroscopy results and the OCTA parameters in patients with systemic sclerosis.

The final aim of the study was to compare the OCTA parameters in the study group to those of healthy controls.

Statistical Analysis

Categorical traits were depicted through integers and percentages. Numerical variables were described by the weighted arithmetic mean, median, standard deviation, and minimum-to-maximum values.

For contingency tables, a chi-squared test of independency or Fisher’s exact test (for small cell numbers) was applied. The normality of distribution was assessed by using the Shapiro–Wilk W test. The homogeneity of variances was assessed by Levene’s test. An analysis of variance (for normally distributed variables) or generalized linear models (for non-normally distributed ones) were applied to assess differences in numerical variables between the study groups. All models were controlled for age and gender.

Due to the fact that the multifactor analyses encompassed measurements for two eyes per patient, standard error correction consisting of intra-subject correlations was applied.

In order to illustrate and describe the degree of separability in selected angiological measurements by the prevalence of scleroderma, ROC curves were plotted and corresponding cut-off points were proposed, adding sensitivity and specificity values. In this context, the Youden index was applied.

A level of $p < 0.05$ was deemed statistically significant. All statistical procedures were performed by using STATGRAPHICS Centurion, version 19.4 (Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, VA, USA).

3. Results

A total of 61 eyes of 31 patients with systemic sclerosis were included in this study and compared to the OCTA data of 81 eyes of 41 healthy controls. There was no significant difference between the scleroderma patients and controls in terms of the age and gender distribution.

In our study group, 71.4% of patients had diffuse cutaneous systemic sclerosis and 28.6% had limited cutaneous SSc. The nailfold capillaroscopy findings in this group revealed 5 patients with an early pattern, 12 patients with an active pattern, and 9 patients with a late pattern. Among the SSc patients, only one had pulmonary arterial hypertension (PAH), eight subjects had finger ulcers, and eight suffered from hypertension. A total of 13 participants were treated with sildenafil and 14 with amlodipide. Interstitial lung disease was observed in 12 patients (67% NSIP and 33% UIP). Elevated proBNP was detected in 17.8% of the study group (Tables 1 and 2).

Table 1. Baseline characteristics of the study participants ($n = 72$).

Trait	n M (SD) *	% Me (Q ₁ –Q ₃) **
Gender:		
- Female	49	68.1
- Male	23	31.9
Age (year)	41.3 (11.2)	40.0 (32.0–53.0)
Scleroderma	28	38.9

* For discrete variables: n —number; %—percentage. ** For numerical traits: M—mean; SD—standard deviation; Me—median; Q—quartile.

Table 2. Baseline characteristics of the scleroderma group ($n = 31$).

Trait	<i>n</i> M (SD)	% Me (Q ₁ –Q ₃)
Gender:		
- Female	22	71.0
- Male	9	29.0
Scleroderma:		
- Localized	8	28.6
- Systemic	20	71.4
Capillaroscopy	27	96.4
Scleroderma pattern:		
- None	2	7.1
- Early	5	17.9
- Active	12	42.9
- Late	9	32.1
PM/SCL	1	3.6
PC TH fibrillar	3	10.7
SCI70	17	54.8
Centromere	8	25.8
Number of vessels:		
- Normal	2	7.1
- Reduced	20	71.5
- Very reduced	6	21.4
Avascular area	16	57.1
Giant capillaries	14	50.0
Hemorrhages	11	39.3
Branched vessels	10	35.7
MES	2.2 (1.1)	2.5 (1.1–3.1)
Interstitial lung disease	12	42.9
PAH-1	2	7.1
NSIP	7	22.6
UIP	4	14.3
MMF	13	41.9
MTX	7	25.0
mRSS	8.1 (7.9)	2.0 (2.0–12.0)
Finger ulcers	8	28.6
RVSP > 35 mmHg	3	1.1
Elevated proBNP	5	18.5
Arterial hypertension	8	25.8
Administration of sildenafil	13	41.9
Administration of amlodipine	12	38.7

Missing data were pair-wise deleted. For discrete variables: *n*—number; %—percentage. For numerical traits: M—mean; SD—standard deviation; Me—median; Q—quartile.

There was no statistically significant difference in the superficial vessel density (SVD) or the FAZ measurements between the study group and the controls. However, the parafoveal deep vessel density (DVD) was significantly higher in SSc patients than in control subjects, considering both its mean value ($p < 0.0001$) and every quadrant: superior, inferior, temporal, and nasal (respectively, $p < 0.0001$) (Table 3).

Table 3. Descriptive statistics for the selected numerical measures of the study participants’ eyes.

Investigated Trait	Cases (n = 61 Eyes)		Controls (n = 81 Eyes)		p-Value **
	M (SD) *	Me (Q ₁ –Q ₃) *	M (SD) *	Me (Q ₁ –Q ₃) *	
Age (years)	46.5 (9.7)	48 (40–54)	44.1 (9.6)	41 (35–55)	=0.1520
FAZ superficial	0.260 (0.104)	0.26 (0.17–0.35)	0.246 (0.095)	0.25 (0.18–0.30)	=0.5361
FAZ deep	0.248 (0.176)	0.18 (0.12–0.37)	0.202 (0.147)	0.16 (0.12–0.24)	=0.1527
Foveal SVD	23.3 (5.5)	23.0 (12.3–38.6)	24.0 (3.9)	23.5 (22.0–26.5)	=0.3767
Parafoveal SVD superior	41.1 (2.9)	41.1 (19.5–26.6)	41.7 (1.6)	41.8 (41.0–42.7)	=0.0655
Parafoveal SVD inferior	41.9 (2.0)	41.8 (40.2–42.5)	42.0 (1.1)	41.9 (41.1–42.7)	=0.5463
Parafoveal SVD temporal	39.1 (3.5)	39.2 (37.6–41.1)	39.7 (1.8)	39.5 (38.5–40.5)	=0.0705
Parafoveal SVD nasal	40.1 (3.1)	40.3 (38.6–41.5)	40.6 (1.7)	40.5 (39.6–41.8)	=0.1247
Parafoveal mean SVD	40.6 (2.5)	40.3 (39.7–41.6)	41.0 (1.3)	40.8 (40.2–41.8)	=0.0713
Foveal DVD	27.4 (7.6)	29.6 (23.2–32.5)	28.0 (9.0)	32.4 (21.4–35.0)	=0.8505
Parafoveal DVD superior	41.8 (2.7)	42.1 (41.0–43.6)	38.9 (5.0)	41.3 (32.8–42.1)	<0.0001
Parafoveal DVD inferior	42.0 (3.1)	42.3 (41.4–43.8)	38.8 (5.3)	41.3 (32.3–42.1)	<0.0001
Parafoveal DVD temporal	42.1 (2.6)	42.6 (40.5–44.3)	38.2 (5.3)	40.8 (32.5–41.9)	<0.0001
Parafoveal DVD nasal	42.0 (3.7)	42.6 (41.2–44.1)	39.2 (5.7)	41.7 (31.8–42.9)	<0.0001
Mean parafoveal DVD	42.0 (2.5)	42.1 (41.1–43.8)	38.8 (5.3)	41.4 (32.1–42.0)	<0.0001

* M—mean; Me—median; SD—standard deviation; minimum-to-maximum values. ** A multifactor model, controlled for age and gender, was implemented. Bold values indicate statistical significance.

The ROC curves demonstrated that the parafoveal DVD could distinguish between the patients and healthy subjects. The temporal and inferior parafoveal DVDs revealed the largest separability, reflected by the corresponding highest area under the curve (AUC: 73.57% and 70.47%, respectively, both at $p < 0.0001$). In addition, the temporal parafoveal DVD’s sensitivity was 47.06% and its specificity reached 94.81%. The inferior parafoveal DVD’s sensitivity was 43.14% and its specificity was 86.61%. This means that the temporal and inferior DVDs tended to enable the accurate specification of true negative cases, whereas the identification of true positive cases remained moderate (Figures 2–6).

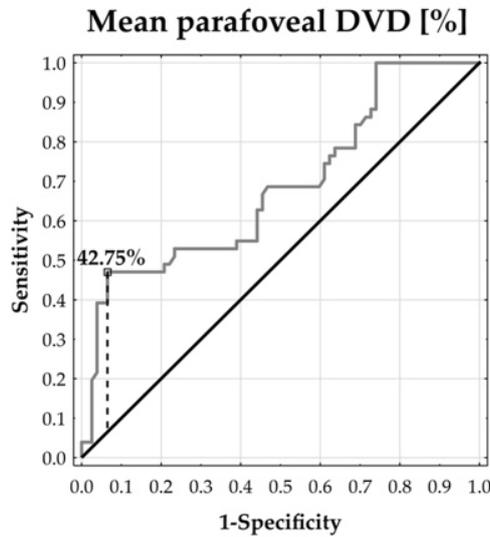


Figure 2. ROC curve for mean parafoveal DVD. AUC = 68.49% ($p = 0.0002$).

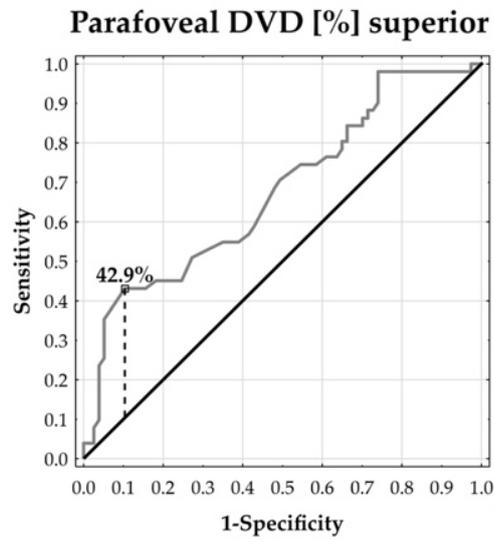


Figure 3. ROC curve for superior DVD. AUC = 67.71% ($p = 0.0003$).

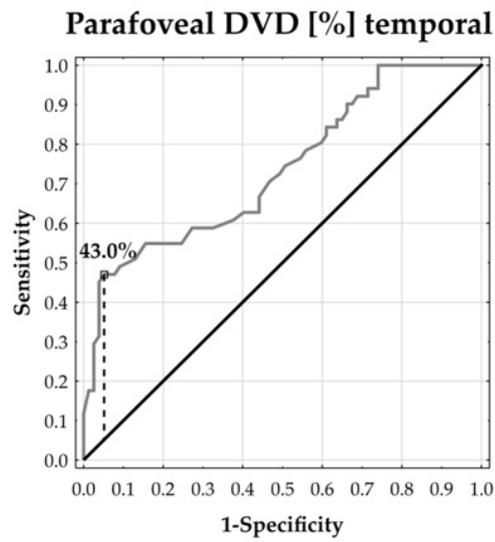


Figure 4. ROC curve for temporal DVD. AUC = 73.57% ($p < 0.0001$).

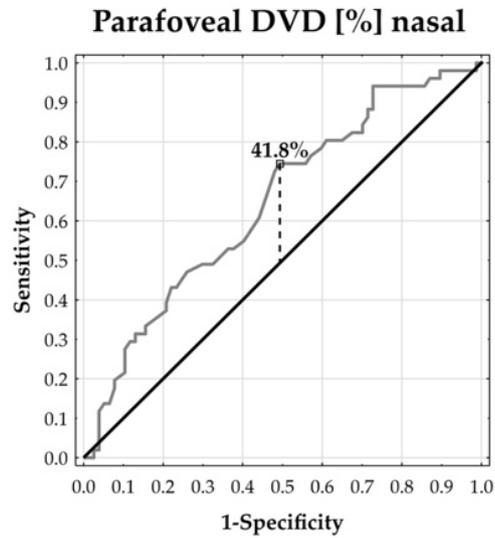


Figure 5. ROC curve for nasal DVD. AUC = 64.46% ($p = 0.0034$).

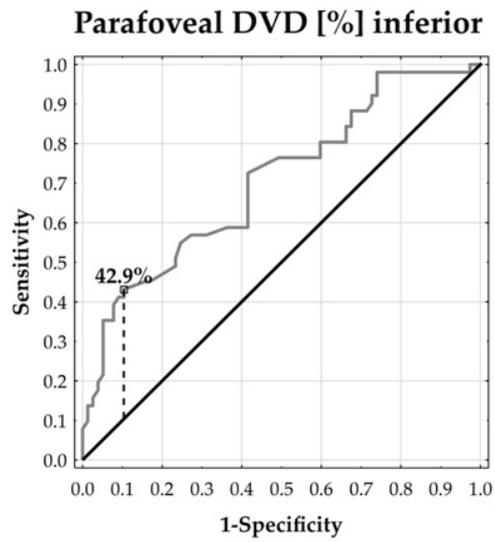


Figure 6. ROC curve for inferior DVD. AUC = 70.47% ($p < 0.0001$).

We compared the OCTA parameters, i.e., the superficial FAZ, deep FAZ, parafoveal mean SVD, and parafoveal mean DVD, to the capillaroscopy findings and scleroderma parameters (Tables 4–7).

Table 4. Descriptive statistics for the superficial FAZ in the study participants by selected clinical conditions (*n* = 28).

Investigated Trait	Statistical Parameter		<i>p</i> -Value
	M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Localized scleroderma	0.271 (0.084)	0.270 (0.240–0.345)	=0.6331
Systemic scleroderma	0.255 (0.115)	0.250 (0.150–0.330)	
Scleroderma pattern:			
• Early	0.399 (0.073)	0.390 (0.350–0.445)	=0.0104
• Active	0.239 (0.088)	0.250 (0.150–0.300)	
• Late *	0.222 (0.089)	0.230 (0.140–0.280)	
SCI70	0.256 (0.121)	0.245 (0.145–0.350)	=0.6184
Centromere	0.271 (0.084)	0.270 (0.240–0.345)	
Number of vessels:			
• Normal	0.322 (0.080)	0.315 (0.255–0.390)	=0.4979
• Reduced	0.260 (0.112)	0.260 (0.160–0.345)	
• Very reduced	0.237 (0.080)	0.240 (0.220–0.280)	
Avascular areas:			
• Yes	0.255 (0.100)	0.275 (0.155–0.340)	=0.7091
• No	0.267 (0.111)	0.250 (0.180–0.340)	
Giant capillaries:			
• Yes	0.239 (0.086)	0.250 (0.150–0.300)	=0.1753
• No	0.282 (0.117)	0.270 (0.180–0.380)	
Hemorrhages:			
• Yes	0.216 (0.087)	0.225 (0.135–0.280)	=0.0198
• No	0.285 (0.106)	0.270 (0.230–0.350)	
Branched vessels:			
• Yes	0.268 (0.100)	0.270 (0.180–0.350)	=0.7631
• No	0.257 (0.107)	0.250 (0.175–0.320)	
Interstitial lung disease:			
• Yes	0.258 (0.105)	0.270 (0.150–0.350)	=0.9067
• No	0.262 (0.106)	0.250 (0.180–0.340)	
NSIP	0.286 (0.102)	0.270 (0.230–0.380)	=0.1248
UIP	0.185 (0.101)	0.155 (0.120–0.250)	
MMF	0.286 (0.118)	0.270 (0.210–0.380)	=0.4313
MTX	0.238 (0.095)	0.250 (0.140–0.300)	
Finger ulcers:			
• Yes	0.241 (0.105)	0.250 (0.140–0.330)	=0.4087
• No	0.269 (0.106)	0.255 (0.180–0.350)	
Arterial hypertension:			
• Yes	0.242 (0.092)	0.245 (0.140–0.340)	=0.5162
• No	0.267 (0.111)	0.270 (0.180–0.350)	
Administration of sildenafil:			
• Yes	0.218 (0.098)	0.215 (0.140–0.300)	=0.0178
• No	0.292 (0.103)	0.280 (0.240–0.350)	
Administration of amlodipine:			
• Yes	0.292 (0.121)	0.280 (0.180–0.380)	=0.0626
• No	0.231 (0.083)	0.240 (0.170–0.300)	

M—mean; SD—standard deviation; Me—median; Q—quartile. * Scleroderma pattern, post-hoc multiple comparisons: early vs. active *p* < 0.0001; early vs. late *p* < 0.0001; active vs. late NS. Bold values indicate statistical significance.

Table 5. Descriptive statistics for the deep FAZ (%) in the study participants by selected clinical conditions ($n = 28$).

Investigated Trait	Statistical Parameter		p-Value
	M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Localized scleroderma	0.237 (0.171)	0.190 (0.125–0.240)	=0.9996
Systemic scleroderma	0.237 (0.152)	0.180 (0.110–0.370)	
Scleroderma pattern:			=0.0076
• Early	0.456 (0.142)	0.425 (0.345–0.555)	
• Active	0.197 (0.119)	0.160 (0.110–0.260)	
• Late *	0.173 (0.132)	0.110 (0.100–0.330)	
SCI70	0.243 (0.163)	0.180 (0.100–0.390)	=0.9997
Centromere	0.237 (0.171)	0.190 (0.125–0.240)	
Number of vessels:			=0.1350
• Normal	0.435 (0.252)	0.410 (0.220–0.650)	
• Reduced	0.227 (0.140)	0.185 (0.110–0.335)	
• Very reduced	0.182 (0.114)	0.120 (0.110–0.290)	
Avascular areas:			=0.2698
• Yes	0.214 (0.138)	0.120 (0.105–0.350)	
• No	0.263 (0.177)	0.190 (0.150–0.260)	
Giant capillaries:			=0.2396
• Yes	0.210 (0.120)	0.180 (0.120–0.290)	
• No	0.262 (0.185)	0.210 (0.110–0.390)	
Hemorrhages:			=0.0152
• Yes	0.174 (0.079)	0.160 (0.115–0.240)	
• No	0.271 (0.179)	0.220 (0.110–0.390)	
Branched vessels:			=0.4219
• Yes	0.267 (0.135)	0.300 (0.150–0.390)	
• No	0.225 (0.166)	0.180 (0.110–0.275)	
Interstitial lung disease:			=0.3505
• Yes	0.270 (0.150)	0.315 (0.100–0.390)	
• No	0.222 (0.160)	0.170 (0.110–0.260)	
NSIP	0.324 (0.142)	0.370 (0.330–0.390)	=0.0484
UIP	0.140 (0.112)	0.110 (0.070–0.210)	
MMF	0.247 (0.147)	0.190 (0.120–0.390)	=0.3844
MTX	0.193 (0.109)	0.190 (0.110–0.220)	
Finger ulcers:			=0.3582
• Yes	0.207 (0.129)	0.135 (0.110–0.330)	
• No	0.249 (0.171)	0.190 (0.110–0.370)	
Arterial hypertension:			=0.2474
• Yes	0.195 (0.119)	0.150 (0.120–0.260)	
• No	0.251 (0.171)	0.190 (0.110–0.370)	
Administration of sildenafil:			=0.0222
• Yes	0.181 (0.125)	0.115 (0.100–0.300)	
• No	0.279 (0.173)	0.210 (0.150–0.420)	
Administration of amlodipine:			=0.0780
• Yes	0.278 (0.177)	0.210 (0.120–0.390)	
• No	0.200 (0.137)	0.140 (0.100–0.300)	

M—mean; SD—standard deviation; Me—median; Q—quartile. * Scleroderma pattern, post-hoc multiple comparisons: early vs. active $p < 0.0001$; early vs. late $p < 0.0001$; active vs. late NS. Bold values indicate statistical significance.

Table 6. Descriptive statistics for the parafoveal mean SVD (%) in the study participants by selected clinical conditions (*n* = 28).

Investigated Trait	Statistical Parameter		<i>p</i> -Value
	M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Localized scleroderma	40.68 (2.25)	40.01 (39.36–42.47)	=0.6807
Systemic scleroderma	40.93 (1.95)	40.35 (39.95–41.62)	
Scleroderma pattern:			
• Early	41.57 (1.79)	40.97 (40.29–42.88)	=0.6174
• Active	40.86 (2.24)	40.22 (39.70–43.25)	
• Late	40.37 (2.12)	40.22 (38.77–41.63)	
SCI70	41.10 (2.07)	40.46 (40.04–42.63)	=0.6908
Centromere	40.68 (2.25)	40.01 (39.36–42.48)	
Number of vessels:			
• Normal	42.83 (1.75)	40.94 (41.34–44.33)	=0.1146
• Reduced	40.65 (1.97)	40.29 (39.36–41.63)	
• Very reduced	40.64 (2.12)	40.22 (39.75–40.35)	
Avascular areas:			
• Yes	40.56 (1.97)	40.26 (39.72–41.60)	=0.3032
• No	41.17 (2.12)	40.97 (39.75–43.25)	
Giant capillaries:			
• Yes	40.93 (2.24)	40.59 (39.70–43.25)	=0.7616
• No	40.75 (1.88)	40.35 (39.75–41.63)	
Hemorrhages:			
• Yes	40.26 (1.81)	40.17(39.55–41.31)	=0.1405
• No	41.16 (2.12)	40.35 (39.85–43.63)	
Branched vessels:			
• Yes	41.10 (1.40)	40.57 (40.30–41.63)	=0.5786
• No	40.74 (2.26)	40.22 (39.36–42.48)	
Interstitial lung disease:			
• Yes	41.38 (1.88)	41.07 (40.22–43.63)	=0.2209
• No	40.60 (2.09)	40.22 (39.40–41.63)	
NSIP	42.21 (1.69)	41.62 (40.57–43.80)	=0.0471
UIP	39.81 (1.40)	39.54 (38.69–40.94)	
MMF	40.76 (1.51)	40.35 (39.95–41.58)	=0.8716
MTX	41.10 (2.43)	40.97 (39.70–43.25)	
Finger ulcers:			
• Yes	40.43 (2.00)	40.32 (39.70–41.05)	=0.3372
• No	41.05 (2.10)	40.35 (39.75–43.25)	
Arterial hypertension:			
• Yes	41.02 (2.07)	40.32 (39.70–41.63)	=0.7358
• No	40.76 (2.12)	40.22 (39.75–41.63)	
Administration of sildenafil:			
• Yes	40.44 (1.79)	40.32 (39.75–41.05)	=0.3159
• No	41.09 (2.27)	40.22 (39.70–43.38)	
Administration of amlodipine:			
• Yes	40.80 (1.77)	40.30 (39.80–41.63)	=0.9567
• No	40.84 (2.39)	40.29 (39.22–43.63)	

M—mean; SD—standard deviation; Me—median; Q—quartile. Bold values indicate statistical significance.

Table 7. Descriptive statistics for the parafoveal mean DVD (%) in the study participants by selected clinical conditions ($n = 28$).

Investigated Trait	Statistical Parameter		p-Value
	M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Localized scleroderma	42.55 (1.44)	42.34 (41.46–43.93)	=0.6199
Systemic scleroderma	42.21 (2.47)	42.12 (41.15–43.90)	
Scleroderma pattern:			
• Early	41.57 (4.02)	43.54 (39.21–44.06)	=0.4437
• Active	42.51 (1.50)	42.04 (41.47–43.80)	
• Late	42.08 (1.70)	41.22 (41.07–44.38)	
SCI70	42.01 (2.64)	42.04 (40.94–44.09)	=0.6192
Centromere	42.55 (1.44)	42.34 (41.46–43.93)	
Number of vessels:			
Normal	43.84 (0.52)	43.84 (43.40–44.29)	=0.3402
Reduced	42.24 (2.35)	42.44 (41.36–43.85)	
Very reduced	41.99 (1.60)	41.47 (41.22–41.63)	
Avascular areas:			
• Yes	42.42 (1.49)	41.76 (41.22–43.75)	=0.7687
• No	42.23 (2.76)	43.05 (41.45–44.25)	
Giant capillaries:			
• Yes	42.65 (1.51)	42.44 (41.47–43.90)	=0.3396
• No	42.03 (2.62)	42.00 (41.15–44.23)	
Hemorrhages:			
• Yes	42.42 (1.23)	42.10 (41.49–43.55)	=0.8356
• No	42.28 (2.54)	43.05 (41.22–44.35)	
Branched vessels:			
• Yes	43.14 (1.32)	43.38 (42.12–43.90)	=0.1093
• No	42.00 (2.34)	41.69 (41.19–43.93)	
Interstitial lung disease:			
• Yes	42.92 (1.73)	43.54 (41.07–44.38)	=0.2237
• No	42.07 (2.29)	42.00 (41.27–43.63)	
NSIP	43.58 (1.50)	43.80 (43.37–44.45)	=0.1244
UIP	41.46 (1.66)	40.82 (40.44–42.49)	
MMF	41.88 (2.79)	42.13 (41.22–43.70)	=0.5305
MTX	42.70 (1.63)	43.35 (41.47–44.25)	
Finger ulcers:			
• Yes	42.42 (1.54)	42.10 (41.07–43.70)	=0.8485
• No	42.28 (2.43)	42.47 (41.27–44.25)	
Arterial hypertension:			
• Yes	42.31 (1.78)	41.61 (41.45–44.45)	=0.9677
• No	42.28 (2.32)	41.12 (41.22–43.90)	
Administration of sildenafil:			
• Yes	42.23 (1.45)	41.94 (41.07–43.48)	=0.8966
• No	42.32 (2.62)	42.95 (41.47–44.35)	
Administration of amlodipine:			
• Yes	41.95 (2.64)	41.72 (41.47–44.23)	=0.3429
• No	42.59 (1.64)	42.44 (41.15–43.90)	

M—mean; SD—standard deviation; Me—median; Q—quartile.

Patients with an early scleroderma pattern in capillaroscopy showed a larger superficial FAZ than those with active and late patterns ($p = 0.0104$).

There was also a statistically significant difference when comparing the FAZ in the early to active ($p < 0.0001$) and early to late scleroderma patterns ($p < 0.0001$). However,

there was no statistically significant difference in the comparison between the active and late phases.

Moreover, the superficial FAZ was larger among patients without hemorrhages ($p = 0.0198$). Similar results were observed in the deep FAZ according to the scleroderma pattern in capillaroscopy ($p = 0.0076$) and in the presence of hemorrhages ($p = 0.0152$). A statistically significant difference was found regarding interstitial lung diseases, i.e., NSIP and UIP, in reference to the deep FAZ area ($p = 0.0484$). SSc patients with NSIP had a larger FAZ than UIP patients ($p = 0.0484$). Moreover, NSIP subjects had a higher parafoveal mean superficial vessel density than UIP patients ($p = 0.471$). Furthermore, patients undergoing sildenafil treatment demonstrated a decreased FAZ in both the superficial and deep capillary plexuses ($p = 0.0178$, $p = 0.0222$, respectively) (Tables 4 and 5).

4. Discussion

Vasculopathy is the main and initial step in the pathogenesis of SSc and is not only observed in the skin but also in the internal organs [3]. The vascular injury, followed by impaired neovascularization and vascular remodeling, leads to capillary dilation, stenosis of the arterioles, and the loss of small capillaries [18]. The retinal circulatory system, as one of the most active tissues in the body, is susceptible to injury. Microvasculature changes in SSc mostly affect the arterioles and small capillaries; therefore, the retinal microvasculature seems to be ideal for disease observation and early change detection.

Some previous studies have revealed retinal findings in SSc patients. Ushiyama et al. demonstrated a higher incidence of retinal pathologies compared to healthy controls ($p = 0.011$), consisting of hard exudates, vascular tortuosity, microhemorrhages, and macular degeneration [19]. In addition, Gomes et al. observed retinal microvascular abnormalities including arteriolar narrowing, vascular tortuosity, and arteriovenous nicking [14]

In our study, we used OCTA to examine the retinal microvasculature in patients with SSc and in a healthy group.

The FAZ is the central vessel-free area of the macula, surrounded by a network of capillaries. Studies suggest that systemic diseases correlate with the FAZ size. Kok et al. revealed a decreased FAZ area in SSc patients [20]. In contrast, no statistically significant differences were observed in comparison to healthy subjects regarding the FAZ size in other studies conducted by Hekimsoy et al. [21], Mihalovic et al. [22], and Cutolo et al. [23]. Their findings were similar to ours.

Interestingly, we discovered an increased parafoveal deep vessel density in SSc patients compared to controls. Scleroderma microangiopathy includes reduced normal vessels, avascular areas, and capillary neovascularization, leading to the formation of enlarged and bushy capillaries, as observed in NC [24]. Carnevi et al. [25] revealed abnormal capillaries in the OCTA images of SSc patients, such as megacapillaries, as found in NC. These pathologic giant capillaries and branched vessels might be detected by OCTA and increase the vessel density. However, in most studies, the authors have demonstrated decreased percentages in VD. Hekimsoy et al. [21] revealed a lower superficial vessel density and deep vessel density in the fovea in patients compared to the control group. According to the DVD, similar results were observed by Carnevi et al. [25]. Rothe et al. demonstrated a reduced macular VD in the superficial capillary plexus [26]. Kok et al. demonstrated a reduced capillary density in both the deep and superficial plexuses among SSc patients with retinopathy [20].

The presence of characteristic hallmarks observed in peripheral capillaroscopy correlate with internal organ involvement, e.g., the lungs and kidneys. Furthermore, the changes observed in NC are considered to reflect the stages of microangiopathy [27].

Ushiyama et al. compared the nailfold capillary findings of SSc patients with the retinal findings of SSc patients without them, and the results showed no significant correlation between the two groups [19]. In contrast, our study showed a significant correlation between the nailfold capillaroscopy and OCTA findings among SSc patients. Firstly, the superficial and the deep FAZ areas were correlated with the scleroderma patterns. Our

study demonstrated enlarged superficial and deep areas in the early phase of the disease and decreased areas in the late phase. An early pattern is defined as a few giant capillaries, the presence of hemorrhages without the loss of capillaries, and normal capillary perfusion [28]. As the disease progresses, we observe extensive avascular areas, branched capillaries, and the disorganization of the normal capillary architecture [28]. An enlarged FAZ in the early stages of the disease could suggest the dominance of the ischemic and atrophic stages, as well as in the retinal microcirculatory system. Furthermore, we observed a decreased FAZ area in the late pattern due to the presence of abnormal, branched vessels detected by OCTA. To our knowledge, this is the first study that shows FAZ area changes in relation to the stages of NC. Consequently, hemorrhages, characteristic of the early phase of SSc, correlated positively with an increased superficial FAZ.

However, we did not observe a statistically significant correlation between avascular areas, giant capillaries, and branched vessels as detected via the NC and OCTA parameters.

Mihailovic et al., in their study, revealed a significant correlation between the nailfold capillary density and the VD of the choriocapillaris [22]. However, we did not find a correlation between the vessel density and the scleroderma pattern or number of vessels in NC.

Other studies have analyzed OCTA parameters with pulmonary tests in SSc patients. Cerasuolo et al. detected a correlation between chorioretinal perfusion and the diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) in scleroderma patients [18].

However, Cutolo et al. did not find a significant difference in the OCTA parameters between SSc patients with interstitial lung disease (ILD) and those without it [23]. Our results showed a significant correlation between the type of lung disease, the FAZ size, and the parafoveal superficial vessel density. SSc patients with nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) had a larger FAZ than those with usual interstitial pneumonia (UIP) ($p = 0.0484$). Moreover, NSIP cases had a higher parafoveal mean superficial vessel density than those with UIP ($p = 0.0471$).

Moreover, we studied the effects of vasodilator drugs used to manage the consequences of scleroderma vasculopathy, such as digital ulcers, Raynaud's syndrome, and pulmonary hypertension. We observed a decreased FAZ in both the superficial and deep capillary plexuses in those treated with sildenafil when compared to the SSc group without vasodilator therapy. However, we did not find a significant difference in the OCTA parameters in patients treated with amlodipine. These results indicate that vasodilator therapy can influence the OCTA parameters, reducing the suspected ischemic effect and FAZ enlargement. Polak et al. [29], in their study, investigated the effects of sildenafil on the retinal blood flow in 12 healthy male patients. Their results showed increased retinal blood flow compared to the placebo group ($p = 0.029$) and no effect on vasodilatation in the retinal arteries or veins.

In our analysis, we did not find significant differences in the OCTA parameters according to hypertension or the immunosuppressive treatment method.

Our study demonstrates the correlation between the peripheral microvascular system and ocular microcirculatory impairment. The strengths of the study included the size of the rheumatological dataset. We also acknowledge the limitations of the research, which include the limited number of participants and the cross-sectional nature of the study.

Nonetheless, our study is the first to reveal a significant correlation between the stage of the disease according to the NC findings and the OCTA parameters.

5. Conclusions

Our investigation showed that the peripheral microvascular system is correlated with ocular microcirculatory impairment. OCTA is a useful tool for the assessment of microvascular impairment in scleroderma patients. Based on our study, we suggest regular ophthalmic examination in SSc patients for the early detection and management of ocular manifestations.

However, further studies are needed on larger numbers of patients to corroborate our results.

Author Contributions: Conceptualization, K.P. and J.G.; methodology, K.P., M.R. and K.R.-P.; software, K.P., M.R., K.R.-P. and J.G.; validation, K.P., J.G. and M.R.; formal analysis, K.P.; investigation, K.P., M.R. and K.R.-P.; resources, M.O. and R.R.; data curation, K.P., M.R. and K.R.-P.; writing—original draft preparation, K.P. and M.R.; writing—review and editing, K.P. and J.G. visualization, K.P. and M.R.; supervision, J.G.; project administration, K.P., K.R.-P., M.R. and J.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Ethics Committee of the Military Institute of Aviation Medicine and followed the tenets of the Declaration of Helsinki. The ethical approval code was 1/2022; the approval date was 9 February 2022.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Gomes, B.d.A.; Santhiago, M.R.; Magalhães, P.; Kara-Junior, N.; Azevedo, M.N.; Moraes, H.V., Jr. Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics* **2011**, *66*, 379–385. [\[CrossRef\]](#)
- Lear, T.B.; Lockwood, K.C.; Larsen, M.; Tuncer, F.; Kennerdell, J.R.; Morse, C.; Valenzi, E.; Tabib, T.; Jurczak, M.J.; Kass, D.J.; et al. Kelch-like protein 42 is a profibrotic ubiquitin E3 ligase involved in systemic sclerosis. *J. Biol. Chem.* **2020**, *295*, 4171–4180. [\[CrossRef\]](#)
- Nikpour, M.; Stevens, W.M.; Herrick, A.L.; Proudman, S.M. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2010**, *24*, 857–869. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Krasowska, D.; Rudnicka, L.; Dańczak-Pazdrowska, A.; Chodorowska, G.; Woźniacka, A.; Lis-Święty, A.; Czuwara, J.; Maj, J.; Majewski, S.; Sysa-Jędrzejowska, A.; et al. Systemic sclerosis—Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: Diagnosis and monitoring. *Dermatol. Rev./Przegl. Dermatol.* **2017**, *104*, 483–498. [\[CrossRef\]](#)
- Saygin, D.; Highland, K.B.; Tonelli, A.R. Microvascular involvement in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Microcirculation* **2019**, *26*, e12440. [\[CrossRef\]](#)
- Pawlik, K.; Bohdziewicz, A.; Maciejewska, M.; Prado, J.; Czuwara, J.; Olszewska, M.; Rudnicka, L. Evaluation of cutaneous microcirculation in systemic sclerosis. An update. *Dermatol. Rev.* **2023**, *110*, 499–517. [\[CrossRef\]](#)
- Lambova, S.N.; 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*, 200–211. [\[CrossRef\]](#)
- Smith, V.; Herrick, A.L.; Ingegnoli, F.; Damjanov, N.; De Angelis, R.; Denton, C.P.; Distler, O.; Espejo, K.; Foeldvari, I.; Frech, T.; et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud’s phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* **2020**, *19*, 102458. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Cutolo, M.; Sulli, A.; Pizzorni, C.; Accardo, S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* **2000**, *27*, 155–160.
- Jia, Y.; Tan, O.; Tokayer, J.; Potsaid, B.; Wang, Y.; Liu, J.J.; Kraus, M.F.; Subhash, H.; Fujimoto, J.G.; Hornegger, J.; et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt. Express* **2012**, *20*, 4710–4725. [\[CrossRef\]](#)
- Paczwa, K.; Gołębiewska, J. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in Ophthalmology. *Pol. J. Aviat. Med. Bioeng. Psychol.* **2020**, *26*, 45–54. [\[CrossRef\]](#)
- de A., F.; Gomes, B.; Santhiago, M.R.; de Azevedo, M.N.L.; Moraes, H.V., Jr. Evaluation of dry eye signs and symptoms in patients with systemic sclerosis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2012**, *250*, 1051–1056. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sahin Atik, S.; Koc, F.; Akin Sari, S.; Sefi Yurdakul, N.; Ozmen, M.; Akar, S. Anterior segment parameters and eyelids in systemic sclerosis. *Int. Ophthalmol.* **2016**, *36*, 577–583. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kozikowska, M.; Luboń, W.; Kucharz, E.; Mrukwa-Kominek, E. Ocular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Reumatologia* **2020**, *58*, 401–406. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Taylor, R.; Gupta, A.; Herrick, A.; Kwartz, J. Ocular manifestations of scleroderma. *Surv. Ophthalmol.* **2009**, *54*, 292–304. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Szucs, G.; Szekanecz, Z.; Aszalos, Z.; Gesztelyi, R.; Zsuga, J.; Szodoray, P.; Kemeny-Beke, A. A Wide Spectrum of Ocular Manifestations Signify Patients with Systemic Sclerosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2021**, *29*, 81–89. [\[CrossRef\]](#)
- Cutolo, M.; Pizzorni, C.; Secchi, M.E.; Sulli, A. Capillaroscopy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2008**, *22*, 1093–1108. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

18. Asano, Y. Systemic sclerosis. *J. Dermatol.* **2018**, *45*, 128–138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ushiyama, O.; Ushiyama, K.; Yamada, T.; Koarada, S.; Tada, Y.; Suzuki, N.; Ohta, A.; Nagasawa, K. Retinal findings in systemic sclerosis: A comparison with nailfold capillaroscopic patterns. *Ann. Rheum. Dis.* **2003**, *62*, 204–207. [[CrossRef](#)]
20. Kök, M.; Ayan, A.; Fatih Küçük, M.; Erol, M.K.; Yaprak, L. Evaluation of the direct effects on retinal and choroidal microvasculature of systemic scleroderma. *Microvasc. Res.* **2021**, *136*, 104166. [[CrossRef](#)]
21. Kılınç Hekimsoy, H.; Şekeroğlu, M.A.; Koçer, A.M.; Akdoğan, A. Analysis of retinal and choroidal microvasculature in systemic sclerosis: An optical coherence tomography angiography study. *Eye* **2020**, *34*, 763–770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Mihailovic, N.; Lahme, L.; Braasch, S.; Rosenberger, F.; Eter, N.; Ehrchen, J.; Alnawaiseh, M. Altered ocular microvasculature in patients with systemic sclerosis and very early disease of systemic sclerosis using optical coherence tomography angiography. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 10990. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Cutolo, C.A.; Cere, A.; Toma, P.; Cannavacciuolo, T.; Toma, C.; Balito, S.; Gerli, V.; Smith, V.; Sulli, A.; Paolino, S.; et al. Peripheral and ocular microvascular alterations in systemic sclerosis: Observations from capillaroscopic assessments, perfusion peripheral analysis, and optical coherence tomography angiography. *Rheumatol. Int.* **2024**, *44*, 107–118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Manetti, M.; Guiducci, S.; Ibba-Manneschi, L.; Matucci-Cerinic, M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: Angiogenesis versus vasculogenesis. *J. Cell. Mol. Med.* **2010**, *14*, 1241–1254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Carnevali, A.; Giannaccare, G.; Gatti, V.; Battaglia, C.; Randazzo, G.; Yu, A.C.; Pellegrini, M.; Ferragina, F.; Toro, M.D.; Bruno, C.; et al. Retinal microcirculation abnormalities in patients with systemic sclerosis: An explorative optical coherence tomography angiography study. *Rheumatology* **2021**, *60*, 5827–5832. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Rothe, M.; Rommel, F.; Klapa, S.; Humrich, J.Y.; Nieberding, R.; Lange, T.; Sochurek, J.A.M.; Plöttner, P.; Grisanti, S.; Riemekasten, G.; et al. Evaluation of retinal microvascular perfusion in systemic sclerosis: A case–control study. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *78*, 857–858. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Wielgosz, E. The usefulness of capillaroscopy for assessment of microcirculation disturbances during treatment. *Forum Reumatol.* **2019**, *5*, 65–69. [[CrossRef](#)]
28. Lemmers, J.M.J.; Velauthapillai, A.; van Herwaarden, N.; Vonk, M.C. Change of the microvascularization in systemic sclerosis, a matter of air. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2021**, *35*, 101683. [[CrossRef](#)]
29. Polak, K.; Wimpissinger, B.; Berisha, F.; Georgopoulos, M.; Schmetterer, L. Effects of Sildenafil on Retinal Blood Flow and Flicker-Induced Retinal Vasodilatation in Healthy Subjects. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2003**, *44*, 4872–4876. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

The correlation between nailfold capillaroscopic findings and adaptive optics imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis

Katarzyna Paczwa^{1,A-D}, Magdalena Szeretucha^{1,B-D}, Katarzyna Romanowska-Próchnicka^{2,B,C}, Sylwia Ornowska^{3,B}, Marzena Olesińska^{3,E}, Radosław Różycki^{1,E}, Joanna Gołębiowska^{1,E,F}

¹ Department of Ophthalmology, Military Institute of Aviation Medicine, Warsaw, Poland

² Department of Biophysics, Physiology and Pathophysiology, Medical University of Warsaw, Poland

³ Department and Polyclinic of Systemic Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899–5276 (print), ISSN 2451–2680 (online)

Adv Clin Exp Med. 2026

Address for correspondence

Katarzyna Paczwa
E-mail: kpaczwa@wiml.waw.pl

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Received on November 11, 2024

Reviewed on January 17, 2025

Accepted on April 15, 2025

Published online on September 17, 2025

Cite as

Paczwa K, Szeretucha M, Romanowska-Próchnicka K, et al. The correlation between nailfold capillaroscopic findings and adaptive optics imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis [published online as ahead of print on September 17, 2025]. *Adv Clin Exp Med*. 2026. doi:10.17219/acem/204078

DOI

10.17219/acem/204078

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

Background. Vascular injury is a central and early feature of systemic sclerosis (SSc) pathogenesis. Although nailfold capillaroscopy (NC) effectively visualizes characteristic peripheral arteriolar and capillary changes, the retinal microcirculation provides a noninvasive, high-resolution view into subtler vascular dysfunction. Consequently, retinal vascular imaging may offer an ideal modality for monitoring microvascular injury and detecting early manifestations of SSc.

Objectives. To compare retinal microvascular parameters between SSc patients and healthy controls using adaptive optics (AO) imaging, and to evaluate the correlation between adaptive optics-derived retinal measurements and NC findings in SSc.

Materials and methods. The study included 31 patients with SSc and 41 healthy controls. The AO images of the retinal arteries were obtained in both groups and the measurements were compared. Nailfold capillaroscopy was also performed in the SSc cohort, and its findings were directly compared with the AO imaging results.

Results. Retinal arterial wall thickness was significantly lower in SSc patients than in healthy controls ($p = 0.016$), and the wall-to-lumen ratio was similarly reduced in the SSc group ($p = 0.048$). Within the SSc cohort, hypertensive patients exhibited a significantly greater wall cross-sectional area compared to those without hypertension ($p = 0.026$).

Conclusions. Adaptive optics retinal imaging demonstrated a significant reduction in mean arterial wall thickness in SSc patients compared with healthy controls. However, no correlation was identified between the AO findings and the NC parameters or the disease stage. Our analysis revealed that alterations in retinal vascular parameters were confined to SSc patients with comorbid hypertension or those receiving sildenafil therapy. To fully establish the clinical utility of adaptive optics imaging in SSc, and to elucidate its relationship with NC findings, larger, multicenter studies with more diverse patient cohorts are warranted.

Key words: systemic sclerosis, scleroderma, adaptive optics, nailfold capillaroscopy, retinal microvasculature

Highlights

- Adaptive optics unveils retinal microvascular changes in systemic sclerosis (SSc): First study to apply high-resolution AO imaging in scleroderma patients.
- Concordance between nailfold capillaroscopy and adaptive optics metrics: Combined modalities enhance accuracy in detecting SSc microangiopathy.
- Thinner retinal vessel walls in SSc vs controls: Quantitative AO analysis shows significant retinal wall thinning.
- Adaptive optics as a novel diagnostic tool for SSc microvascular injury: Promises noninvasive, early detection and monitoring of microvascular changes in scleroderma.

Background

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disorder caused by autoimmunity. It is characterized by obliterative vasculopathy, widespread fibrosis and a dysregulated immune response.^{1,2} Vascular involvement represents an initial and pivotal factor in the pathogenesis of the disease, as well as in the development of multiple organ dysfunction. The vasculopathy in SSc includes thrombosis, vasospasm and vessel lumen obliteration leading to microangiopathy.² Microcirculatory changes observed in the capillaries are the hallmark of the disease.

Nailfold capillaroscopy (NC), as a noninvasive imaging technique, is routinely used to assess peripheral capillary abnormalities in scleroderma patients and is included in the diagnostic criteria for SSc.^{3,4} Therefore, this tool plays a pivotal role in both diagnosing and monitoring the progression of the disease.

A range of ocular manifestations have been observed in patients with scleroderma, including those affecting the posterior segment of the eye.^{5–10} Recent research has concentrated on retinal and choroidal alterations observed in these individuals. Advanced imaging methods, such as optical coherence tomography angiography (OCTA), have facilitated the detection of structural changes in the retinal microvasculature linked to systemic diseases.

Adaptive optics (AO) imaging represents a noninvasive tool for the visualization of retinal structures, including photoreceptors, blood vessels and nerve fibers, in vivo at the microscopic level. The camera employs infrared illumination with a wavelength of 850 nm.¹¹ The AO technology is employed for the evaluation of retinal vessels in healthy eyes and arterial hypertension, as well as in ocular pathologies such as diabetic retinopathy, glaucoma, retinal vessel occlusion and retinal vasculitis.^{12–22}

Objectives

The study aimed to assess and compare the retinal microvasculature parameters in scleroderma patients and healthy controls using AO imaging. Furthermore,

we aimed to evaluate the relationship between NC findings, disease characteristics and AO results within the SSc group.

Materials and methods

The study was conducted at the Military Institute of Aviation Medicine (Warsaw, Poland) between March 2022 and May 2023. The study received approval from the Ethics Committee Reviewing Biometric Research at the Military Institute of Aviation Medicine (approval No. 1/2022) and followed the tenets of the Declaration of Helsinki.

The purpose and procedures of the study were thoroughly explained to the participants, and written consent was subsequently obtained from individuals. The study sample comprised patients with SSc from the Department and Polyclinic of Systemic Connective Tissue Diseases at the National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation in Warsaw. Healthy participants were enrolled during routine appointments at the Department of Ophthalmology in the Military Institute of Aviation Medicine.

Participants

A total of 31 patients (61 eyes) diagnosed with SSc and 41 healthy controls (81 eyes) were included in this and our previous study.²³ No significant differences were observed between the scleroderma patients and the control group regarding age, gender distribution or axial length (Table 1,2). Within the study cohort, 71.4% of patients were diagnosed with diffuse cutaneous SSc, while 28.6% were diagnosed with limited cutaneous SSc. Nailfold capillaroscopy revealed an early scleroderma pattern in 5 patients, an active pattern in 12 and a late pattern in 9. Within the SSc cohort, 2 patients had pulmonary arterial hypertension (PAH), 8 developed digital ulcers and 8 were hypertensive. A total of 13 participants were treated with sildenafil, while 12 were treated with amlodipine. Interstitial lung disease was identified in 11 patients, of whom 64% were classified as having nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) and 36% as having usual interstitial pneumonia (UIP). Elevated pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) levels were observed in 16.1% of the studied cases (Table 3).

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort

Analyzed trait*	Statistic	
Number of participants, n (%)	72 (100.00)	
Number of eyes, n (%)	142 (100.00)	
Gender	female	49 (60.06)
	male	23 (31.94)
Age [years], Me (Q ₁ –Q ₃)	46 (36–55)	
Shapiro–Wilk W test for normality	W = 0.933 p < 0.001	

*Statistic parameters used: n – absolute number; % – percentage; Me – median; Q – quartiles.

Table 2. Baseline characteristics of the study cohort by occurrence of scleroderma

Analyzed trait	Scleroderma		p-value
	present	absent	
Number of participants, n (%)	31 (43.06)	41 (56.94)	–
Number of eyes, n (%)	61 (42.96)	81 (57.04)	–
Gender, n (%)	female	22 (70.97)	χ ² = 0.209 df = 1 p = 0.647
	male	9 (29.03)	
Age [years], Me (Q ₁ –Q ₃) Shapiro–Wilk test	48 (40–54) W = 0.935 p = 0.003	41 (35–55) W = 0.0867 p < 0.001	Levene's test F (1, 140) = 1.137 p = 0.288 Mann–Whitney test U = 2070.000 Z _{cont} = 1.651 p = 0.099
AL [mm], Me (Q ₁ –Q ₃) Shapiro–Wilk test	23.53 (22.88–24.20) W = 0.968 p = 0.114	23.78 (23.13–24.35) W = 0.970 p = 0.129	Levene's test F (1, 121) = 0.475 p = 0.492 ANOVA F (1, 121) = 0.138 p = 0.711

*Statistic parameters used: n – absolute number; % – percentage; Me – median; Q – quartiles; ANOVA – analysis of variance; df – degrees of freedom; AL – axial length.

Methods

A comprehensive ophthalmic examination was performed on all participants. This included assessments of best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, refraction, anterior segment examination, funduscopy with pupillary dilatation, and axial length (AL) measurement. Exclusion criteria were refractive errors beyond –3.0 or +3.0 diopters and any pathological ocular condition, including glaucoma or retinal and choroidal diseases. Moreover, eyes with low-quality AO images were also excluded. The BCVA was measured monocularly using LogMAR charts (Lighthouse International, New York, USA) at 5 m, while AL was assessed using the IOL Master 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany).

All participants with scleroderma underwent a clinical evaluation and NC. The clinical data collected from each SSc patient comprised the following: The type of SSc (either

Table 3. Baseline characteristics of the scleroderma group (n = 31)

Trait	n	%	
	M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Gender	female	22	71.0
	male	9	29.0
Scleroderma	localized	8	28.6
	systemic	20	71.4
	capillaroscopy	27	96.4
Scleroderma pattern	none	2	7.1
	early	5	17.9
	active	12	42.9
	late	9	32.1
anti-PM/SCL	1	3.6	
PCTH fibrillar	3	10.7	
anti-Scl-70-antibodies	17	54.8	
Centromere	8	25.8	
Number of vessels	normal	2	7.1
	reduced	20	71.5
	very reduced	6	21.4
Avascular are	16	57.1	
Giant capillaries	14	50.0	
Hemorrhages	11	39.3	
Branched vessels	10	35.7	
MES	2.2 (1.1)	2.5 (1.1–3.1)	
Shapiro–Wilk test	W = 0.848	p < 0.001	
Interstitial lung disease	12	42.9	
PAH	2	7.1	
NSIP	7	22.6	
UIP	4	14.3	
MMF	13	41.9	
MTX	7	25.0	
mRSS	8.1 (7.9)	2.0 (2.0–12.0)	
Shapiro–Wilk test	W = 0.771	p < 0.001	
Finger ulcers	8	28.6	
RVSP > 35 mm Hg	3	1.1	
Elevated proBNP	5	18.5	
Arterial hypertension	8	25.8	
Administration of sildenafil	13	41.9	
Administration of amlodipine	12	38.7	

Missing data were pair-wise deleted. For discrete variables: n – number; % – percentage. For numerical traits: M – mean; SD – standard deviation; Me – median; Q – quartiles; anti-PM/SCL – anti-polymyositis/scleroderma antibodies; PAH – pulmonary arterial hypertension; NSIP – non-specific interstitial pneumonia; UIP – usual interstitial pneumonia, MMF – mycophenolat mofetil; MTX – methotrexate, mRSS – modified Rodnan Skin Score; RVSP – right ventricle systolic pressure; MES – the microangiopathy evolution score.

limited or diffuse cutaneous scleroderma), the presence of interstitial lung disease (classified as either NSIP or UIP), hypertension, elevated proBNP, and the treatment method (administrations of sildenafil or amlodipine). The NC was conducted using the CapillaryScope 200 Pro (Dino-Lite, Taipei, Taiwan),

following the manufacturer's guidelines. To ensure consistency, all images were captured by the same expert, maintaining uniformity in lighting, focus and positioning.

The study aimed to categorize scleroderma microangiopathy using the Cutolo classification and to assess multiple capillaroscopic parameters – vessel density, hemorrhages, capillary morphology, giant capillaries, and avascular areas. The classification was based on identifying specific capillary abnormalities linked to different disease stages. In each NC image, vessel density was classified as normal (≥ 7 capillaries), reduced (4–6 capillaries) or severely reduced (≤ 3 capillaries). This classification offered valuable insights into the microvascular changes linked to the progression of scleroderma. For each participant, we recorded capillaroscopic features – including hemorrhages, tortuous (branched) vessels, giant capillaries, and avascular zones – offering crucial insight into the microvascular abnormalities characteristic of SSc.²⁴ The Dino-Lite capillaroscope underwent routine quality control checks, during which calibration images were acquired to confirm accurate color reproduction and resolution.

Images of retinal arterioles using an AO retinal camera (rtx1™; Imagine Eyes, Orsay, France) were captured in both patient groups. Before imaging, participants received 1 drop of 1% tropicamide for pupil dilation. Retinal artery images were analyzed with AODetectArtery software (rtx1™; Imagine Eyes), focusing on the superior quadrant arterioles with a lumen diameter of at least 40 μm and no bifurcations. Two measurements were taken, and the highest-quality scan was selected for analysis.

The main vascular parameters obtained with AO were total vessel diameter (TD), lumen diameter (LD) and wall thickness (WT). The software also calculates 2 additional vascular metrics: The wall-to-lumen ratio (WLR), defined as wall thickness (WT) divided by lumen diameter (LD), and the wall cross-sectional area (WCSA), computed as $\pi \times [(TD/2)^2 - (LD/2)^2]$, which represents the area occupied by the vessel wall (Fig. 1,2).

Statistical analyses

Qualitative variables were shown as integers with percentages. Quantitative parameters were presented according to their weighted arithmetic mean, median, standard deviation (SD), and min–max values. Relationships among the examined qualitative variables were illustrated using contingency tables. Relationships among categorical variables were assessed using Pearson's χ^2 test when all expected cell counts were ≥ 5 , and Fisher's two-tailed exact test when any expected count fell below 5. The Shapiro–Wilk W test was used to assess the normality of distribution and Levene's test was fitted to check the homogeneity of variances. Differences between independent groups for normally distributed numerical variables with homogeneous variances were assessed by one-way analysis of variance (ANOVA) without replication. Variables failing to meet normality or homogeneity of variance assumptions were analyzed

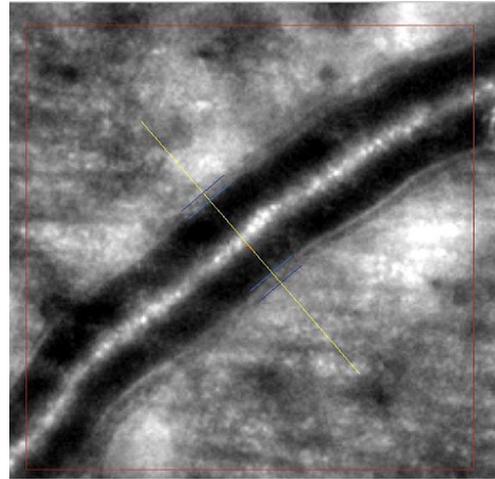


Fig. 1. Adaptive optics (AO) image of the retinal artery in a patient with scleroderma

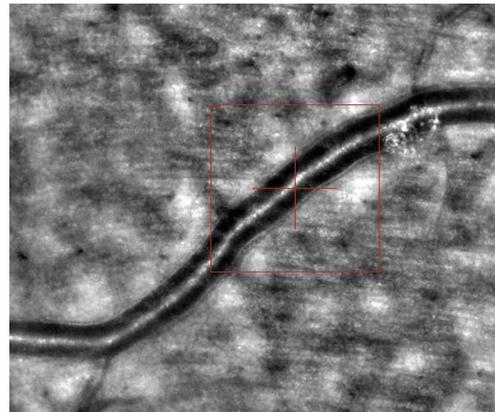


Fig. 2. Adaptive optics (AO) image of the retinal artery in a patient with scleroderma

with nonparametric tests – namely, the Mann–Whitney U test for dichotomous independent variables and the Kruskal–Wallis H test for variables with more than 2 categories. A level of $p < 0.050$ was deemed statistically significant. All the statistical procedures were performed using STATISTICA v. 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, USA).

Results

The study included 31 SSc patients (61 eyes) and 41 healthy controls (81 eyes). No significant differences between the 2 groups regarding retinal arteries TD, LD, second wall thickness, and WCSA were found (Table 4).

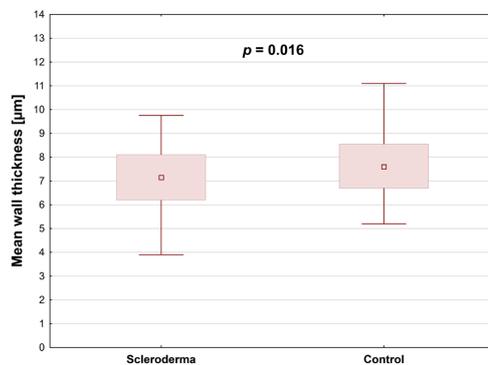


Fig. 3. Graphical presentation of the measures of location (median, quartiles) and dispersion (min–max values) of the mean wall thickness [µm] in the study participants' eyes by occurrence of scleroderma

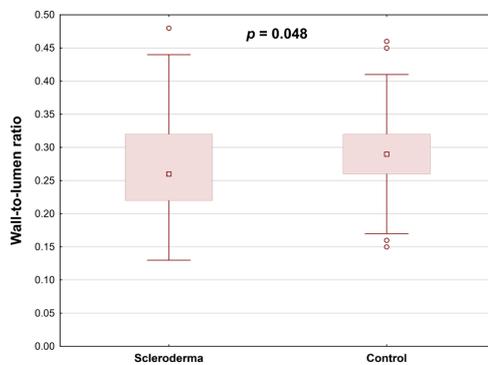


Fig. 4. Graphical presentation of the measures of location (median, quartiles) and dispersion (min–max values) of the wall-to-lumen ratio in the study participants' eyes by occurrence of scleroderma

Mean retinal arterial wall thickness was significantly lower in SSc patients than in healthy controls ($p = 0.016$), and the wall-to-lumen ratio was also notably decreased in the SSc group ($p = 0.048$) (Table 4; Fig. 3,4).

Retinal vessel parameters obtained through AO, including TD, LD, wall thicknesses, WLR, and WCSA, were analyzed in relation to NC findings and clinical features of SSc. No statistically significant correlation was observed between retinal vessel parameters and capillaroscopic patterns, nor between these parameters and the type of SSc (Table 5–7). The WCSA was significantly higher in hypertensive SSc patients compared to those without hypertension ($p = 0.026$; Table 7).

Discussion

Vascular damage is a hallmark of SSc and plays a pivotal role in its pathogenesis. It has been established that

microvascular changes primarily affect peripheral arterioles and capillaries. Generalized vasculopathy has been demonstrated to contribute significantly to perfusion disorders in both the retina and the choroid. Therefore, the retinal microvasculature offers an ideal window for monitoring disease progression and detecting early pathological changes. Previous studies have shown that retinal findings, such as hard exudates, vascular tortuosity and arterial narrowing, as well as microhemorrhages, have been discovered in patients with SSc during fundus examination.^{25–27} The presence of small retinal capillary abnormalities can be detected through a range of diagnostic techniques, including OCTA and fluorescein angiography (FA). The morphological changes in the retinal caliber, shape, or lumen diameter are valuable for assessing the state of microcirculatory perfusion. Therefore, we hypothesized that adaptive optics retinal imaging, as a novel noninvasive method, could aid in the detection of abnormalities in the structure of retinal vessels.

In this study, AO was used for retinal artery assessment in both groups. To the best of our knowledge, our study is the first to use AO imaging in SSc. A comparison of the 2 groups revealed no statistically significant differences in terms of LD, TD and WLR. According to previous studies, WLR and WCSA are optimal parameters for evaluating vascular remodeling in cases of diabetic retinopathy and arterial hypertension.^{11,28–32} Żmijewska et al. analyzed arterial measurements using AO in 36 patients with nonproliferative diabetic retinopathy (DR). Their results demonstrated thicker arterial walls, increased WLR and WCSA in DR group than in controls.²⁹ Matuszewski et al.³³ and Cristescu et al.³⁴ also demonstrated comparable outcomes. However, our results showed that the WLR was significantly decreased among SSc patients compared to the healthy group ($p = 0.048$).

Lombardo et al.³⁵ reported that, in eyes with nonproliferative DR, the parafoveal capillary lumen diameter was significantly reduced compared to healthy controls. Similarly, Zaleska-Żmijewska et al.¹⁸ demonstrated that prediabetic patients exhibit distinct alterations in both capillary lumen diameter and wall-to-lumen ratio relative to control subjects.

An elevated WLR reflects both thickening of the vessel wall and concomitant narrowing of the lumen. Piantoni et al.³⁶ used AO in patients with active rheumatoid arthritis treated with abatacept to evaluate cardiovascular risk factors. Their results indicated a significant reduction in the WLR of the arterioles after abatacept treatment. However, our results showed that the mean arterial wall was thinner in the scleroderma group than in the controls ($p = 0.016$). It is possible that the observed results may be attributed to the vasodilator treatment employed in the management of SSc.³⁷

Pache et al.³⁷ demonstrated that in 10 healthy volunteers, a single dose of sildenafil induced significant dilation of both retinal arterioles and venules 30 minutes

Table 4. Descriptive statistics for the adaptive optics by occurrence of scleroderma (n = 142 eyes)

Adaptive optics	Study group	Statistical parameter				Statistical tests
		M	SD	Me	Q ₁ -Q ₃	
Total diameter [μm]	scleroderma	67.25	11.37	67.15	58.00–75.50	normality test W = 0.979, p = 0.411 W = 0.966, p = 0.033 Levene's test F (1, 135) = 1.083 p = 0.300 Mann-Whitney test U = 2130.000 Z _{corr.} = -0.699 p = 0.484
	control	69.03	12.88	69.30	58.00–78.40	
Wall 1 thickness [μm]	scleroderma	6.53	1.44	6.60	5.60–7.40	normality test W = 0.985, p = 0.677 W = 0.325, p < 0.001 Levene's test F (1, 135) = 1.337 p = 0.250 Mann-Whitney test U = 1323.000 Z _{corr.} = -4.216 p < 0.001
	control	8.20	4.78	7.50	6.60–8.90	
Wall 2 thickness [μm]	scleroderma	7.46	1.72	7.45	6.10–8.50	normality test W = 0.976, p = 0.317 W = 0.950, p = 0.004 Levene's test F (1, 135) = 0.686 p = 0.409 Mann-Whitney test U = 2284.500 Z _{corr.} = -0.026 p = 0.979
	control	7.52	1.61	7.20	6.40–8.10	
Mean wall thickness [μm]	scleroderma	6.99	1.34	7.15	6.20–8.10	normality test W = 0.983, p = 0.589 W = 0.512, p < 0.001 Levene's test F (1, 135) = 0.285 p = 0.594 Mann-Whitney test U = 1740.000 Z _{corr.} = -2.398 p = 0.016
	control	7.86	2.52	7.60	6.70–8.55	
Lumen diameter [μm]	scleroderma	53.25	10.49	52.65	44.80–61.10	normality test W = 0.983, p = 0.585 W = 0.962, p = 0.018 Levene's test F (1, 135) = 2.123 p = 0.147 Mann-Whitney test U = 2279.000 Z _{corr.} = 0.050 p = 0.960
	control	53.64	14.03	53.30	44.20–62.40	
Wall-to-lumen ratio	scleroderma	0.2710	0.0681	0.2600	0.2200–0.3200	normality test W = 0.970, p = 0.159 W = 0.946, p = 0.002 Levene's test F (1, 135) = 0.024 p = 0.878 Mann-Whitney test U = 1837.000 Z _{corr.} = -1.976 p = 0.048
	control	0.2940	0.0724	0.2600	0.2200–0.3300	
Wall cross-sectional area [μm ²]	scleroderma	1338.3	410.0	1386	983–1594	normality test W = 0.952, p = 0.024 W = 0.960, p = 0.015 Levene's test F (1, 135) = 0.006 p = 0.941 Mann-Whitney test U = 1843.000 Z _{corr.} = 0.051 p = 0.051
	control	1479.3	431.3	1498	1129–1724	

M – mean; SD – standard deviation; Me – median; Q – quartiles. Values in bold are statistically significant.

Table 5. Descriptive statistics for the lumen diameter [μm] in the study participants with scleroderma by selected capillaroscopic assessments (n = 61 eyes)

Investigated trait		Statistical parameter		Statistics
		M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Scleroderma	localized	55.81 (13.23)	58.20 (41.83–61.18)	normality test W = 0.980, p = 0.721 W = 0.929, p = 0.261 Levene's test F (1, 50) = 4.027, p = 0.051 ANOVA F (1, 50) = 2.244 p = 0.140
	systemic	51.15 (8.65)	50.00 (44.73–57.20)	
Scleroderma pattern	early	48.80 (9.92)	52.40 (41.33–55.83)	normality test W = 0.964, p = 0.841 W = 0.970, p = 0.692 W = 0.959, p = 0.612 Levene's test. F (3, 48) = 1.884, p = 0.145 ANOVA F (3, 48) = 1.718 p = 0.176
	active	55.94 (11.75)	57.20 (45.85–64.53)	
	late	49.78 (7.85)	49.00 (43.63–55.97)	
Number of vessels	normal	52.23 (11.12)	58.20 (42.53–58.95)	normality test W = 0.784, p = 0.077 W = 0.982, p = 0.811 W = 0.932, p = 0.403 Levene's test F (2, 49) = 0.365, p = 0.696 ANOVA F (2, 49) = 1.718 p = 0.498
	reduced	51.51 (9.43)	50.00 (44.57–59.77)	
	very reduced	55.59 (12.71)	54.50 (44.07–62.04)	
Avascular areas	yes	52.83 (11.23)	51.35 (44.52–61.70)	normality test W = 0.968, p = 0.667 W = 0.980, p = 0.820 Levene's test F (1, 50) = 0.797, p = 0.376 ANOVA F (1, 50) = 0.072 p = 0.789
	no	52.04 (9.03)	52.50 (43.95–58.83)	
Giant capillaries	yes	52.66 (12.52)	49.95 (42.23–61.24)	normality test W = 0.970, p = 0.613 W = 0.968, p = 0.576 Levene's test F (1, 50) = 6.718, p = 0.012 ANOVA F (3, 48) = 0.014 p = 0.907
	no	52.33 (7.64)	52.90 (44.78–58.28)	
Hemorrhages	yes	49.38 (12.18)	46.65 (40.92–55.28)	normality test W = 0.978, p = 0.726 W = 0.906, p = 0.054 Levene's test F (1, 50) = 1.244, p = 0.270 ANOVA F (1, 50) = 3.127 p = 0.083
	no	54.45 (8.51)	54.55 (48.30–61.49)	
Branched vessels	yes	50.38 (9.78)	49.10 (44.56–57.58)	normality test W = 0.959, p = 0.232 W = 0.975, p = 0.878 Levene's test F (1, 50) = 0.116, p = 0.735 ANOVA F (1, 50) = 1.175 p = 0.283
	no	53.62 (10.49)	53.35 (43.68–59.27)	

Table 5. Descriptive statistics for the lumen diameter [µm] in the study participants with scleroderma by selected capillaroscopic assessments (n = 61 eyes) – cont.

Investigated trait		Statistical parameter		Statistics
		M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Finger ulcers	yes	54.05 (12.26)	52.70 (46.08–60.95)	normality test W = 0.951, p = 0.114 W = 0.954, p = 0.586 Levene's test F (1, 49) = 0.168, p = 0.683 ANOVA F (1, 50) = 0.399 p = 0.530
	no	52.04 (9.54)	52.50 (43.21–59.10)	
Arterial hypertension	yes	56.30 (13.02)	55.15 (49.00–65.50)	normality test W = 0.975, p = 0.566 W = 0.961, p = 0.731 Levene's test F (1, 49) = 1.248, p = 0.269 ANOVA F (1, 49) = 2.871 p = 0.097
	no	52.29 (9.52)	52.50 (44.70–59.10)	
Sildenafil	yes	48.92 (8.21)	49.00 (44.10–53.60)	normality test W = 0.972, p = 0.676 W = 0.985, p = 0.957 Levene's test F (1, 49) = 2.625, p = 0.112 ANOVA F (1, 49) = 6.062 p = 0.017
	no	56.54 (10.94)	58.20 (48.50–64.20)	
Amlodipine	yes	54.44 (10.87)	54.80 (47.80–59.10)	normality test W = 0.967, p = 0.491 W = 0.955, p = 0.392 Levene's test F (1, 49) = 0.024, p = 0.877 ANOVA F (1, 49) = 1.554 p = 0.218
	no	52.53 (10.34)	49.95 (44.70–61.45)	

M – mean; SD – standard deviation; Me – median; Q – quartiles; ANOVA – analysis of variance. Values in bold are statistically significant.

Table 6. Descriptive statistics for the wall-to-lumen ratio in the study participants with scleroderma by selected capillaroscopic assessments (n = 61 eyes)

Investigated trait		Statistical parameter		Statistics
		M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Scleroderma	localized	0.2593 (0.0794)	0.2500 (0.2300–0.2850)	normality test W = 0.983, p = 0.835 W = 0.876, p = 0.041 Levene's test F (1, 50) = 0.009, p = 0.925 Mann-Whitney test U = 212.000 Z _{corr} = 1.315 p = 0.188
	systemic	0.2816 (0.0641)	0.2800 (0.2267–0.3233)	
Scleroderma pattern	early	0.2989 (0.0924)	0.3000 (0.2500–0.3500)	normality test W = 0.964, p = 0.837 W = 0.917, p = 0.057 W = 0.886, p = 0.040 Levene's test F (3, 48) = 0.574, p = 0.635 Kruskal-Wallis test H (3, n = 52) = 3.453 p = 0.327
	active	0.2626 (0.0726)	0.2500 (0.2117–0.2900)	
	late	0.2753 (0.0516)	0.2700 (0.2267–0.3300)	
Number of vessels	normal	0.2367 (0.0971)	0.2600 (0.1517–0.3100)	normality test W = 0.957, p = 0.600 W = 0.968, p = 0.368 W = 0.963, p = 0.820 Levene's test F (2, 49) = 1.151, p = 0.229 ANOVA F (2, 49) = 2.972 p = 0.061
	reduced	0.2895 (0.0696)	0.2800 (0.2500–0.3300)	
	very reduced	0.2408 (0.0448)	0.2350 (0.2142–0.2658)	

Table 6. Descriptive statistics for the wall-to-lumen ration in the study participants with scleroderma by selected capillaroscopic assessments (n = 61 eyes) – cont.

Investigated trait		Statistical parameter		Statistics
		M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Avascular areas	yes	0.2753 (0.0707)	0.2700 (0.2292–0.3300)	normality test W = 0.911, p = 0.049 W = 0.975, p = 0.678 Levene's test F (1, 50) = 0.445, p = 0.508 ANOVA F (1, 50) = 0.0003 p = 0.986
	no	0.2750 (0.0678)	0.2600 (0.2475–0.3200)	
Giant capillaries	yes	0.2838 (0.0784)	0.2600 (0.2292–0.3208)	normality test W = 0.953, p = 0.269 W = 0.933, p = 0.090 Levene's test F (1, 50) = 0.447, p = 0.235 ANOVA F (1, 50) = 0.819 p = 0.370
	no	0.2665 (0.0580)	0.2750 (0.2292–0.3200)	
Hemorrhages	yes	0.2945 (0.0833)	0.2750 (0.2383–0.3300)	normality test W = 0.966, p = 0.393 W = 0.943, p = 0.271 Levene's test F (1, 50) = 3.232, p = 0.078 ANOVA F (1, 50) = 2.639 p = 0.111
	no	0.2631 (0.0561)	0.2650 (0.2242–0.3158)	
Branched vessels	yes	0.2861 (0.0750)	0.2750 (0.2200–0.3317)	normality test W = 0.944, p = 0.080 W = 0.939, p = 0.277 Levene's test F (1, 50) = 0.818, p = 0.370 ANOVA F (1, 50) = 0.688 p = 0.411
	no	0.2694 (0.0658)	0.2600 (0.2300–0.3200)	
Finger ulcers	yes	0.2728 (0.0684)	0.2600 (0.2242–0.3200)	normality test W = 0.968, p = 0.373 W = 0.939, p = 0.374 Levene's test F (1, 49) = 0.279, p = 0.599 ANOVA F (1, 49) = 0.001 p = 0.914
	no	0.2720 (0.0652)	0.2700 (0.2300–0.3067)	
Arterial hypertension	yes	0.2760 (0.0626)	0.2600 (0.2300–0.3300)	normality test W = 0.960, p = 0.200 W = 0.978, p = 0.958 Levene's test F (1, 49) = 0.081, p = 0.777 ANOVA F (1, 49) = 0.0002 p = 0.989
	no	0.2700 (0.0704)	0.2650 (0.2200–0.3150)	
Sildenafil	yes	0.2910 (0.0648)	0.2800 (0.2400–0.3300)	normality test W = 0.944, p = 0.162 W = 0.949, p = 0.239 Levene's test F (1, 49) = 0.011, p = 0.918 ANOVA F (1, 49) = 2.449 p = 0.124
	no	0.2560 (0.0677)	0.2600 (0.2200–0.2900)	
Amlodipine	yes	0.2560 (0.0643)	0.2550 (0.2200–0.3000)	normality test W = 0.938, p = 0.089 W = 0.980, p = 0.914 Levene's test F (1, 49) = 0.143, p = 0.707 ANOVA F (1, 49) = 3.051 p = 0.087
	no	0.2800 (0.0697)	0.2700 (0.2250–0.3200)	

M – mean; SD – standard deviation; Me – median; Q – quartiles; ANOVA – analysis of variance.

Table 7. Descriptive statistics for the wall cross-sectional area [μm^2] in the study participants with scleroderma by selected capillaroscopic assessments (n = 61 eyes)

Investigated trait		Statistical parameter		Statistics
		M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Scleroderma	localized	1399.9 (540.5)	1438 (874–1619)	normality test W = 0.907, p = 0.122 W = 0.959, p = 0.187 Levene's test F (1, 50) = 3.233, p = 0.078 ANOVA F (1, 50) = 0.802 p = 0.375
	systemic	1291.3 (323.1)	1379 (1032–1534)	
Scleroderma pattern	early	1235.8 (382.5)	1389 (840–1601)	normality test W = 0.787, p = 0.015 W = 0.951, p = 0.315 W = 0.946, p = 0.391 Levene's test F (3, 48) = 1.493, p = 0.228 Kruskal–Wallis test H (3, n = 52) = 3.104 p = 0.376
	active	1420.4 (458.6)	1428 (1079–1703)	
	late	1210.5 (314.5)	1244 (897–1434)	
Number of vessels	normal	1078.3 (413.4)	912 (796–1444)	normality test W = 0.879, p = 0.322 W = 0.964, p = 0.265 W = 0.828, p = 0.020 Levene's test F (2, 49) = 0.124, p = 0.883 Kruskal–Wallis test H (2, n = 52) = 1.857 p = 0.395
	reduced	1350.1 (362.8)	1389 (1067–1608)	
	very reduced	1298.8 (493.5)	1325 (922–1446)	
Avascular areas	yes	1322.3 (392.2)	1381 (1048–1496)	normality test W = 0.919, p = 0.025 W = 0.915, p = 0.060 Levene's test F (1, 50) = 0.535, p = 0.468 Mann–Whitney test U = 310.000 Z _{corr.} = -0.361 p = 0.718
	no	1323.0 (409.1)	1433 (866–1605)	
Giant capillaries	yes	1278.2 (461.3)	1405 (892–1620)	normality test W = 0.931, p = 0.083 W = 0.952, p = 0.262 Levene's test F (1, 50) = 1.790, p = 0.187 ANOVA F (1, 50) = 0.657 p = 0.421
	no	1323.0 (319.5)	1356 (981–1532)	
Hemorrhages	yes	1249.4 (440.7)	1195 (864–1467)	normality test W = 0.857, p = 0.007 W = 0.968, p = 0.437 Levene's test F (1, 50) = 0.443, p = 0.509 Mann–Whitney test U = 248.000 Z _{corr.} = 1.345 p = 0.179
	no	1358.3 (364.1)	1397 (1059–1600)	
Branched vessels	yes	1260.5 (324.7)	1353 (899–1530)	normality test W = 0.945, p = 0.353 W = 0.935, p = 0.045 Levene's test F (1, 50) = 0.925, p = 0.341 Mann–Whitney test U = 267.000 Z _{corr.} = -0.741 p = 0.459
	no	1355.5 (429.1)	1397 (981–1605)	

Table 7. Descriptive statistics for the wall cross-sectional area [μm^2] in the study participants with scleroderma by selected capillaroscopic assessments (n = 61 eyes) – cont.

Investigated trait		Statistical parameter		Statistics
		M (SD)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Finger ulcers	yes	1291.3 (376.8)	1353 (896–1576)	normality test W = 0.884, p = 0.054 W = 0.934, p = 0.033 Levene's test. F (1, 49) = 0.154, p = 0.696 Mann–Whitney test U = 263.000 Z _{corr.} = –0.134 p = 0.893
	no	1377.9 (450.1)	1389 (1079–1489)	
Arterial hypertension	yes	1517.5 (476.9)	1466 (1259–1717)	normality test W = 0.929, p = 0.295 W = 0.940, p = 0.047 Levene's test F (1, 49) = 0.296, p = 0.589 ANOVA F (1, 49) = 5.252 p = 0.026
	no	1281.2 (374.6)	1324 (905–1547)	
Sildenafil	yes	1224.4 (300.2)	1244 (987–1428)	normality test W = 0.963, p = 0.478 W = 0.931, p = 0.080 Levene's test F (1, 49) = 2.494, p = 0.121 ANOVA F (1, 49) = 2.821 p = 0.099
	no	1424.6 (462.6)	1466 (983–1717)	
Amlodipine	yes	1316.4 (422.9)	1356 (912–1541)	normality test W = 0.895, p = 0.023 W = 0.958, p = 0.291 Levene's test F (1, 49) = 0.015, p = 0.903 Mann–Whitney test U = 308.000 Z _{corr.} = –0.200 p = 0.842
	no	1351.6 (407.4)	1392 (985–1612)	

M – mean; SD – standard deviation; Me – median; Q – quartiles; ANOVA – analysis of variance. Values in bold are statistically significant.

after administration ($p < 0.001$). Moreover, Polak et al.³⁸ reported increased retinal blood flow in healthy controls after sildenafil administration. Sildenafil can enhance the vasodilatory effect of nitric oxide (NO), the primary regulator of vascular smooth muscle tone. In addition, we compared the measurements of the retinal arteries obtained in AO with the results of the NC. However, we did not find a statistically significant correlation with the type of scleroderma, finger ulcers and scleroderma patterns, number of vessels, avascular areas, hemorrhages, or branched vessels visualized in NC. In our previous study, we found that scleroderma microangiopathy patterns correlated significantly with both superficial and deep foveal avascular zone (FAZ) areas, as well as with deep retinal vessel density measured by OCTA.²³ Several studies have explored the relationship between peripheral capillary density measured with nailfold capillaroscopy and both choriocapillaris vessel density³⁹ and overall retinal perfusion.⁴⁰ However, these findings have been inconsistent. It is therefore possible that high-resolution imaging of the retinal

microvasculature may yield stronger correlations with NC abnormalities.

These findings corroborate earlier reports that hypertension is associated with increased wall cross-sectional area, reflecting arteriolar remodeling.¹¹ Furthermore, in our study, we evaluated the impact of vasodilator medications employed for the management of complications associated with scleroderma vasculopathy. Contrary to expectations, the findings of this study indicated a decreased LD in patients treated with sildenafil ($p = 0.017$). It is worth noting that most patients in our NC cohort exhibited a late scleroderma pattern – reflecting severe vasculopathy and advanced disease – so the observed arterial lumen narrowing likely reflects the chronicity and severity of SSc.

Limitations

It is important to acknowledge the limitations of the research, including the relatively small number of participants and the cross-sectional nature of the study.

Conclusions

Our study analysis of the AO retinal imaging data set revealed a reduced mean arterial wall thickness in patients with SSc compared to healthy controls. However, no correlation was identified between the AO findings and the NC parameters or the disease stage. The retinal vessel parameters revealed significant differences only in hypertensive or sildenafil-treated patients. Further studies on a larger cohort of patients are necessary to draw reliable conclusions about the usefulness of AO in the diagnosis of SSc and its possible correlation with capillaroscopic findings.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

Not applicable.

ORCID iDs

Katarzyna Paczwa  <https://orcid.org/0000-0003-3825-3727>
 Magdalena Szeretucha  <https://orcid.org/0000-0002-8944-856X>
 Katarzyna Romanowska-Próchnicka
 <https://orcid.org/0000-0003-1326-2600>
 Radosław Różycki  <https://orcid.org/0000-0001-7040-026X>
 Joanna Gołębiewska  <https://orcid.org/0000-0002-3013-4363>
 Sylwia Ornowska  <https://orcid.org/0000-0002-2895-4178>
 Marzena Olesińska  <https://orcid.org/0000-0003-3028-1061>

References

- Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6): 857–869. doi:10.1016/j.berh.2010.10.007
- Postlethwaite R, Pattanaik D, Brown M. Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Inflamm Res.* 2011;4:105. doi:10.2147/JIR.S18145
- Pawlik K, Bohdziewicz A, Maciejewska M, et al. Evaluation of cutaneous microcirculation in systemic sclerosis: An update. *Dermatol Rev.* 2023;110(4):499–517. doi:10.5114/dr.2023.131385
- 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 Dis.* 2019;4(3):200–211. doi:10.1177/2397198319833486
- de AF Gomes B, Santhiago MR, Magalhães P, Kara-Junior N, De Azevedo MNL, Moraes HV. Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(3):379–385. doi:10.1590/S1807-59322011000300003
- de AF Gomes B, Santhiago MR, De Azevedo MNL, Moraes HV. Evaluation of dry eye signs and symptoms in patients with systemic sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(7):1051–1056. doi:10.1007/s00417-012-1938-3
- Sahin Atik S, Koc F, Akin Sari S, Sefi Yurdakul N, Ozmen M, Akar S. Anterior segment parameters and eyelids in systemic sclerosis. *Int Ophthalmol.* 2016;36(4):577–583. doi:10.1007/s10792-015-0165-4
- Kozikowska M, Luboń W, Kucharz E, Mrukwa-Kominek E. Ocular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Reumatologia.* 2020;58(6):401–406. doi:10.5114/reum.2020.102004
- Taylor R, Gupta A, Herrick A, Kwartz J. Ocular manifestations of scleroderma. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(2):292–304. doi:10.1016/j.survophthal.2008.12.007
- Szucs G, Szekaneicz Z, Aszalos Z, et al. A wide spectrum of ocular manifestations signify patients with systemic sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(1):81–89. doi:10.1080/09273948.2019.1657467
- Szewczuk A, Zaleska-Żmijewska A, Dziedzic J, Szaflik JP. Clinical application of adaptive optics imaging in diagnosis, management, and monitoring of ophthalmological diseases: A narrative review. *Med Sci Monit.* 2023;29:e941926. doi:10.12659/MSM.941926
- Yao X, Ke M, Ho Y, et al. Comparison of retinal vessel diameter measurements from swept-source OCT angiography and adaptive optics ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(3):426–431. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316111
- Bakker E, Dikland FA, Van Bakel R, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: A systematic review of vascular biomarkers. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(2):369–387. doi:10.1016/j.survophthal.2021.05.012
- Rosenbaum D, Mattina A, Koch E, et al. Effects of age, blood pressure and antihypertensive treatments on retinal arterioles remodeling assessed by adaptive optics. *J Hypertens.* 2016;34(6):1115–1122. doi:10.1097/HJH.0000000000000894
- Dziedzic J, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik JP, Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: A review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit.* 2022;28:e935135. doi:10.12659/MSM.935135
- Baltă F, Cristescu IE, Mirescu AE, Baltă G, Zemba M, Tofolean IT. Investigation of retinal microcirculation in diabetic patients using adaptive optics ophthalmoscopy and optical coherence angiography. *J Diabetes Res.* 2022;2022:1516668. doi:10.1155/2022/1516668
- Gallo A, Dietenbeck T, Giron A, Paques M, Kachenoura N, Girerd X. Noninvasive evaluation of retinal vascular remodeling and hypertrophy in humans: Intricate effect of ageing, blood pressure and glycaemia. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):959–970. doi:10.1007/s00392-020-01680-3
- Zaleska-Żmijewska A, Piątkiewicz P, Śmigielka B, et al. Retinal photoreceptors and microvascular changes in prediabetes measured with adaptive optics (rtx™): A case-control study. *J Diabetes Res.* 2017;2017:4174292. doi:10.1155/2017/4174292
- Szewczuk A, Wawrzyniak ZM, Szaflik JP, Zaleska-Żmijewska A. Is primary open-angle glaucoma a vascular disease? Assessment of the relationship between retinal arteriolar morphology and glaucoma severity using adaptive optics. *J Clin Med.* 2024;13(2):478. doi:10.3390/jcm13020478
- Hugo J, Chavane F, Beylerian M, Callet M, Denis D, Matonti F. Morphologic analysis of peripapillary retinal arteriole using adaptive optics in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2020;29(4):271–275. doi:10.1097/IJG.0000000000001452
- Errera MH, Laguarda M, Rossant F, et al. High-resolution imaging of retinal vasculitis by flood illumination adaptive optics ophthalmoscopy: A follow-up study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(8):1171–1180. doi:10.1080/09273948.2019.1646773
- Venkatesh R, Mutalik D, Reddy NG, Akkali MC, Chhablani J. Retinal vessel wall imaging using fluorescein angiography and adaptive optics imaging in acute branch retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2023;33(4):NP85–NP90. doi:10.1177/1120672122113202
- Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Olesińska M, Różycki R, Gołębiewska J. Retinal microvasculature in systemic sclerosis patients and the correlation between nailfold capillaroscopic findings and optical coherence angiography results. *J Clin Med.* 2024;13(7):2025. doi:10.3390/jcm13072025
- Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(6):1093–1108. doi:10.1016/j.berh.2008.09.001
- Waszczykowska A, Goś R, Waszczykowska E, Dziankowska-Bartkowiak B, Jurowski P. Prevalence of ocular manifestations in systemic sclerosis patients. *Arch Med Sci.* 2013;6:1107–1113. doi:10.5114/aoms.2013.39217
- Ushiyama O, Ushiyama K, Yamada T, et al. Retinal findings in systemic sclerosis: A comparison with nailfold capillaroscopic patterns. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):204–207. doi:10.1136/ard.62.3.204
- Shenavandeh S, Afarid M, Hasanaghahi T, Ali Nazarinia M. Prevalence of retinal changes in patients with systemic sclerosis: The association between retinal vascular changes and nailfold capillaroscopic findings. *Reumatologia.* 2021;59(1):27–34. doi:10.5114/reum.2021.103436

28. Mehta R, Akkali M, Jayadev C, Anuj A, Yadav N. Morphometric analysis of retinal arterioles in control and hypertensive population using adaptive optics imaging. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(10):1673. doi:10.4103/ijo.IJO_253_19
29. Zaleska-Żmijewska A, Wawrzyniak ZM, Dąbrowska A, Szaflik JP. Adaptive optics (rtx1) high-resolution imaging of photoreceptors and retinal arteries in patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9548324. doi:10.1155/2019/9548324
30. Meixner E, Michelson G. Measurement of retinal wall-to-lumen ratio by adaptive optics retinal camera: A clinical research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(11):1985–1995. doi:10.1007/s00417-015-3115-y
31. Rizzoni D, Agabiti Rosei C, De Ciuceis C, Semeraro F, Rizzoni M, Dochio F. New methods to study the microcirculation. *Am J Hypertens*. 2018;31(3):265–273. doi:10.1093/ajh/hpx211
32. Gallo A, Mattina A, Rosenbaum D, Koch E, Paques M, Girerd X. Retinal arteriolar remodeling evaluated with adaptive optics camera: Relationship with blood pressure levels. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016;65(3):203–207. doi:10.1016/j.ancard.2016.04.021
33. Matuszewski W, Gontarz-Nowak K, Harazny JM, Bandurska-Stankiewicz E. Evaluation of morphological changes in retinal vessels in type 1 diabetes mellitus patients with the use of adaptive optics. *Biomedicines*. 2022;10(8):1926. doi:10.3390/biomedicines10081926
34. Cristescu IE, Zagrean L, Balta F, Branisteanu DC. Retinal microcirculation investigation in type I and II diabetic patients without retinopathy using an adaptive optics retinal camera. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15(4):417–422. doi:10.4183/aeb.2019.417
35. Lombardo M, Parravano M, Serrao S, Ducoli P, Stirpe M, Lombardo G. Analysis of retinal capillaries in patients with type 1 diabetes and nonproliferative diabetic retinopathy using adaptive optics imaging. *Retina*. 2013;33(8):1630–1639. doi:10.1097/IAE.0b013e3182899326
36. Piantoni S, Regola F, Angeli F, et al. Retinal microvascular alterations in patients with active rheumatoid arthritis without cardiovascular risk factors: The potential effects of T cell co-stimulation blockade. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1247024. doi:10.3389/fmed.2024.1247024
37. Pache M, Meyer P, Prünke C, Orgül S, Nuttli I, Flammer J. Sildenafil induces retinal vasodilatation in healthy subjects. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):156–158. doi:10.1136/bjo.86.2.156
38. Polak K, Wimpfissinger B, Berisha F, Georgopoulos M, Schmetterer L. Effects of sildenafil on retinal blood flow and flicker-induced retinal vasodilatation in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4872. doi:10.1167/iovs.03-0177
39. Mihailovic N, Lahme L, Braasch S, et al. Altered ocular microvasculature in patients with systemic sclerosis and very early disease of systemic sclerosis using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2022;12(1):10990. doi:10.1038/s41598-022-14377-6
40. Cutolo CA, Cere A, Toma P, et al. Peripheral and ocular microvascular alterations in systemic sclerosis: Observations from capillaroscopic assessments, perfusion peripheral analysis, and optical coherence tomography angiography. *Rheumatol Int*. 2023;44(1):107–118. doi:10.1007/s00296-023-05495-z

7. Literatura

- [1] Bajor A, Kotyla P. Scleroderma and scleroderma-like syndromes, *Rheumatol. Forum*, 2024, vol. 10, No. 3, 110–134, DOI: 10.5603/rf.99299.
- [2] Romanowska-Próchnicka K, Dziewit M, Lesiak A, Reich A, Olesińska M. Scleroderma and scleroderma-like syndromes. *Front Immunol.* 2024 Jun 3;15:1351675. doi: 10.3389/fimmu.2024.1351675. Erratum in: *Front Immunol.* 2024 Jul 22;15:1456067. doi: 10.3389/fimmu.2024.1456067.
- [3] Müller-Ladner U, Distler O, Ibba-Manneschi L, Neumann E, Gay S. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2009 Nov;42(7):587-95. doi: 10.1080/08916930903002487.
- [4] Krasowska D, Rudnicka L, Dańczak-Pazdrowska A, et al. Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: diagnosis and monitoring. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.* 2017;104(5):483-498. doi:10.5114/dr.2017.71214.
- [5] Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):155-60
- [6] Cutolo M, Matucci Cerinic M. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Sep-Oct;25(5):663-5.
- [7] Szucs, G., Szekanecz, Z., Aszalos, Z., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., & Kemeny-Beke, A. (2019). A Wide Spectrum of Ocular Manifestations Signify Patients with Systemic Sclerosis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 29(1), 81-89. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1657467>.
- [8] Kozikowska M, Luboń W, Kucharz EJ, Mrukwa-Kominek E. Ocular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Reumatologia.* 2020;58(6):401-406. Doi: 10.5114/reum.2020.102004. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33456083; PMCID: PMC7792544.
- [9] Sahin Atik S, Koc F, Akin Sari S, Sefi Yurdakul N, Ozmen M, Akar S. Anterior segment parameters and eyelids in systemic sclerosis. *Int Ophthalmol.* 2016 Aug;36(4):577-83. doi: 10.1007/s10792-015-0165-4.
- [10] Laovirojjanakul, W.; Yospaiboon, Y.; Anutarapongpan, O.; Mahakkanukrauh, A.; Suwannaroj, S.; Nanagara, R.; Foocharoen, C. Predictors for Dry Eye Diseases in Patients with Systemic Sclerosis. *Clin. Ophthalmol.* 2022, 16, 3447–3455.

- [11] Ushiyama O, Ushiyama K, Yamada T, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A, Nagasawa K. Retinal findings in systemic sclerosis: a comparison with nailfold capillaroscopic patterns. *Ann Rheum Dis*. 2003 Mar;62(3):204-7. doi: 10.1136/ard.62.3.204.
- [12] Lumbroso B, Huang D, Rispoli M, et al. *Angio OCT in Everyday Ophthalmic Practice*. Yaypee, New Delhi 2017
- [13] Hagag A.M., . Gao S.S, Jia Y., Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology, *Taiwan J Ophthalmol*. 2017; 7(3): 115–129.
- [14] Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express* 2012; 20: 4710.
- [15] Akyol E, Hagag AM, Sivaprasad S, Lotery AJ. Adaptive optics: principles and applications in ophthalmology. *Eye (Lond)*. 2021; 35(1): 244-264. doi: 10.1038/s41433-020-01286-z.
- [16] Wasyluk J, Kaczmarek I, Myślińska M, Dubisz M. Optyka adaptacyjna - nowa technologia w diagnostyce obrazowej. *Ophtha-Therapy*. 2020; 7(25): 10-16.
- [17] Szewczuk A, Zaleska-Żmijewska A, Dziedziak J, Szaflik JP. Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review. *Med Sci Monit*. 2023 Dec 4;29:e941926. doi: 10.12659/MSM.941926.
- [18] Barbosa Breda J, Van Eijgen J, Stalmans I. Advanced vascular examinations of the retina and optic nerve head in glaucoma. *Prog Brain Res*. 2020; 257: 77-83. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.07.001.
- [19] Paques M, Meimon S, Rossant F, Rosenbaum D, Mrejen S, Sennlaub F, Grieve K. Adaptive optics ophthalmoscopy: Application to age-related macular degeneration and vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Sep;66:1-16. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.001.
- [20] Ulińska M, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J. Nowe możliwości obrazowania siatkówki ludzkiego oka in vivo z zastosowaniem optyki adaptacyjnej
The new possibilities of the in vivo retinal imaging with the use of adaptive optics. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2017;119(1):63-66. doi:10.5114/ko.2017.71771.
- [21] Rosenbaum D, Mattina A, Koch E et al. (2016) . Effects of age, blood pressure and antihypertensive treatments on retinal arterioles remodeling assessed by adaptive optics. *Journal of Hypertension* 34(6):p 1115-1122, June 2016. | DOI: 10.1097/HJH.0000000000000894

- [22] Dziedziak, J., Zaleska-Żmijewska, A., Szaflik, J. P., Cudnoch-Jędrzejewska, A. (2022). Impact of Arterial Hypertension on the Eye: A Review of the Pathogenesis, Diagnostic Methods, and Treatment of Hypertensive Retinopathy. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 28, e935135. <https://doi.org/10.12659/MSM.935135>
- [23] Carnevali A., Giannaccare G., Gatti V., Battaglia C., Randazzo G., Yu A.C., Pellegrini M., Ferragina F., Toro M.D., Bruno C., et al. Retinal microcirculation abnormalities in patients with systemic sclerosis: An explorative optical coherence tomography angiography study. *Rheumatology*. 2021;60:5827–5832. doi: 10.1093/rheumatology/keab258.
- [24] Lemmers J.M.J., Velauthapillai A., van Herwaarden N., Vonk M.C. Change of the microvascularization in systemic sclerosis, a matter of air. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2021;35:101683. doi: 10.1016/j.berh.2021.101683
- [25] Kim DY, Silverman RH, Chan RV, Khanifar AA, Rondeau M, Lloyd H, Schlegel P, Coleman DJ. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil (Viagra®). *Acta Ophthalmol*. 2013 Mar;91(2):183-8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02305.x.
- [26] Berrones D, Salcedo-Villanueva G, Morales-Cantón V, Velez-Montoya R. Changes in Retinal and Choroidal Vascular Blood Flow after Oral Sildenafil: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Ophthalmol*. 2017;2017:7174540. doi: 10.1155/2017/7174540.



KOMISJA ETYCZNA OPINIUJĄCA BADANIA BIOMEDYCZNE
WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCYNY LOTNICZEJ
01-750 WARSZAWA UL. KRASIŃSKIEGO 54
TEL/FAX. 261 852 931

Warszawa, dn. 09.02.2022

DECYZJA NR 1/2022

KOMISJA ETYCZNA OPINIUJĄCA BADANIA BIOMEDYCZNE PRZY WOJSKOWYM INSTYTUCIE MEDYCYNY LOTNICZEJ W WARSZAWIE

W SKŁADZIE:

Przewodniczący:

- prof. dr hab. n. med. Marek Prost – okulista – WIML

Sekretarz:

- mgr Marta Turczyńska – dietetyk – WIML

Członkowie:

- dr hab. inż. Łukasz Dziuda – spec. inżynierii biomedycznej – WIML

- dr hab. n. med. Andrzej Wojdas – laryngolog – WIML

- dr hab. n. med. Rafał Rola – neurolog – WIML

- dr hab. n. med. Stefan Gaździński – spec. biologii medycznej – WIML

- dr n. med. Krzysztof Kowalczyk – spec. medycyny lotniczej – WIML

- dr n. med. Andrzej Orzel – internista – WIML

- dr n. med. Roman Stablewski – laryngolog – WIML

- dr n. społ. Marcin Biernacki – psycholog – WIML

- dr n. społ. Paulina Baran – psycholog – WIML

- ks. Janusz Bąk – kapelan WP

- mgr Małgorzata Malińska – pielęgniarka – WIML

W DNIU 09.02.2022 R. PO ZAPOZNANIU SIĘ Z PROTOKOŁEM BADANIA:

„ZASTOSOWANIE OPTYCZNEJ KOHERENTNEJ TOMOGRAFII (OCT),
ANGIOGRAFII OCT ORAZ TECHNIKI OPTYKI ADAPTYWNEJ U DOROSŁYCH
Z TWARDZINĄ UKŁADOWĄ”

KIEROWNIK BADANIA:

DR HAB. N. MED. JOANNA GOŁĘBIEWSKA
Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej
Warszawa

ORAZ DOSTARCZONĄ DOKUMENTACJĄ:

- zgłoszenie projektu badawczego,
- opis projektu badawczego i założenia badań,
- metodyka badań oraz charakterystyka badanej grupy,
- Informacja Dla Pacjenta oraz Świadoma Zgoda na Udział w Badaniu,

DZIAŁAJĄC ZGODNIE Z ZASADAMI GCP ORAZ WYMOGAMI LOKALNYMI, W WYNIKU TAJNEGO GŁOSOWANIA WYRAZIŁA POZYTYWNA OPINIĘ W SPRAWIE PRZEPROWADZENIA BADAŃ ZGODNIE Z PRZEDSTAWIONĄ DOKUMENTACJĄ.

**Dokumentacja badania znajduje się w archiwum Komisji.
Komisja zobowiązuje Kierownika projektu do pisemnego informowania o zmianach dotyczących badania zaistniałych po wyrażeniu zgody przez Komisję oraz o każdym zdarzeniu niepożądanym zaistniałym w trakcie badania.**

PRZEWODNICZĄCY KOMISJI ETYCZNEJ



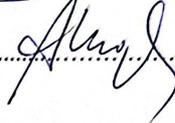
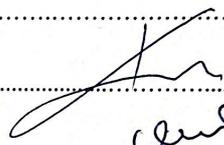
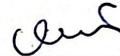
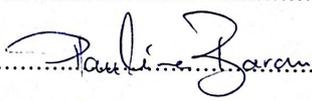
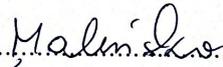
Prof. dr hab. n. med. MAREK PROST

KOMISJA ETYCZNA
Opiniująca Badania Biomedyczne
przy
Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

**POSIEDZENIE
KOMISJI ETYCZNEJ OPINIUJĄCEJ BADANIA BIOMEDYCZNE
PRZY
WOJSKOWYM INSTYTUCIE MEDYCZYNY LOTNICZEJ**

W DNIU: 09.02.2022

LISTA OBECNOŚCI

1. PROF. DR HAB. N. MED. MAREK PROST.....
2. DR HAB. INŻ. LUKASZ DZIUDA.....
3. PLK DR HAB. N. MED. ANDRZEJ WOJDAS.....
4. DR HAB. N. MED. RAFAŁ ROLA..... -
5. DR HAB. N. MED. STEFAN GAŹDZIŃSKI.....
6. DR N. MED. ROMAN STABLEWSKI.....
7. DR N. MED. KRZYSZTOF KOWALCZUK.....
8. DR N. MED. ANDRZEJ ORZEŁ.....
9. DR N. SPOŁ. MARCIN BIERNACKI.....
10. DR N. SPOŁ. PAULINA BARAN.....
11. KS. JANUSZ BĄK.....
12. MGR MAŁGORZATA MALIŃSKA.....
13. MGR MARTA TURCZYŃSKA.....

Załącznik nr 1

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Kandydata w sprawie autorstwa/współautorstwa publikacji
zgłoszonej do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w
Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*) :

Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis-A Literature Review. Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Różycki R, Gołębiwska J. *Life* (Basel). 2024 May 13;14(5):627. doi: 10.3390/life14050627.

wynosi 65 %.

Mój wkład polegał na:

przygotowaniu materiałów, redakcji manuskryptu oraz przeglądzie literatury.

Katarzyna Paczwa
.....
Podpis Kandydata

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

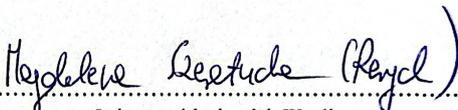
Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis-A Literature Review. Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Różycki R, Gołębiewska J. *Life (Basel)*. 2024 May 13;14(5):627. doi: 10.3390/life14050627.

wynosi 10 %.

Mój wkład polegał na: pomocy przy przygotowaniu manuskryptu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

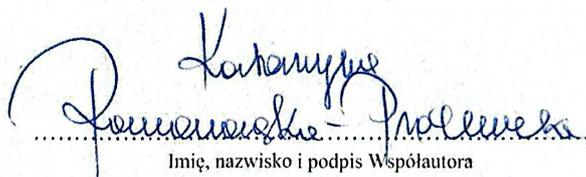
Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis-A Literature Review. Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Różycki R, Gołębiewska J. *Life (Basel)*. 2024 May 13;14(5):627. doi: 10.3390/life14050627.

wynosi 10 %.

Mój wkład polegał na: pomocy przy przygotowaniu manuskryptu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

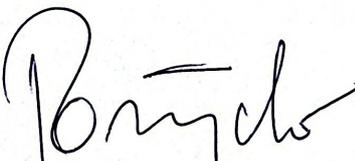
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

Ocular manifestation in systemic sclerosis - a literature review. Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Różycki R, Gołębiewska J. *Life-Basel* 2024; 14(5): 627. doi: 10.3390/life14050627.

wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: zebraniu danych klinicznych

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do
wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

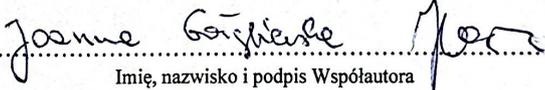
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

Ocular Manifestation in Systemic Sclerosis-A Literature Review. Paczwa K, Rerych M,
Romanowska-Próchnicka K, Różycki R, Gołębiewska J. Life (Basel). 2024 May
13;14(5):627. doi: 10.3390/life14050627

wynosi 10 %.

Mój wkład polegał na: pomocy przy redakcji manuskryptu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim
Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 1

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Kandydata w sprawie autorstwa/współautorstwa publikacji
zgłoszonej do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w
Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

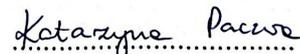
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*) :

Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results. Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Olesińska M, Różycki R, Gołębiowska J. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13(7):2025. doi: 10.3390/jcm13072025

wynosi 60 %.

Mój wkład polegał na:

przygotowaniu materiałów, przeprowadzeniu badań, redakcji manuskryptu oraz przeglądzie literatury.


Podpis Kandydata

Załącznik nr 2
do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do
wszczenia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

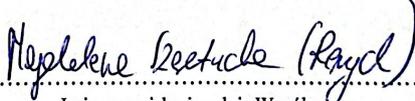
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results. Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Olesińska M, Różycki R, Gołębiowska J. Journal of Clinical Medicine 2024; 13(7):2025. doi: 10.3390/jcm13072025.

wynosi 10 %.

Mój wkład polegał na: zebraniu danych klinicznych.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

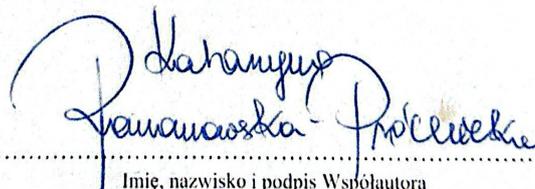
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results. Paczwa K., Rerych M., Romanowska-Próchnicka K., Olesińska M., Różycki R., Gołębiewska J. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13(7):2025. doi: 10.3390/jcm13072025.

wynosi 10 %.

Mój wkład polegał na: zebraniu danych klinicznych.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do
wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

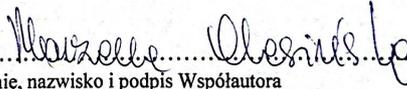
“ Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis Patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results.”

Paczwa K., Rerych M., Romanowska – Próchnicka K., Olesińska M., Różycki R., Gołębiowska J.
Journal of Clinical Medicine, 13(7), 2025, doi: 10.3390/jcm13072025

wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: merytorycznym nadzorze przy realizacji projektu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy

..........
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

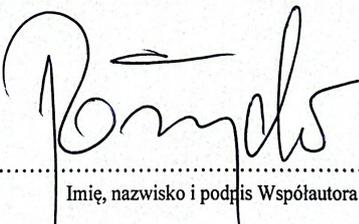
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results. Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Olesińska M, Różycki R, Gołębiwska J. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13(7): 2025. doi: 10.3390/jcm13072025.

wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: merytorycznym nadzorze przy realizacji projektu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2
do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do
wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

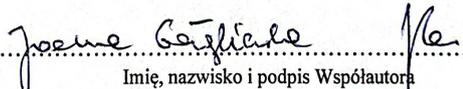
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

Retinal Microvasculature in Systemic Sclerosis patients and the Correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Optical Coherence Angiography Results. Paczwa K, Rerych M, Romanowska-Próchnicka K, Olesińska M, Różycki R, Gołębiewska J. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13(7): 2025. doi: 10.3390/jcm13072025.

wynosi 10 %.

Mój wkład polegał na: merytorycznym nadzorze przy realizacji projektu oraz pomocy przy redakcji manuskryptu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 1

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

Oświadczenie Kandydata w sprawie autorstwa/współautorstwa publikacji zgłoszonej do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*) :

The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis. Paczwa K, Szeretucha M, Romanowska- Próchnicka K, Ornowska S, Olesińska M, Różycki R, Gołębiowska J. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*

wynosi 63 %.

Mój wkład polegał na:

przygotowaniu materiałów, przeprowadzeniu badań, redakcji manuskryptu oraz przeglądzie literatury.

Katarzyna Paczwa
.....
Podpis Kandydata

Załącznik nr 2
do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do
wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

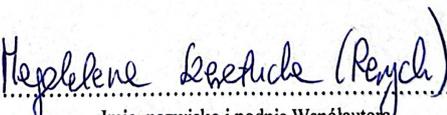
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis. Paczwa K, Szeretucha M, Romanowska- Próchnicka K, Ornowska S, Olesińska M, Różycki R, Gołębiowska J. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*

wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: pomocy przy zbieraniu danych klinicznych.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do
wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

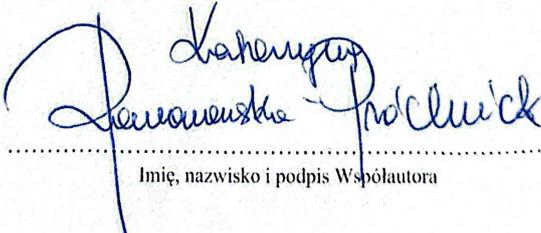
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis. Paczwa K, Szeretucha M, Romanowska- Próchnicka K, Ornowska S, Olesińska M, Różycki R, Gołębiowska J. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*

wynosi 7 %.

Mój wkład polegał na: pomocy przy zbieraniu danych klinicznych.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów
naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do
wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej**

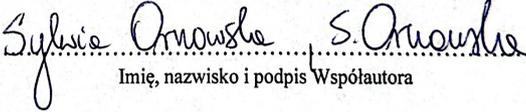
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

“The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis.” Paczwa K., Szeretuch M., Romanowska- Próchnicka K., Ornowska S., Olesińska M., Różycki R., Gołębiwska J.,
Advances in Clinical and Experimental Medicine

wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: zbieraniu danych

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

“The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis.” Paczwa K., Szeretuch M., Romanowska- Próchnicka K., Ornowska S., Olesińska M., Różycki R., Gołębiowska J., Advances in Clinical and Experimental Medicine

wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: merytorycznym nadzorze przy realizacji projektu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy

.....
Marek Olesiński
.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

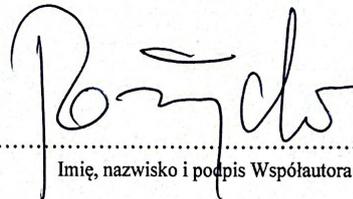
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis. Paczwa K, Szeretcha M, Romanowska – Próchnicka K, Ornowska S, Olesińska M, Różycki R, Gołębiwska J
Advances in Clinical and Experimental Medicine

wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: merytorycznym nadzorze przy realizacji projektu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy



Imię, nazwisko i podpis Współautora

Załącznik nr 2

do Kryteriów dotyczących zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, mogącego stanowić rozprawę doktorską

Oświadczenie Współautora publikacji zgłoszonej przez Kandydata do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej

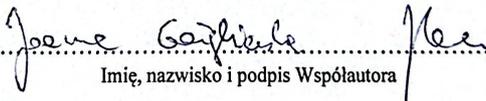
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji (*tytuł publikacji, autorzy, nazwa czasopisma, rok publikacji, nr tomu/numeru/artykułu, strony, nr DOI*):

The correlation between Nailfold Capillaroscopic Findings and Adaptive Optics Imaging of retinal microvasculature in patients with systemic sclerosis. Paczwa K, Szeretcha M, Romanowska – Próchnicka K, Ornowska S, Olesińska M, Różycki R, Gołębiwska J
Advances in Clinical and Experimental Medicine

wynosi 10 %.

Mój wkład polegał na: merytorycznym nadzorze przy realizacji projektu oraz pomocy przy redakcji manuskryptu

Wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej publikacji w postępowaniu doktorskim Katarzyny Paczwy


.....
Imię, nazwisko i podpis Współautora