

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

OŠTEĆENJE SRCA I PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

HEART INVOLVEMENT AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Nada Čikeš

Sažetak

U bolesnika sa sistemskom sklerozom često je oštećenje srca koje znatno pridonosi lošijoj prognozi bolesti i povećanoj smrtnosti. Zahvaćanje srca može se očitovati kao miokardna bolest, aritmije, smetnje provodnog sustava, perikardno oštećenje te zatajivanje desnog srca koje najčešće nastaje uslijed plućne arterijske hipertenzije te

značajno utječe na progresiju bolesti. Plućna arterijska hipertenzija teška je i progresivna bolest sa znatnim morbiditetom i mortalitetom, sve se češće dijagnosticira. Prikazani su dijagnostički postupci u procjeni oštećenja srca i plućne arterijske hipertenzije u bolesnika sa sistemskom sklerozom. Prikazuju se i današnje mogućnosti liječenja.

Ključne riječi

sistemska skleroza, bolest srca, plućna arterijska hipertenzija

Summary

In patients with systemic sclerosis heart involvement is often manifest, associated with poor prognosis and increased mortality. Cardiac involvement may be manifested by myocardial disease, arrhythmias, conduction system disturbances, pericardial abnormalities and right heart failure, which develops as a complication of pulmonary arterial hypertension and sig-

nificantly influences the disease progression. Pulmonary arterial hypertension is a severe and progressive disease with significant morbidity and mortality, being more often diagnosed. Diagnostic methods in evaluation of heart involvement as well as pulmonary arterial hypertension are presented. Today's treatment modalities are discussed.

Keywords

systemic sclerosis, heart disease, pulmonary artery hypertension

Uvod

Oštećenje srca često je očitovanje bolesti u sistemskoj sklerozu (SSc), ima veliko prognostičko značenje te se u većine bolesnika prikladnim dijagnostičkim postupcima dokaže zahvaćenost srca (1,2,3). Prema retrospektivnoj studiji Vlachoyiannopoulou (4) učestalost srčane bolesti je između 7% u lokaliziranoj SSc i 21% u difuznoj SSc, a smrtnost je procijenjena na 2% godišnje. U skupini od 1095 bolesnika sa SSc, praćenoj od 1959 do 1988 godine procijenjena ukupna smrtnost zbog bolesti srca iznosila je 33% (5). Plućna arterijska hipertenzija (PAH) također negativno utječe na prognozu bolesnika sa SSc. Trogodišnje preživljavanje bolesnika ko-

ji su imali srednji plućni arterijski tlak između 40 i 50 mmHg iznosilo je od 28 do 48% u studijama Condliffa i Fishera U seriji od 366 mađarskih bolesnika 65% smrti pripisane su kardiopulmonalnim komplikacijama SSc. Slični podaci objavljeni su i u drugim studijama (6,7). Perera je sa suradnicima pokazao da bolesnici s lokaliziranim ili difuznom SSc, koji imaju protutijela antitopoizomeraza I i brzom ili intermedijarnom progresijom razvoja zadebljanja kože, imaju povećani rizik za rani razvoj pojave zahvaćanja srca povezanog sa SSc. Bolesnici klasificirani kao "podskupina s brzim razvojem zadebljanja kože" u 41% slučajeva imali su oštećenje

prof.dr.sc. Nada Čikeš

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

srca; u 75% tih bolesnika zahvaćanje srca pokazalo se unutar 3 godine od pojave zadebljanja kože (8).

Kliničko epidemiološki podaci ovise o metodama koje su primijenjene za postavljanje dijagnoze SSc. U nekim se studijama podaci o zahvaćenosti srca temelje na obdukcijским nalazima. Danas se za oštećenja srca u asimptomatskih bolesnika najčešće primjenjuje ehokardiografija. U studiji od 54 bolesnika sa SSc ehokardiografski je utvrđeno da 69% bolesnika postoji zahvaćenost srca (9), a najčešći su bili povišeni sistolički tlak u desnoj klijetki, perikardni izljev, povećana dimenzija desne klijetke i povećanje lijeve pretklijetke. Uz strukturne poremećaje, u bolesnika sa SSc se 24-satnim praćenjem EKG-a otkrivaju aritmije i poremećaji provodnog sustava, premda bolesnici ne moraju imati simptome (10).

Oštećenje srca najčešće je posljedica općih patogenetskih mehanizama tipičnih za SSc: mikrovaskularnih promjena i povećanog stvaranja kolagena, što dovodi do ishemijskih, fibroznih i upalnih lezija koje mogu zahvatiti perikard, miokard i provodni sustav. Osnovna patološka značajka sklerodermičke bolesti srca je tako zvana mrljasta ("patchy") fibroza s karakterističnom distribucijom u miokardu obje klijetke. Fibroza može zahvaćati subendokardni sloj i često se nađe zajedno s hipertrofijom srca. Sve više se spoznaje da je upala u sklerodermičnom srcu

Primarno oštećenje miokarda

Reducirana kontraktilnost miokarda je specifično obilježje primarnog zahvaćanja miokarda koji uglavnom nastaje uslijed miokardne fibroze.

Sistolička i dijastolička disfunkcija lijeve klijetke posljedica su fibroze miokarda, a možda i miokarditisa. Sistolička disfunkcija lijeve klijetke je čest nalaz, no ovisno o težini disfunkcije, uvijek se klinički ne očituje. U studiji Follansbeea (12) samo je 15% bolesnika imalo poremećenu ejijsku frakciju lijeve klijetke u mirovanju, dok je 46% imalo smanjenu ejijsku frakciju u naporu. U novije vrijeme više se govori i o dijastoličkoj disfunkciji u SSc, odnosno o poremećenoj dijastoličkoj relaksaciji lijeve klijetke. Nakajima je sa suradnicima primjenom SPECT-a utvrdio dijastoličku disfunkciju u više od polovice bolesnika sa SSc, čak i u odsutnosti miokardne ishemije, a bila je u korelaciji s težinom kožne bolesti (13). Takav nalaz opisan je i

Zatajivanje desnog srca

Zatajivanje desnog srca najčešće je posljedica plućne arterijske hipertenzije koja je česta manifestacija SSc i loš prognostički pokazatelj, s povećanim rizikom za smrtni ishod. Smanjeni srčani indeks i poveća-

Koronarne arterije i perfuzija miokarda

U bolesnika sa SSc i koronarnom bolesti, značajno je veća vjerojatnost koronarnog spazma nego u općoj

češća nego se to ranije mislilo te razvoj fibroze može također biti posljedica kronične upale (2,10,11).

Simptomi srčane bolesti mogu dominirati kliničkom slikom, a mogu se preklapati sa simptomima plućne bolesti: plućnom fibrozom i/ili PAH te simptomima drugih srčanih bolesti koje su najčešće posljedica ateroskleroze ili hipertenzije. Katkada ih je teško razlikovati od drugih očitovanja povezanih sa SSc - ezofagijske disfunkcije, miozitisa ili poremećaja prsnog koša. Poznavanjem sklerodermičnog oštećenja srca i ispravno provedenim dijagnostičkim postupkom valja izbjeći netočno postavljanje dijagnoze ili potpuni previd srčane bolesti (1,3).

Klinička slika bolesti srca u SSc može se različito očitovati. U bolesnika sa zatajivanjem lijevog srca, plućnom kongestijom i povišenim tlakom punjenja lijevog srca najčešće su tegobe zaduha pri naporu, epizode noćne dispneje i/ili ortopneja; može progredirati u kronično stanje s ascitesom i edemima nogu. Bolesnici s PAH i posljedičnim zatajivanjem desnog srca mogu imati progresivnu zaduhu, edeme nogu i kongestivnu hepatomegaliju. U bolesnika s teškom PAH može se pojaviti sinkopa ili nagla srčana smrt uslijed aritmije ili akutnog zatajivanja desne klijetke. Ishemija miokarda očituje se bolom u prekordiju te dispnejom. Bolesnici s aritmijom mogu ili ne moraju zamijetiti poremećaj ritma (1,2,3,10).

ktivnim Dopplerom (Dopplerom miokarda) (14). Budući da kronično povećanje dijastoličkog tlaka lijeve klijetke povećava plućni kapilarni tlak (*wedge pressure*) i tlak u plućnoj arteriji, u bolesnika sa suspektnom dijastoličkom disfunkcijom valja razmotriti potrebu kateeterizacije desnog srca uz opterećenje. U uznapredovaloj bolesti pojavljuje se jasno kongestivno zatajivanje srca (10).

Bolesnicima sa SSc koji imaju normalnu veličinu lijeve klijetke, funkcija lijeve klijetke može se poboljšati povećanjem doze imunosupresijskog lijeka uz uvođenje prikladnih lijekova za zatajivanje srca (ACE-inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori beta-adrenergičkih receptora itd.). Također, bolesnicima sa smanjenom ejijskom frakcijom i normalnim nalazom koronarnih arterija može se poboljšati stanje povećanjem doze imunosupresijskih lijekova (10).

ni srednji tlak u desnom atriju (mRAP) povezani su s lošim preživljavanjem. Vrlo visoke vrijednosti srednjeg plućnog arterijskog tlaka (mPAP) također utječu na preživljavanje (10).

populaciji. Pretpostavlja se da se koronarno oštećenje u SSc odvija u malim arterijskim segmentima.

Govori se i o miokardnom Raynaudovu fenomenu u SSc; za razliku od perifernog Raynaudova fenomena koji obuhvaća signifikantno anatomske suženje

nje krvnih žila, suženje lumena u malim žilama srca rijetko je u bolesnika sa SSc i miokardnom ishemijskom (10,15).

Bolest perikarda

Perikardna lezija s kliničkim manifestacijama opisuje se u 5 do 16% bolesnika, dok su podaci s obdukcija umrlih od SSc vrlo različiti: od 33 do 72% obduciranih. Asimptomatski perikardni izljev relativno je čest, a često je povezan s PAH. Opisuje se i veliki izljevi koji uzrokuju

tamponadu. Na obdukcijama bolesnika umrlih od SSc opisuju se fibrozni perikarditis, fibrinozni perikarditis, perikardne adhezije i perikardni izljev (slika 1). Ako je upalni proces podloga perikardnog izljeva, izljev se može znatno smanjiti uz imunosupresijsko liječenje (10).

Oštećenje provodnog sustava

Smetnje provođenja i aritmije često se vide u bolesnika sa SSc, a mogu biti rezultat fibroze ili ishemijske provodnog sustava. U bolesnika sa SSc može se naći povećani broj ventrikulskih ekstrasistola te epizode ventrikulske tahikardije (16). Opisuje se češće povećanje kasnih ventrikulskih potencijala (LVPs): 46% bolesnika sa SSc u odnosu na 8% kontrolnih osoba (17).

Srčano oštećenje u bolesnika sa SSc s kardiomiopatijom i ventrikulskim aritmijama povećava vjerojatnost nagle smrti. U tih je bolesnika potrebno provesti elektrofiziološke studije, a u slučaju inducibilne ventrikulske tahikardije ili smanjene ejectiveske frakcije lijeve klijetke preporuča se ugradnja implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD) (10).

Bolest srčanih zalistaka

U ranijim prikazima obdukcijskih nalaza opisivana su čvorasta zadebljanja mitralnog zaliska, skraćena korda tendineja, rijetko vegetacije. Ehokardiografskim pregledom opisuju se nodularna zadebljanja mitralnih i aortnih kuspisa s regurgitacijom te prolaps mitralnog zaliska (18).

skim pregledom opisuju se nodularna zadebljanja mitralnih i aortnih kuspisa s regurgitacijom te prolaps mitralnog zaliska (18).

Dijagnostički postupak

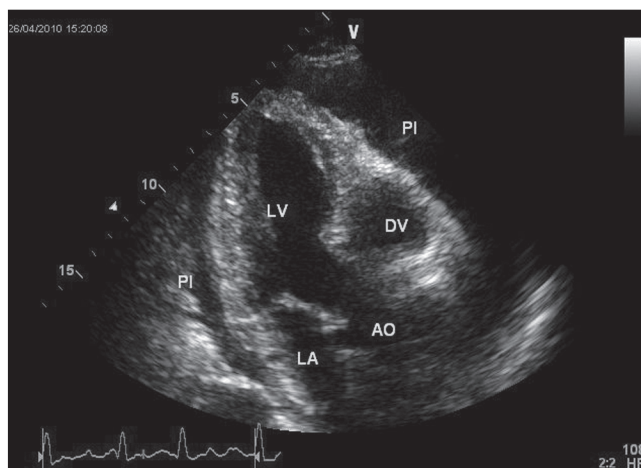
Temelj dijagnostičkog postupka je dobra procjena simptoma kao što su zaduha i umor, koji su najčešće povezani s oštećenjem srca i/ili pluća u bolesnika sa SSc. Težina zaduhe procjenjuje se prema preporukama New York Heart Association. Nakon temeljitog kliničkog pregleda prva laboratorijska obrada uključuje EKG, radiogram toraksa i dvodimenzijanski ehokardiogram s doplerom. Šest-minutni test hoda ili ergometrija omogućuju kvantitativnu procjenu tolerancije napora i

srčanog rada. U daljnjoj obradi odabranih bolesnika dolaze u obzir 24-satno snimanje elektrokardiograma, nuklearna miokardna perfuzijska scintigrafija, stres ehokardiografija, magnetska rezonancija u procjeni funkcije miokarda te kateterizacija (lijeve i) desne klijetke kao i kateterizacija desnog srca u procjeni minutnog volumena, vaskularnih otpora, tlakova desnog srca i plućne arterije te njihovog odgovora na akutnu primjenu vazodilatatora (1,3,9,13,16,18-20).

Plućna arterijska hipertenzija

PAH se obično definira kao trajno povećanje srednjeg plućnog arterijskog tlaka iznad 25 mmHg u mirovanju ili iznad 30 mmHg u naporu. Plućni kapilarni tlak (PWP) pri tome iznosi 15 mmHg ili manje. Blagom PAH smatra se stanje u kojem je vrijednost plućnog arterijskog tlaka od 25 do 40 mmHg, umjerenom uz tlak od 41 do 55 mmHg, dok se teškim stanjem definira PAH uz vrijednosti plućnog arterijskog tlaka iznad 55 mmHg. Premda se podaci objavljenih studija razlikuju, PAH se nalazi u približno 16% bolesnika sa SSc a jednako se često opisuje u bolesnika s difuznim i lokaliziranim kožnim oblikom skleroderme (6,7,21,22,23). Za razliku od ranijih stajališta, francuska studijska skupina za PAH-SSc opisala je ranu pojavu PAH u približno polovici opserviranih bolesnika, jednako u bolesnika s difuznom i ograničenom SSc (24). Nisu prepoznati predisponirajući faktori za razvoj PAH u bolesnika sa

Slika 1. Srednje veliki perikardni izljev (PI) oko lijeve klijetke (LV), apeksa i desne klijetke (DV)
Figure 1. Medium size pericardial effusion (PI) around left ventricle (LV), apex and right ventricle (DV)



SSc, premda se izvještava o povezanosti HLA DRw52 i DRw6 alela s povećanim rizikom za razvoj PAH u skupini bolesnika (25).

U patogenezi plućne vaskularne bolesti u SSc kritičan rani događaj je oštećenje endotelnih stanica, koje uzrokuje endotelnu disfunkciju u malim plućnim arteriolama, što pak potiče slijed odgovora s poremećenim stvaranjem vazoaktivnih medijatora, vaskularnim remodeliranjem, stvaranjem tromba *in situ* s progresivnim suženjem lumena krvne žile. Dolazi do vazokonstrikcije koju posreduje tromboksan uz djelovanje drugih medijatora, posebice neurohormona endotelina-1(ET) čija je razina povećana u krvi i bronhoalveolarnom lavatu bolesnika sa SSc. ET posreduje različite promjene ključne u patogenezi PAH - na stanicama glatkih mišića, endotel-

nim stanicama, fibroblastima, djeluje na matriks-metaloproteinazu 1 porast upalnih citokina (23,26,27). Razvija se povećanje plućnog vaskularnog otpora, trajna PAH i volumno opterećenje desne klijetke. Nakon prvotne hipertrofije desne klijetke postupno se razvija zatajivanje desnog srca. Bolesnici sa SSc mogu imati i sekundarnu PAH uslijed plućne fibroze koja uzrokuje kompresiju i obliteraciju arteriola. PAH se klasificira prema kriterijima New York Heart Association (NYHA) za zatajivanje srca, koji su zatim modificirani prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) za PAH. Klasifikacija predviđa stupnjeve težine PAH prema funkcijskom statusu bolesnika, što omogućuje procjenu specifičnog liječenja i predviđanje prognoze (6,7,23,28).

Bolesnici s uznapredovalom PAH tuže se na zaduho pri naporu, bol u prekordiju, mogu zamijetiti srčane aritmije. Tijek bolesti je progresivan te se razvija zatajivanje desnog srca. PAH ima značajan utjecaj na preživljavanje bolesnika sa SSc. Približno 98% bolesnika sa SSc koji nemaju PAH živi su 2 godine nakon postavljanja dijagnoze. U bolesnika s PAH-SSc preživljavanje je znatno skraćeno, pa je opisano da 2 godine preživi manje od 40% bolesnika (29). U studiji MacGregora i sur. prikazano je da je 20% bolesnika s plućnim arterijskim tlakom većim od 30 mm Hg umrlo unutar 20 mjeseci (30). Budući da je bolest u početku često asimptomatska, potrebno je provesti obradu bolesnika i prije pojave simptoma bolesti.

Dijagnostički postupak.

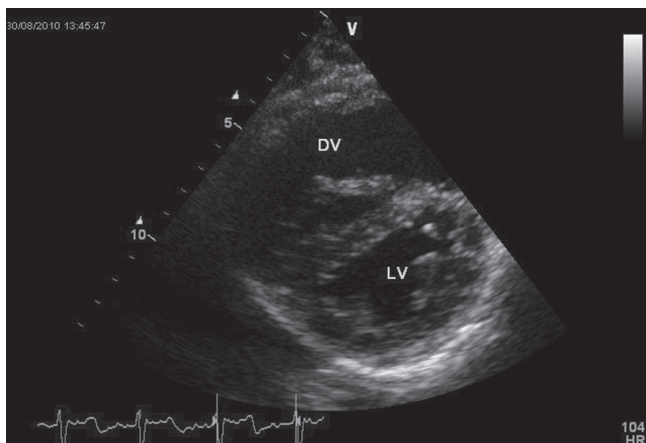
U razvijenoj slici PAH elektrokardiogram pokazuje sliku hipertrofije desne klijetke s devijacijom osi u desno i sekundarnim promjenama T-vala. Testovima plućne funkcije dokazuje se karakterističan blagi gubitak plućnih volumena sa značajnim smanjenjem kapaciteta difuzije ugljičnog monoksida (DLCO). Korisna neinvazivna metoda procjene težine stanja jest 6-minutni test hoda. Dvodimenzijaska ehokardiografija s doplerom je specifična i osjetljiva metoda za dokaz uznapredovale PAH i isključenje bolesti zalistaka ili miokarda (slika 2 i 3). Zlatni standard predstavlja kateterizacija desnog srca, jer omogućuje mjerenje tlakova u desnom atriju i plućnoj arteriji te procjenu minutnog volumena, a može isključiti disfunkciju lijeve klijetke. Kateterizacija desnog srca također može poslužiti za procjenu napredovanja bolesti i terapijskog odgovora. Pozitivnim odgovorom smatra se akutna redukcija plućnog vaskularnog otpora (veća od 20%) nakon primjene vazodilatatora, a bolesnici s takvim odgovorom imaju bolju prognozu, ako se trajno liječe visokim dozama lijekova koji blokiraju kalcijске kanale (23,31,32).

Liječenje

Bolesnici trebaju biti upoznati s općim mjerama koje im mogu olakšati stanje. Cilj liječenja je povećanje tolerancije napora, poboljšanje kvalitete života i produženje života. Glukokortikoidi i imunosupresivi nisu

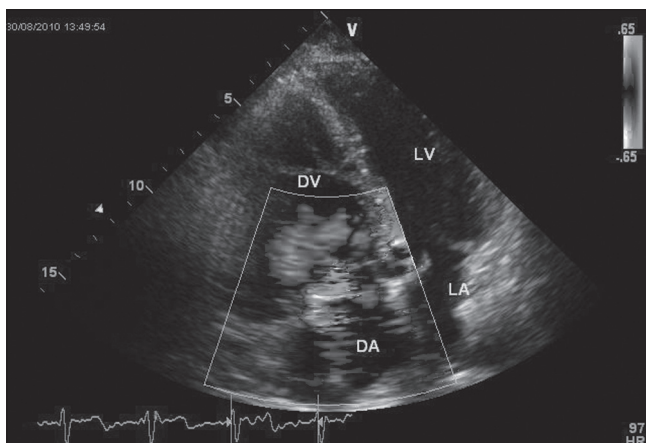
Slika 2. U bolesnice s PAH postoji volumsko tlačno opterećenje desne klijetke (DV) čija je dimenzija povećana, a i.v. septum je potisnut prema lijevoj klijetki (LV) te pokazuje paradokšno gibanje

Figure 2. In a patient with PAH there is a volume-pressure overload of right ventricle (DV) with enlarged dimension; i.v. septum is pushed towards left ventricle (LV) showing the paradoxical movement



Slika 3. U bolesnice s izraženom PAH povećane su šupljine desne klijetke (DV) i desne pretklijetke (DA) uz trikuspidnu insuficijenciju srednje teškog stupnja

Figure 3. In a patient with pronounced PAH right ventricular (DV) and right atrial (DA) cavities are enlarged with medium grade tricuspid regurgitation



se pokazali uspješnim u liječenju PAH u bolesnika sa SSc. Konvencionalno liječenje obuhvaća primjenu kisika, antikoagulansa, diuretike, inotropne lijekove i blokatore kalcijevih kanala. Vazodilatacija blokatorima kalcijevih kanala postiže smanjenje plućnog vaskularnog otpora i povećanje udarnog volumena u određenih bolesnika koji se identificiraju povoljnim terapijskim odgovorom pri kateterizaciji desnog srca. Vazodilatatori, međutim, mogu uzrokovati retenciju soli i vode uz edeme te kompromitirati funkciju lijeve klijetke. Suvremeniji oblici liječenja obuhvaćaju prostanoidne, nitrični oksid, inhibitore fosfodiesteraze tip-5 (PDE-5) i antagoniste endotelinskih receptora (6,23,28)

Epoprostenol, sintetički prostaciklin s vazodilatacijskim, antitrombotičkim i inotropnim učinkom može dovesti do hemodinamskog poboljšanja i produženja života u bolesnika s primarnom PAH i bolesnika sa SSc i PAH. U skupini od 203 bolesnika s PAH u sklopu bolesti vezivnog tkiva, u NYHA funkcijskom stupnju III i IV, hemodinamski parametri i 6-minutni test hoda poboljšali su se nakon 12 tjedana liječenja iloprostom, prostaciklinskim analogom iz skupine prostanoida (33).

U skupini inhibitora fosfodiesteraze tip-5 najveća

su iskustva s primjenom sildenafil: u kliničkom pokusu bolesnici s PAH i SSc imali su značajno poboljšanje 6-minutnog testa hoda (34). Brueckner i suradnici pratili su stanje digitalnih ulcera u 19 bolesnika i ustanovili povoljan učinak lijeka na oporavak ulcera te poboljšanje Raynaudova fenomena i pridruženih simptoma (35). Tadalafil je u bolesnika s PAH pokazao poboljšanje kapaciteta za fizički napor i smanjenje kliničkog pogoršanja (36).

Među antagonistima receptora ET najviše je istraživani bosentan. Pokazalo se da bosentan prevenira pogoršanje 6-minutnog testa hoda, znatno poboljšava simptome, reducira kliničko pogoršanje nakon 24 tjedna (37). Dobro se podnosi te se smatra da je poželjan za primjenu kao lijek prvog reda u bolesnika s PAH III. stupnja NYHA ili lijek drugog reda u bolesnika s PAH IV stupnja. Bosentan može biti koristan i u prevenciji digitalnih ulkusa (38) povećava miokardnu perfuziju i funkciju u bolesnika sa SSc (39). Prvi je od lijekova koji je FDA odobrila za liječenje SSc.

Neki bolesnici s progresivnom PAH mogu biti kandidati za kombiniranu transplantaciju pluća i srca ili transplantaciju pluća. Objavljeni rezultati pokazuju hemodinamski oporavak, a nisu opisani recidivi PAH (40).

Literatura

1. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus* 2005;14:702-7.
2. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii45-8.
3. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:46-52.
4. Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakas I, Spyropoulou-Vlachou M, Stavropoulos-Giokas C, Moutsopoulos HM. Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1*1104 allele. *Ann Rheum Dis* 2000;59:359-67.
5. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA. Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993;125:194-203.
6. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ. i sur. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151-7.
7. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC. i sur. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043-50.
8. Perera A, Fertig N, Lucas M. i sur. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum anti-body levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum* 2007;56:2740-6.
9. Smith J, Clements P, Levisman J. i sur. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979;66:28.
10. Champion HC. The Heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:181-8.
11. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI. i sur. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990;17:65.
12. Follansbee W, Zerbe T, Medsger TJ. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993;125:194-6.
13. Nakajima K, Taki J, Kawano M. i sur. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med* 2001;42:183.
14. Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas-Pelc A. i sur. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002;12:257.
15. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:137.
16. Morelli S, Sgreccia A, Ferrante L. i sur. Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). *Int J Cardiol* 1996;57:151.

17. Paradiso M, Di Franco M, Musca A. i sur. Ventricular late potentials in systemic sclerosis: relationship with skin involvement. *J Rheumatol* 2002;29:1388.
18. Smith J, Clements P, Levisman J. i sur. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979;66:28.
19. Montisci R, Vacca A, Garau P. i sur. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:890-3.
20. Ferri C, Di Bello V, Martini A. i sur. Heart involvement in systemic sclerosis: an ultrasonic tissue characterisation study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:296-302.
21. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D. i sur. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983;75:65-74.
22. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L. i sur. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-65.
23. Varga J. Editorial Review: Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: Bete Noire No More? *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:666-70.
24. Hachulla E, Launay D, Mouthon L. i sur. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009;136:1211-9.
25. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD. et al. HLA alleles in systemic sclerosis: association with pulmonary hypertension and outcome. *Br J Rheumatol* 1992;31:609-13.
26. Reichenberger F, Schauer J, Kellner K. et al.: Different expression of endothelin in the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary diseases. *Lung* 2001;179:163-74.
27. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR. et al.: Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol* 1997;151: 831-41.
28. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii25-31.
29. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:989-93.
30. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C. i sur. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001;40:453-9.
31. Sanchez-Roman J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O. i sur. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology* 2008;47:33-5.
32. De Groote P, Gressin V, Hachulla E. i sur. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:31-6.
33. Olschewski H, Simonneau G, Galie N. i sur. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.
34. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A. i sur. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
35. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T. i sur. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1475-8.
36. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension *Circulation* 2009;119:2894-2903.
37. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ. i sur. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
38. Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:189-208.
39. Allanore Y, Meune C, Vignaux O. i sur. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and tissue doppler echocardiography study. *J Rheumatol* 2006;33:2464-9.
40. Rosas V, Conte JV, Yang SC. i sur. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* 2000; 5:38-43.