

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci



**VÝZNAM ECHOKARDIOGRAFIE V PREDIKCI ORGÁNOVÉHO
POSTIŽENÍ A PROGNÓZY U PACIENTŮ SE SYSTÉMOVOU
SKLERODERMÍÍ A PŘÍBUZNÝMI JEDNOTKAMI**

VÝZNAM ECHOKARDIOGRAFIE V PREDIKCI ORGÁNOVÉHO
POSTIŽENÍ A PROGNÓZY U PACIENTŮ SE SYSTÉMOVOU
SKLERODERMÍÍ A PŘÍBUZNÝMI JEDNOTKAMI

MUDr. Jiří Vymětal

III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická

Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc

Poděkování:

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Pavlu Horákovi, CSc za vedení po celou dobu mého postgraduálního studia a doc. MUDr. Martinu Hutyrovi, PhD, který v roli školitele - specialisty stál u zrodu mé vědecké práce, oba byli nedocenitelnými zdroji inspirace a zejména věcných připomínek. Současně děkuji všem lékařům revmatologické skupiny naší kliniky za spolupráci při objednávání nemocných k echokardiografickému vyšetření. Děkuji Mgr. Kateřině Langové za statistické zpracování výsledků mé práce a panu Michalu Slánskému za technickou podporu při tvorbě prezentací. Zároveň děkuji současnému i předchozímu vedení III. interní kliniky, jmenovitě prof. MUDr. Zdražilovi, CSc. a prof. MUDr. Ščudlovi, CSc., za vytvoření pracovních podmínek na přípravu a realizaci této práce.

P r o h l á š e n í

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl veškerou použitou literaturu a informační zdroje.

Obsah

Seznam zkratk	8
1. Teoretický úvod	12
1.1 Život ohrožující manifestace systémových chorob pojiva	12
1.2. Systémová sklerodermie a riziko orgánových manifestací	14
1.2.1 Diagnostika systémové sklerodermie	19
1.2.2 Léčba systémové sklerodermie	21
1.3 Plicní arteriální hypertenze u systémové sklerodermie	22
1.3.1 Patogeneze	23
1.3.2 Epidemiologie, klinické manifestace, prognóza	24
1.3.3 Možnosti časně detekce	26
2. Cíle práce	41
3. Soubor a metodika	42
3.1 Soubor nemocných	42
3.2 Echokardiografie	42
3.2.1 Odhad systolického tlaku v plicnici	42
3.2.2 Měřené parametry	43
3.2.3 Speckle tracking	43
3.3 Laboratorní vyšetření	43
3.4 Spirometrie, difuze	44
3.5 Statistické metody	44
4. Výsledky	45
4.1 Odhad PASP na základě Dopplerovké echokardiografie	45
4.2 Speckle tracking echokardiografie	47
4.3 NT-proBNP a troponin, distribuce hodnot	49
4.4 Protilátkový profil nemocných	52
4.5 Difúzní kapacita plic a ventilační parametry	53

4.6	Perikardiální změny u nemocných se systémovou sklerodermií.....	55
4.7	Systolická funkce levé komory.....	55
4.8	Diastolická funkce levé komory	55
4.9	Cut-off hodnoty hlavních parametrů	56
4.10	Srovnání difúzní a limitované formy sklerodermie a smíšeného onemocnění pojiva ..	57
5.	Diskuze.....	58
6.	Závěry.....	61
6.1	Závěry pro praxi	62
7.	Seznam tabulek	63
8.	Seznam grafů	64
9.	Literatura.....	65

Seznam zkratek

- 6MWT - test šestiminutové chůze (6 minutes walking test)
- 2D - dvojrozměrný
- 3D - trojrozměrný
- ACA - anticentromerové protilátky
- ACE - angiotenzin konvertující enzym
- ACEA - protilátky proti endoteliálním buňkám (antiendothelial cell antibodies)
- ACEI - inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
- ANA - antinukleární protilátky (antinuclear antibodies)
- ACR - American Colleague of Rheumatology
- APS - antifosfolipidová syndrom
- BNP - natriuretický peptid typu B (brain natriuretic peptide)
- CCB - blokátory kalciových kanálů (calcium channel blockers)
- cGMP - cyklický guanosin monofosfát
- CI - srdeční index (cardiac index)
- CMR - kardiovaskulární magnetická rezonance (cardiovascular magnetic resonance)
- CNS - centrální nervová soustava
- CO - oxid uhelnatý
- CREST - Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly and Teleangiectasia
- CRP - C - reaktivní protein
- DDŽ - dolní dutá žíla
- DLCO - difúzní kapacita plic pro CO (Diffuse Lung Capacity for Carbon monoxide)
- DM/PM - dermatomyositida/polymyositida

ECLIA - elektrochemiluminiscenční analýza

EKG - elektrokardiogram

EF LK - ejekční frakce levé komory

ESC - European Society of Cardiology

E_{Tri}-TDI - vlna E v tkáňovém Doppleru trikuspidálního anulu

EULAR - European League Against Rheumatism

FAC - frakční změna pravé komory (Fractional Area Change)

FVC - usilovná vitální kapacita (Forced Vital Capacity)

GAVE - cévní ektázie antra žaludku (GAVE, Gastric Antral Vascular Ectasia)

GERD - refluxní choroba jícnu (GastroEsophageal Reflux Disease)

HFpEF - srdeční selhání se zachovalou funkcí levé komory (Heart Failure with preserved Ejection Fraction)

HRCT - počítačová tomografie s vysokým rozlišením (High Resolution Computed Tomography)

HS-cTnT- high sensitivity cardiac troponin T

HUS - hemolyticko-uremický syndrom

IPO - intersticiální plicní onemocnění (ILD - Interstitial Lung Disease)

KCO - transfer koeficient

MCTD - smíšené onemocnění pojiva (Mixed Connective Tissue Disease)

NPR-C - natriuretic peptide clearance receptor

NT-proBNP - N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide

NYHA - New York Heart Association

PADP - diastolický tlak v plicnici (Pulmonary Artery Diastolic Pressure)

PAH - plicní arteriální hypertenze

PAMP - střední tlak v plicnici (Pulmonary Artery Mean Pressure)

PASP - systolický tlak v plicnici (Pulmonary Artery Systolic Pressure)

PCWP - tlak v zaklínění (Pulmonary Capillary Wedge Pressure)

PDE-5 - fosfodiesteráza 5

PG_{max} - maximální trakový gradient

PG_{enddiast} - enddiastolická tlakový gradient

PH - plicní hypertenze

PLAX - Parasternal Long Axis

PuR - pulmonální regurgitace

RAA - plocha pravé síně (Right Atrium Area)

RAP - tlak v pravé síni (Right Atrium Pressure)

RF - revmatoidní faktor

RHC - pravostranná katetrizace (Right Heart Catheterization)

RNAP - autoprotilátky proti RNA polymeráze III

RVDA - plocha pravé komory v systole (Right Ventricle Diastolic Area)

RVSA - plocha pravé komory v diastole (Right Ventricle Systolic Area)

RVLS - longitudinální strain pravé komory (Right Ventricle Longitudinal Strain)

RV-GLS - globální longitudinální strain pravé komory

SSc - systémová sklerodermie

SSc-PAH- plicní hypertenze spojená se systémovou sklerodermií

STE - speckle tracking echocardiografie

S_{Tri}-TDI - vlna S v tkáňovém Doppleru trikuspidálního anulu

TAPSE - Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

TDI - tkáňový doppler (Tissue Doppler Imaging)

TNF - tumor nekrotizující faktor

TPG - transpulmonální gradient

- TLCO - difúzní kapacita plic (Transfer factor of the Lung for Carbon monoxide)
- TRV_{max} - maximální rychlost trysky trikuspidální regurgitace
- TTP - trombotická trombocytopenická purpura
- VA - alveolární objem
- WHO - Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
- WU - Woodova jednotka (Wood's Unit)
- VTI_{RVOT} - časově rychlostní integrál z výtokového traktu pravé komory

1. Teoretický úvod

1.1 Život ohrožující manifestace systémových chorob pojiva

Řada revmatologických onemocnění se může bezprostředně na svém počátku manifestovat, nebo v průběhu onemocnění komplikovat život ohrožujícím stavem, či komplikacemi výrazně ovlivňujícími další osud nemocného. Spektrum příznaků je velmi různorodé podle typu onemocnění a charakteru postižení konkrétního orgánu, což odpovídá povaze systémových chorob. Mezi systémová onemocnění pojiva s možnými vážnými orgánovými komplikacemi patří systémový lupus erythematoses, antifosfolipidový syndrom, sklerodermie, dermatomyositida/polymyositida a skupina vaskulitid, které jsou doménou revmatologie. Tito nemocní jsou často přijímáni na jednotky intenzivní péče, což klade důraz a na znalosti diferenciální diagnostiky revmatických chorob jak u intenzivistů, tak u dalších specialistů (kardiologů, pneumologů, neurologů, nefrologů, hematologů) pracujících na jednotkách intenzivní péče a současně na mezioborovou spolupráci.

Příkladem vážných orgánových komplikací jsou postižení chlopní (1), myokardu a perikardu (2), akutní lupusová pneumonitida (3), plicní hemorhagie (4) a akutní reverzibilní hypoxemie (5, 6), postižení CNS včetně akutní cévní mozkové příhody a křečových stavů (7), akutní lupusová glomerulonefritida či intersticiální nefritida (8, 9) v případě systémového lupus erythematoses, nebo tzv. katastrofická forma v případě antifosfolipidového syndromu (10). U systémové sklerózy se může vyvinout plicní arteriální hypertenze, intersticiální plicní postižení či dnes vzácnější renální krize, provázena hypertenzní krizí a akutním selháním ledvin. Dermatomyositida a polymyositida (DM/PM) mohou být komplikovány respiračním selháním v rámci postižení dýchacího svalstva nebo v důsledku difúzní fibrotizující alveolitidy s přechodem do plicní fibrózy, pacienti s DM/PM jsou současně ohroženi fatální aspirační pneumonií (11). Ohrožující plicní manifestace jsou časté i u skupiny vaskulitid, zejména granulomatózy s polyangiitidou, eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (syndrom Churg-Straussové) (12), mikroskopické polyangiitidy (13) a v rámci pulmorenálního (Goodpasturova) syndromu (14). Tyto a další akutní stavy doprovázející jednotlivé revmatologické choroby jsou přehledně shrnuty (Tab. 1).

Tab. 1. Akutní a potenciálně život ohrožující manifestace revmatických chorob

Sklerodermie a smíšené onemocnění pojiva	<p>plicní arteriální hypertenze a pravostranné srdeční selhání</p> <p>intersticiální plicní postižení</p> <p>renální krize</p> <p>digitální ischemie</p>
Revmatoidní artritida	<p>atlanto-axiální dislokace</p> <p>scleromalacia perforans</p> <p>revmatoidní vaskulitida</p>
Systémový lupus erythematoses	<p>křeče, psychóza, encefalopatie</p> <p>cévní mozková příhoda</p> <p>perikarditida, myokarditida, endokarditida</p> <p>pneumonitida, ARDS</p> <p>plicní hemoragie</p> <p>akutní glomerulonefritida</p> <p>hypertenzní krize</p> <p>akutní pankreatida</p> <p>polyserositida</p> <p>infekce/sepse</p>
Antifosfolipidový syndrom	<p>akutní cévní mozková příhoda</p> <p>akutní infarkt myokardu</p> <p>trombóza retinálních cév</p> <p>plicní embolie a infarkt</p> <p>ischemie placenty, spontánní abort</p> <p>katastrofický antifosfolipidový syndrom</p>
Sklerodermie a smíšené onemocnění pojiva	<p>plicní arteriální hypertenze a pravostranné srdeční selhání</p> <p>intersticiální plicní postižení</p> <p>renální krize</p> <p>digitální ischemie</p>
Dermatomyozitida	<p>akutní plicní postižení, respirační selhání</p> <p>perforace střev</p> <p>krikofaryngeální dislokace</p>
Vaskulitidy	<p>pulmorenální syndrom</p> <p>rychle progredující glomerulonefritida, akutní selhání ledvin</p> <p>akutní plicní postižení, respirační selhání</p> <p>pankreatitida</p> <p>encefalopatie</p> <p>arteriální či venózní okluze</p> <p>nekróza tkáně</p>
Infekční projevy či parainfekční projevy	<p>reaktivní artritida, septická artritida</p> <p>septická spondylodiscitida,</p> <p>pyogenní myozitida</p>

1.2. Systémová sklerodermie a riziko orgánových manifestací

Sklerodermie (systémová skleróza) je chronické onemocnění pojivové tkáně postihující kůži, pohybový aparát i vnitřní orgány; onemocnění je charakterizováno nadprodukcí kolagenu v pojivové tkáni, fibrotizující sklerotizací periferních a viscerálních cév, změnami mikrovaskularizace a poruchou buněčné i humorální imunity. Postižení srdce, plic, gastrointestinálního traktu a ledvin závisí na formě a stadiu onemocnění. K charakteristickým příznakům sklerodermie patří Raynaudův fenomén společně s trofickými změnami a tuhnutím kůže. Sklerodermie se vyskytuje v několika formách: CREST syndrom, známý jako varianta limitované kožní formy sklerodermie, je multisystémové onemocnění s kožními příznaky limitovanými na kůži obličeje, rukou a nohou, bývají postiženy i vnitřní orgány; akronym CREST vyjadřuje pět hlavních rysů onemocnění (Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly and Teleangiectasia). Difúzní kožní forma sklerodermie postihuje nejen kůži, ale i vnitřní orgány, jako např. ledviny, srdce, plíce a gastrointestinální trakt. Existuje i forma "sine scleroderma" bez zjevného postižení kůže. Přehled jednotlivých forem sklerodermie je zobrazen v tabulce (Tab.2).

Tab.2 Formy systémové sklerodermie (upraveno dle Masiho a spol.) (15)

I Difúzní sklerodermie	Ztluštění kůže obličeje, trupu a proximálních i distálních částí končetin
II Limitovaná sklerodermie	Ztluštění kůže omezené na místa distálně od loktů a kolen, ale postihující i obličej a krk. Zvláštní forma CREST syndrom (Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly and Teleangiectasia)
III Systémová sklerodermie sine scleroderma	Bez klinicky zjevného postižení kůže, ale s charakteristickým postižením vnitřních orgánů a přítomností autoprotilátek
IV Překryvný syndrom	Splňuje kriteria systémové sklerodermie zároveň s kriterii systémového lupus erythematodes nebo revmatoidní artritidy, popř. dermato-/polymyositidy
IV Nediferencované onemocnění pojiva	Bez orgánových projevů; Raynaudův fenomén s klinickými a/nebo laboratorními známkami systémové sklerodermie. Patří sem anticentromerové protilátky, pozitivní kapilaroskopie nehtového lůžka, difúzní ztluštění prstů a ischemické kožní defekty

Postižení ledvin u sklerodermie

Porucha funkce ledvin je u sklerodermie častým nálezem, většinou ve formě renální insuficience mírného stupně s dobrou prognózou (16). Naproti tomu renální krize je akutní život ohrožující stav s incidencí 8-10% u pacientů s limitovanou formou SSc, resp. 10-20% u pacientů s difúzní formou choroby (17). Obvykle se rozvine v průběhu prvních pěti let od začátku onemocnění. Renální krize je důsledkem trombotické mikroangiopatie ledvin, obdobné jako u trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu (TTP/HUS) nebo antifosfolipidového syndromu (APS). Histologickým korelátem je proliferace a zesílení intimy arkuálních a interlobulárních arteriol a glomerulů vedoucí k zúžení až obliteraci cév se vznikem typického obrazu (onion-like) koncentrické hypertrofie arteriol (18). Prognóza renální krize je vážná, před zavedením inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) téměř všichni pacienti s těžkou renální insuficiencí umírali v průběhu 1 roku. Mezi základní klinické znaky renální krize patří náhlé selhání ledvin bez předchozích varovných příznaků a náhlý vznik středně těžké až těžké hypertenze, která může být provázena známkami emergentní hypertenzní krize (hypertenzní encefalopatie, popř. akutní cévní mozková příhoda, levostranné srdeční selhání až edém plicní). Rizikovými faktory pro rozvoj renální krize jsou rychle progredující difúzní sklerodermie, přítomnost protilátek proti RNA-polymeráze, použití vysokých dávek glukokortikoidů či cyklosporinu. Nově vzniklá proteinurie a/nebo hematurie bývají většinou mírné, oligoanurie až anurie a celkový obraz společně s charakteristickým nálezem při renální biopsii (19) představují pak plně rozvinutý obraz choroby.

Hlavním léčebným zásahem je účinná korekce krevního tlaku (v průběhu 72 hodin), která vede k úpravě renálních funkcí až u 70 % pacientů, což zlepšuje roční přežití na 80 %. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), které jsou jinak kontraindikovány u většiny případů jiných forem akutního selhání ledvin, se zdají naopak vhodné pro léčbu renální krize u systémové sklerózy. Ačkoliv nejširšími daty disponuje kaptopril použitý ve většině studií, enalapril, ramipril a quinalapril poskytují zřejmě podobnou ochranu. Terapie renální krize ACE inhibitory vede k výrazně lepšímu přežívání nemocných a zlepšení funkce ledvin rovněž u již dialyzovaných nemocných, umožňující v některých případech i přerušeni dialyzační léčby (20). Prognóza však stále zůstává nepříznivá a mortalita vysoká, zejména v důsledku pozdní diagnózy.

Intersticiální plicní onemocnění u sklerodermie

Patogeneze intersticiálního plicního postižení (IPO) pravděpodobně zahrnuje změny na úrovni více typů buněk, včetně epitelu, plicní fibroblasty a imunitní systém (21). Při rozvoji intersticiálního plicního onemocnění (IPO) u sklerodermie dochází k časnému poklesu plicních funkcí, zejména usilovné vitální kapacity (FVC, Forced Vital Capacity). Byl zjištěn pokles FVC až o 32% ročně během prvních dvou let (22). V případě pomalé progresy plicního postižení má onemocnění lepší prognózu než idiopatické intersticiální plicní procesy. Ve Scleroderma Lung Study nebyl prokázán signifikantní rozdíl ve frekvenci výskytu alveolitidy při HRCT vyšetření mezi limitovanou a difúzní formou sklerodermie (23). Nejčastějším radiografickým nálezem jsou opacity mléčného skla a plicní fibróza (24). Intersticiální změny probíhají nejdříve v subpleurálních oblastech dorzálních a bazálních částí plic; u nemocných, u kterých se rozvíjí střední a těžká restriktivní respirační porucha, postupují změny i do horních plicních polí. Nemocní s IPO a plicní arteriální mají při HRCT obraz těžší plicní fibrózy než nemocní bez plicní arteriální hypertenze (25). Prognóza IPO je nepříznivá, zvýšená mortalita na IPO u sklerodermie je pozorována zejména po 5.roce od začátku choroby. Pacienti se závažným plicním postižením, definovaným jako $FVC < 55\%$ a $DLCO < 40\%$ náležitých hodnot, mají zřetelně horší prognózu s mortalitou až 42 % během 10 let od začátku nemoci (26).

Diagnóza je založena na zhodnocení rentgenového snímku plic a spirometrie, včetně vyšetření difúzní kapacity, HRCT plic a bronchoalveolární laváže s cytologickou analýzou aspirátu, popř. také biopsie plicní tkáně.

V léčbě aktivní alveolitidy se v praxi uplatňují nižší dávky glukokortikoidů a cyklofosfamid (27, 28). Retrospektivní analýza dat ze Scleroderma Lung Study naznačuje, že právě pacienti s těžšími retikulárními opacitami na HRCT mohou z léčby cyklofosfamidem profitovat (29). Efekt léčby cyklofosfamidem však není jednoznačný, metaanalýza 3 randomizovaných a 6 prospektivních studií neprokázala signifikantní zlepšení plicních funkcí (30). U stavů rezistentních na cyklofosfamid byl úspěšně použit s příznivým efektem na plicní funkce rituximab, jedná však o izolovaná kazuistická sdělení (31-33).

Postižení gastrointestinálního traktu

Postižení gastrointestinálního traktu je u systémové sklerózy druhým nejčastějším orgánovým postižením po kůži (34). Gastrointestinální manifestace systémové sklerózy jsou spojeny s výrazným snížením kvality života (35, 36) i horším přežíváním, uváděná mortalita se pohybuje mezi 6 - 12% (37). Dysmotilita jícnu se vyskytuje u 75-90% sklerodermických pacientů, postižení žaludku nejméně v 50%, tenkého střeva u 40-70% a tračnicku u 25-50% pacientů se sklerodermií (38). Postižení jsou důsledkem zánětu, excesivní akumulace kolagenu, fibrózy, vaskulární dysfunkce a atrofie hladkého svalstva, charakterizující systémovou sklerózu (39, 40).

Mezi nejčastější projevy patří postižení jícnu s přítomností gastroesofageálního refluxní choroby (GERD), který je dáván i do souvislosti s rozvojem intersticiálního postižení plic (41, 42), kdy dilatace jícnu je popisována při HRCT plic i u pacientů bez příznaků refluxní choroby (43).

Postižení žaludku se může manifestovat jako vaskulární ektázie antra žaludku (GAVE, Gastric Antral Vascular, Ectasia) s unikátním obrazem "watermelon stomach" při gastroskopii, GAVE může být komplikována gastrointestinálním krvácením (44). Prevalence GAVE se odhaduje 5,7-14% u pacientů se sklerodermií (45) a její výskyt je silně asociován s přítomností autoprotilátek proti RNA polymeráze III (46), častá je opožděná evakuace žaludku až gastroparéza.

Dysmotilita tenkého střeva se zpomalením pasáže vede k přerůstání bakterií a následným průjmům, může se rozvinout až obraz střevní pseudoobstrukce. Malnutrice je u sklerodermie častá až v 18% (47), těžší formy malabsorbčního syndromu vyžadují komplexní nutriční intervenci (48, 49).

Postižení srdce

Typickým postižením myokardu u systémové sklerodermie je myokardiální fibróza, postihující obě komory srdeční, často současně s hypertrofií myokardu. Přítomnost subklinického zánětu a difúzní fibrózy byla dokumentována i s použitím kardiovaskulární magnetické rezonance (CMR) (50). Ve studii 62 sklerodermických nemocných byla prevalence myokardiální fibrózy diagnostikované pomocí CMR 45 %; častější a závažnější byla u difúzní formy sklerodermie ve srovnání s formou limitovanou (59 % vs 33 %)

a spojená s nižší ejekční frakcí levé komory (EF LK) ve srovnání u nemocných bez fibrózy (EF LK 56 % vs 63%); mikrovaskulární typ postižení zde byl spojen s elevací ultrasenzitivního CRP (51). Vyšetření CMR vzhledem k charakteru postižení myokardu u systémové sklerodermie může být racionální v diferenciální diagnóze zánětu a fibrózy (52).

Přes uvedené nálezy není systolická dysfunkce levé komory u sklerodermie častá, vyskytuje se asi jen u 10-15 % nemocných (53) a v prospektivní multicentrické studii zahrnující 570 nemocných se systémovou sklerodermií byla systolická dysfunkce levé komory dokonce vzácná (1,4 %), zatímco prevalence diastolické dysfunkce byla 17 % (54).

U systémové sklerodermie jsou typicky postiženy malé koronární cévy, koronarogram velkých epikardiálních tepen bývá proto často normální při současném nálezů perfúzních defektů při zátěžové scintigrafii myokardu. Prevalence angiograficky dokumentované koronární nemoci u pacientů se systémovou sklerodermií je okolo 22 % a nepřevyšuje obecnou populaci (55). Akutní infarkt myokardu není běžným projevem systémové sklerodermie (56). V důsledku fibrózy, zánětu a ischemie myokardu se vyskytují arytmie různého typu, časté jsou poškození sinusového uzlu, převodní poruchy nebo komorové ektopie a běhy komorových tachykardií. Perikardiální a pleurální výpotky nacházíme jak u vysoké zánětlivé aktivity onemocnění, tak v případě progresu plicní hypertenze a srdečního selhání.

Přítomnost kardiálního postižení je u systémové sklerodermie výrazně nepříznivým faktorem, při klinicky manifestním postižení se pětileté přežití pohybuje okolo 30 % (57).

Léčba levostranného srdečního selhání u systémové sklerodermie se v zásadě neliší od léčby ostatních pacientů, v první řadě je nutné zvážit další souběžné a ovlivnitelné příčiny; jak již však bylo uvedeno, postižení myokardu u sklerodermie typicky není spojeno s koronární nemocí a nález při koronarografii nebývá indikován k intervenci. Ve farmakologické léčbě systolické dysfunkce levé komory srdeční se standardně používají ACEI a betablokátory indikované pro léčbu srdečního selhání, dávkované titrovaně dle tolerance s ohledem hodnoty krevního tlaku. Při použití betablokátorů je třeba zachovat opatrnost a v případě těžšího Raynaudova fenomenu a digitálních ulcerací je považovat za kontraindikované. Symptomatictí pacienti s projevy městnavé slabosti srdeční vyžadují diuretika.

Pro léčbu diastolického srdečního selhání, resp. srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF, Heart Failure with preserved Ejection Fraction), zatím z klinických studií není evidence o léčbě, která by ovlivnila prognózu (58).

Léčba arytmií u systémové sklerodermie se řídí pravidly jako u ostatních nemocných, včetně indikací radiofrekvenční ablace a zásad implantace kardiostimulátorů a defibrilátorů. Z antiarytmik je nutno zmínit amiodaron, který pro jeho riziko vzniku plicní fibrózy není vhodný u nemocných s možným preexistujícím intersticiálním postižením plic.

Plicní arteriální hypertenze

Problematika plicní hypertenze, které je věnována dominantní část této práce, je podrobně rozvedena v kapitole 1.3.

1.2.1 Diagnostika systémové sklerodermie

Diagnóza sklerodermie je založena na posouzení klinického obrazu, laboratorních výsledků i doplňujících vyšetření a vzhledem k rozmanitosti příznaků jednotlivých forem není vždy snadná. Diagnostika se opírá o klasifikační kritéria dle ACR/EULAR z roku 2013 (59) a pro podmínky České Republiky je podrobně rozpracovaná v Doporučeních České revmatologické společnosti pro diagnostiku systémové sklerodermie (60). Součtem maximálních bodových hodnot pro každé kritérium (Tab. 3) vznikne celkové skóre, nemocní s celkovým skóre ≥ 9 pak splňují kritéria pro definitivní diagnózu systémové sklerodermie.

Tab. 3 Kritéria ACR/EULAR pro klasifikaci systémové sklerózy (upraveno dle van Hoogena) (22, 23)

Kritérium	Manifestace / bodové hodnocení
Ztluštění kůže prstů obou rukou od proximálních po metakarpofalangeální klouby (postačující kritérium pro manifestaci)	- 9
Ztluštění kůže prstů (pokud přítomny obě manifestace, počítá se vyšší bodová hodnota)	Difúzní prosáknutí prstů 2 Sklerodaktylie (distálně od metakarpofalangeálních kloubů, ale proximálně od proximálních interfalangeálních kloubů) 4
Léze na špičkách prstů (pokud přítomny obě manifestace, počítá se vyšší bodová hodnota)	Ulcerace na špičkách prstů 2 Jamkovité jizvičky na špičkách prstů 3
Teleangiektázie	- 2
Abnormality kapilár na nehtových valech	- 2
Plicní arteriální hypertenze a/nebo intersticiální plicní proces (max. skóre 2)	Plicní arteriální hypertenze 2 Intersticiální plicní proces 2
Raynaudův fenomén	- 3
Autoprotilátky typické pro sklerodermii (maximální skóre 3)	Autoprotilátky proti centromerám DNA topoizomeráze I (anti-Scl-70) RNA polymeráze III (maximální skóre 3) 3

V základním laboratorním vyšetření bývá přítomna mírná normochromní normocytární anémie, často ve spojení s trombocytopenií, hemolytická anemie bývá vzácná. Reaktanty akutní fáze (CRP, prokalcitonin) jsou lehce zvýšené nebo normální. Revmatoidní faktor (RF) a kryoglobuliny bývají pozitivní až ve 40 % případů.

Stěžejním testem je stanovení autoprotilátek - k nejčastějším autoprotilátkám patří u systémové sklerodermie anti-centromerové protilátky (ACA), autoprotilátky proti DNA topoizomeráze I (anti-Scl-70) a autoprotilátky proti RNA polymeráze III (RNAP). Přítomnost jednotlivých typu autoprotilátek má prognostický význam a lze mu přisuzovat i vztah ke klinickým projevům onemocnění. ACA se vyskytují u starších nemocných s limitovanou formou sklerodermie, často se vyvíjí CREST syndrom, Raynaudův fenomén bývá těžký, dochází k rozvoji trofických změn - suchých gangrén prstů, přítomná plicní hypertenze může vést až k pravostrannému srdečnímu selhání; naproti tomu intersticiální postižení plic je méně časté. Anti-Scl-70 bývají spojovány s horší prognózou a vyšší mortalitou, nemocní mívají těžké postižení plicního intersticia nezávisle na kožních projevech. Autoprotilátky RNAP jsou spojeny s rychlou progresí kožních změn a renálním postižením. Nutno uvést, že uvedené charakteristiky autoprotilátek neplatí absolutně a nálezy se překrývají. Autoprotilátky Anti-

PM/Scl, anti-Ku a anti U1-RNP bývají detekovány u překryvných syndromů; anti-PM/Scl u zánětlivé myopatie spolu s plicním postižením, autoprotilátky anti-Ku u kloubního a svalového postižení a anti-U1-RNP u smíšeného onemocnění pojiva.

1.2.2 Léčba systémové sklerodermie

Vzhledem k širokému spektru klinických manifestací a orgánových projevů musí být léčba individualizovaná, zohledňující typ orgánového postižení pacienta se systémovou sklerodermií. Orgánově specifická léčba je zaměřena na postižení kůže, Raynaudův fenomén, gastrointestinální, kardiální, renální, plicní a muskuloskeletální manifestace a dílem byla již zmíněna při popisu jednotlivých orgánových manifestací. Cílem terapie je redukovat progresi onemocnění a závažnost komplikací, často se však jedná o léčbu symptomatickou.

Raynaudův fenomén a zejména digitální ulcerace vyžadují účinnou vasodilatační léčbu, která v posledních letech prodělala výrazný rozvoj s příchodem nových látek. Nejvyšší doporučení z hlediska efektivity mají blokátory endotelinových receptorů (bosentan), inhibitory fosfodiesterázy 5 (tadalafil), dále prostanoidy a blokátory kalciových kanálů (61). Vzhledem k patofyziologickým souvislostem a histologickým nálezům na úrovni mikrovaskulatury se jedná často o identické látky, které jsou používány i v léčbě plicní hypertenze.

Muskuloskeletální potíže jsou projevem těžké kožní sklerózy, u nemocných s artralgiemi a myalgiemi bez artritidy jsou indikována nesteroidní antiflogistika, vhodná je zejména kombinace paracetamolu s tramadolem. Léčba zánětlivé artritidy je i u sklerodermie konzistentní s léčbou revmatoidní artritidy; iniciálně lze přechodně použít nízko dávkované kortikoidy (Prednison 10mg) po omezenou dobu 2-4 týdnů do zvládnutí symptomů, je používán hydrochloroquin i metotrexat. U pacientů s překryvnými syndromy v refrakterních případech může být alternativou i biologická léčba anti-TNF či anti-CD20 monoklonálními protilátkami (62).

Léčba sklerodermie je na základě evidence z klinických studií komplexně a detailně pro jednotlivá orgánová postižení a upravena v EULAR Doporučení pro léčbu systémové sklerózy z roku 2009 (63).

1.3 Plicní arteriální hypertenze u systémové sklerodermie

Plicní hypertenze (PH) patří mezi nejzávažnější orgánové komplikace systémové sklerodermie. Plicní hypertenze je syndrom, definovaný hemodynamicky jako zvýšení středního tlaku v plicnici (PAMP) nad 25 mmHg v klidu; podle patofyziologie vzniku se plicní hypertenze dělí na prekapilární (zvýšený tlak v plicnici při normálním tlaku v zaklínění), postkapilární (zvýšený tlak v plicnici i zaklínění) a hyperkinetickou (při významně zvýšeném srdečním výdeji). Postkapilární hypertenzi lze pak dále dělit dle transpulmonálního gradientu (TPG) na pasivní a reaktivní. Tlak v zaklínění (PCWP) představuje ekvivalent tlaku v levé síni, resp. plnicího (endiastolického) tlaku levé komory, transpulmonální gradient je pak rozdílem středního tlaku v plicnici a tlaku v zaklínění. Hemodynamická kritéria pro patofyziologickou klasifikaci plicní hypertenze zobrazuje tabulka (Tab. 4) (64) .

Tab. 4 Patofyziologická klasifikace plicní hypertenze

	PAMP	PCWP	TPG	CI
prekapilární PH	≥ 25 mmHg	≤ 15 mmHg	□ 10 mmHg	normální/snížen
postkapilární PH				
pasivní	≥ 25 mmHg	□ 15 mmHg	≤ 12 mmHg	normální/snížen
reaktivní	≥ 25 mmHg	□ 15 mmHg	□ 12mmHg	normální/snížen
hyperkinetická PH	≥ 25 mmHg	≤ 15 mmHg	□ 10 mmHg	zvýšen

CI - srdeční index, PAMP - střední tlak v plicnici, PCWP - tlak v zaklínění, TPG - transpulmonální gradient

U systémové sklerózy se jedná o plicní hypertenzi prekapilárního typu, která se je způsobena postižením plicní cirkulace. Tato plicní arteriální hypertenze (PAH) se vyskytuje buď idiopaticky, nebo je provází řadu chorob; z asociované PAH představují významnou skupinu systémová onemocnění, a to nejčastěji právě systémová sklerodermie, u které se PAH může vyskytovat samostatně, nebo provází intersticiální plicní onemocnění plic. Plicní hypertenze v nejširším slova smyslu se vyskytuje u celé řady dalších chorob a stavů, aktuální klasifikace PH z roku 2013 z Nice je uvedena v tabulce (Tab. 5) (65, 66).

Tab. 5 Revidovaná nomenklatura a klasifikace plicní arteriální hypertenze (Nice, 2013)

1. plicní arteriální hypertenze	Idiopatická PAH Hereditární PAH PAH vyvolaná léky, drogami
	Asociovaná : systémová onemocnění pojiva HIV infekce portální hypertenze vrozené srdeční vady schistosomiáza
1' plicní venookluzivní nemoc nebo plicní kapilární hemangiomatóza	
1'' perzistující plicní hypertenze novorozenců	
2. plicní hypertenze při onemocněních levého srdce	systolická dysfunkce levé komory srdeční diastolická dysfunkce levé komory srdeční chlopenní vady vrozené a získané kardiomyopatie s obstrukcí
3. plicní hypertenze u onemocnění plic a při hypoxii	chronická obstrukční plicní nemoc intersticiální plicní onemocnění ostatní plicní onemocnění s kombinací obstrukce a restrikce spánkové poruchy dýchání alveolární hypoventilace chronická výšková nemoc vývojové plicní vady
4. chronická trombembolická plicní hypertenze	
5. plicní hypertenze multifaktoriálního původu	hematologická onemocnění: hemolytická anemie, myeloproliferativní onemocnění, splenektomie systémová onemocnění: sarkoidóza, plicní histiocytóza, lymfangioleiomyomatóza metabolická onemocnění: glykogenóza, Gaucherova choroba, onemocnění štítné žlázy ostatní: nádorová obstrukce, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání

Diagnostika a léčba chronické plicní hypertenze je detailně popsána v Guidelines European Society of Cardiology z roku 2009 (67) a v Doporučeních České kardiologické společnosti, 2010 (64).

1.3.1 Patogeneze

Plicní arteriální hypertenze u sklerodermie (SSc-PAH) je projevem postižení plicní mikrovaskulatury, vystihující zánětlivý fibrotizující a vaskulární charakter onemocnění. Etiologie není známá, uplatňuje se poškození endoteliálních buněk indukované infekcí, imunitně zprostředkovanou cytotoxicitou a přítomnost antiendoteliálních protilátek (ACEA antiendothelial cell antibodies) (68). V současné době není známý genetický podklad pro PAH u sklerodermie, mutace genu pro BMPR2 (Bone morphogenetic protein receptor 2),

kteře jsou známé u hereditární, popř. idiopatické PAH, jsou u sklerodermické PAH vzácné (69). Pacienti se sklerodermií mají řadu abnormalit humorální i buněčné imunity, včetně mononukleární infiltrace postižených tkání, dysregulaci produkce růstového faktoru a lymfokinů.

Při vzniku plicní arteriální hypertenze hraje významnou roli vasokonstřice zprostředkovaná několika mechanismy, tři z nich hrají zřejmě dominantní roli. Prvním z nich je endotelin, který se váže na endotelinové receptory A a B buněk hladkého svalstva plicních cév, má vasokonstřiční a mitogenní efekt a byl prokázán v plazmě a plicní tkáni nemocných s PAH (70). Druhým je porucha tvorby oxidu dusného a signální dráhy zprostředkované cyklickým guanosinmonofosfátem (cGMP). Třetím mechanismem je dysregulace metabolické dráhy prostacyklinu, která vyplývá ze snížení exprese prostacyklin syntázy v plicních tepnách, která byla rovněž dokumentována u nemocných s PAH (71, 72).

Patologické změny plicní vaskulatury zahrnují plexiformní léze, hypertofii média malých arterií, zesílení adventicie, intimální fibrózu a nakonec obliteraci malých arterií. Histologický obraz je nerozlišitelný od idiopatické formy PAH, nicméně určité abnormality (větší podíl autoprotilátek a zánětu) jsou častější u SSc-PAH; tyto inzulty pravděpodobně spouští endoteliální dysfunkci (73) a aktivaci fibroblastů (74), které charakterizují PAH u sklerodermie.

1.3.2 Epidemiologie, klinické manifestace, prognóza

Prevalence plicní hypertenze u systémové sklerózy je udávána v širokém rozmezí 4,9-12% (75). Příznaky plicní hypertenze jsou nespecifické, rozvíjejí nenápadně a plíživě, což bývá příčinou pozdní diagnózy, často až při významném zvýšení tlaků v plicnici. Nejčastějšími projevy je zhoršující se námahová dušnost a únavnost, mohou se vyskytovat i anginózní bolesti v důsledku ischemie pravé komory. Mezi vzácnější projevy patří chrapot způsobený útlakem levého n. recurrens dilatovaným kmenem plicní tepny a hemoptýza. Pokročilá PAH se projeví obrazem pravostranného srdečního selhání a vede k terminálnímu selhání pravé komory. Ke kvantifikaci projevů pro účely stratifikace prognózy a indikace léčebných postupů je u PAH používána WHO klasifikace (76) vycházející z modifikované funkční NYHA (New York Heart Association) klasifikace, podobně jako u levostranného srdečního selhání (Tab. 6) (64).

Tab. 6 Modifikovaná funkční klasifikace dle NYHA u plicní hypertenze (tzv. WHO klasifikace) (64).

Stupeň	Klinický obraz
I	Pacient s plicní hypertenzí, při běžné i větší fyzické aktivitě bez dušnosti, únavy, bolestí na hrudi, synkop
II	Pacient s plicní hypertenzí, při větší fyzické aktivitě dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy
III	Pacient s plicní hypertenzí, při běžné fyzické aktivitě dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy
IV	Pacient s plicní hypertenzí se známkami pravostranného srdečního selhání, již v klidu dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy

Pro úplnost nutno uvést, že uvedená funkční klasifikace má své limity spočívající na jedné straně v interpretaci subjektivních potíží samotným nemocným a současně v subjektivní míře jejich hodnocení lékařem na straně druhé (77). Nicméně pro svou jednoduchost, přehlednost a srozumitelnost je a bude nepochybně i nadále používána. Objektivnějším a snadno reprodukovatelným kvantitativním parametrem popisujícím funkční stav kardiopulmonálního systému u pacientů nejen s plicní hypertenzí je provedení testu šestiminutové chůze (6MWT), který je či byl používán jako "endpoint" k hodnocení léčby v řadě klinických studií.

V objektivním nálezu u většiny nemocných nacházíme zvýšenou náplň krčních žil a systolickou pulsaci v epigastriu při hypertrofii pravé komory. Při pozorném fyzikálním vyšetření můžeme registrovat akcentaci 2. ozvy nad pulmonální chlopní, popřípadě šelesty pulmonální a trikuspidální regurgitace, může být přítomen cvalový rytmus. S rozvojem a progresí pravostranného selhání se vyskytují periferní otoky, ascites a cyanóza.

Prognóza pacientů se sklerodermií a PAH je horší ve srovnání s ostatními skupinami PAH; jednoroční mortalita pacientů se SSc-PAH je až 30 % (78), zatímco u idiopatické formy PAH okolo 15 % (79). V Mukerjeeho et al. (2003) čtyřletém prospektivním sledování 148 pacientů se SSc-PAH činilo přežití 81 % 1 rok, 63 % 2 roky a 56 % 3 roky od stanovení diagnózy PAH (80). Příčinou smrti u SSc-PAH je pravostranné srdeční selhání anebo refrakterní hypoxémie, při kombinaci s intersticiálním plicním onemocněním je prognóza ještě mnohem závažnější. Mathai et al. (2009) ve 4,4letém sledování 59 konsekutivních pacientů se SSc-PAH popsal signifikantně horší přežití (82 % 1 rok, 46 % 2 roky a 39 % 3 roky) ve skupině pacientů se současným IPO ve srovnání s izolovanou plicní hypertenzí (81).

1.3.3 Možnosti časně detekce

Snahou je diagnostikovat přítomnost plicní hypertenze u pacientů se systémovou sklerodermií co nejdříve, optimálně u asymptomatických, resp. oligosymptomatických pacientů ve funkčním stadiu WHO I-II, kteří při včasném zahájení léčby mají diametrálně lepší přežití, na rozdíl od symptomatických nemocných diagnostikovaných v pokročilejších stádiích (82).

Z neinvazivních vyšetření je nejdůležitější transtorakální echokardiografie (viz dále) a k dispozici jsou i další vyšetřovací metody, jako je funkční vyšetření plic včetně stanovení difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DLCO) a laboratorní parametry, které mohou být velmi užitečné při hodnocení hraničních stavů. V diferenciální diagnóze plicní hypertenze má dále význam scintigrafie plic při vylučování chronické trombembolické plicní hypertenze, CT angiografie i HRCT plic při úvaze současném intersticiálním postižení plic. EKG známky hypertrofie pravé komory jsou pro plicní hypertenzi specifické, ale málo senzitivní.

K definitivnímu potvrzení diagnózy a typu plicní hypertenze je pak nutná pravostranná srdeční katetrizace.

1.3.3.1 Laboratorní ukazatele (*NT-proBNP, Troponin T, prognostický význam antioprotilátok*)

Natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy, konkrétně nativní BNP (Brain Natriuretic Peptide) a jeho N-terminální prohormon NT-proBNP (N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide) mohou poskytnout cennou informaci ve screeningu plicní hypertenze. Jak BNP, tak NT-proBNP jsou společně secernovány především kardiomyocyty srdečních komor v odpovědi na jejich přetížení, což je i situace pravé komory v případě plicní hypertenze (83). V cílových tkáních působí biologicky účinný BNP prostřednictvím receptorů s guanylátcyklázou, využívající guanosinmonofosfát (cGMP) jako druhý posel. BNP má natriuretické, diuretické a vasodilatační účinky, jeho plazmatický poločas je okolo 22 min, zatímco poločas NT-proBNP je okolo 1 hodiny; jeho stanovení je proto výhodnější pro větší stabilitu molekuly a méně náročné podmínky při odběru. BNP i NT-proBNP nejsou z organismu vylučovány rovnoměrně, BNP je z cirkulace odstraňován především působením neutrálních endopetidáz, celulárním uptake pomocí clearancových receptorů NPR-C, kdežto NT-proBNP je eliminován orgány s vysokým průtokem, jako jsou ledviny, játra a svaly (84), hladiny obou jsou pak závislé

na clearance ledvinami (85). Nárůst koncentrací BNP a NT-proBNP může být v patologických situacích velmi výrazný, zejména v kombinaci s pokročilejším renálním selháním; příkladem je akutní i dekompenzované chronické srdeční selhání, plicní hypertenze, sepse, septický šok a podobně. U celé řady kardiálních i nekardiálních stavů jsou hodnoty BNP a NT-proBNP mírně zvýšené, popř. se pohybují v šedé zóně (kompenzované srdeční selhání, subarachnoidální krvácení, pneumonie, anemie) a cut-off hodnoty ve vztahu k srdečnímu selhání se mohou lišit. V klinické praxi má význam i jejich negativní prediktivní hodnota, kdy hodnoty BNP < 100 pg/l, resp. NT-proBNP < 400 pg/l činí srdeční selhání neléčeného nemocného nepravděpodobným; normální hodnoty u léčeného nemocného však přítomnost srdečního selhání nevylučují (86).

Vztah NT-proBNP ke gradientu trikuspidální regurgitace byl dokumentován ve studii při longitudinálním sledování 227 nemocných se systémovou sklerodermií (87).

Williams et. al. (2006) u souboru 68 nemocných se SSc-PAH prokázal, že hladiny NT-proBNP souvisí přímo se závažností PAH, a stanovil hranici NT-proBNP 395 pg/ml predikující vysokou pravděpodobnost plicní hypertenze se senzitivitou 55,9 % a specificitou 95,1 %, zatímco průměrná hodnota NT-proBNP kontrolní skupiny byla 139 pg/ml, přičemž jednorocní přežití pacientů s PAH v jeho studii dosahovalo 83,5 % (88).

Dynamika NT-proBNP u jednotlivých typů hypertenze není uniformní. Porovnáním charakteristik pacientů s různými formami PAH v americkém REVEAL registru bylo zjištěno, že hladiny NT-proBNP u nemocných s PAH při sklerodermií jsou vyšší, než u nemocných s idiopatickou formou PAH, navzdory menšímu postižení hemodynamiky (89).

Troponiny

Srdeční troponin I a T jsou složkami kontraktilního aparátu buněk myokardu a jsou exprimovány téměř výhradně v srdci. Vzestup koncentrací těchto biomarkerů v krvi je odrazem poškození myokardu vedoucího k nekróze jeho buněk, avšak nevyplývá z něj mechanismus vzniku poškození. K uvolňování strukturálních proteinů myokardu dochází při ischemii myokardu, u srdečního selhání, selhání ledvin, myokarditidy, arytmií, plicní embolii nebo u jinak nekomplikovaných perkutánních či chirurgických zákroku na srdci, ale také při apoptóze a normální obměně buněk myokardu (90).

Pokud jde o vztah troponinů k postižení myokardu nebo plicní hypertenzi u systémové sklerodermie, jsou údaje v databázích včetně Pubmedu spíše sporadické. Avouac et al. (2015)

v recentní práci z letošního roku popsal na souboru SSc nemocných signifikantní zvýšení vysoce senzitivního Troponinu T (HS-cTnT) ve srovnání s kontrolami, včetně podskupiny nemocných bez známých rizikových kardiovaskulárních faktorů; multivariantní analýza potvrdila diabetes mellitus, hypertenzi, prekapilární plicní hypertenzi a difúzní kožní formu sklerodermie jako nezávislé faktory spojené se zvýšením hladiny HS-cTnT ≥ 14 ng/l (91).

Autoprotilátky

Antinukleární protilátky (ANA) jsou pozitivní u více než 90% nemocných se sklerodermií, ale jejich přítomnost nepředikuje vznik plicní hypertenze. Antiendoteliální protilátky (AECA) jsou asociovány s PAH u sklerodermie i idiopatickou, avšak dosud neexistují standardní postupy k jejich stanovení (92). Antifibrilarinové protilátky (anti-U3-RNP) nacházené u PAH (93) rovněž nejsou rutinně stanovovány.

Z běžně dostupných autoprotiátěk, PAH bez plicní fibrózy je častější u nemocných s anticentromerovými autoprotiátkami ve srovnání s anti-Scl70 (13 % vs 5 %) (94). Naproti tomu intersticiální plicní onemocnění je častější u nemocných s difúzní formou sklerodermie, kteří měli pozitivní anti-Scl70 autoprotiátky a negativní anticentromerové (95, 96). Ženy mají téměř 2x častěji pozitivní anticentromerové autoprotiátky než muži (26.3% vs 50.3%). Převaha žen s mezi nemocnými limitovanou formou SSc a PAH (6,5:1) je vyšší než převaha žen v limitované formě sklerodermie všeobecně. Důkladnější screening PAH by tedy mohl být zaměřen na ženy s limitovanou formou sklerodermie a pozitivitou anticentromerových autoprotiátěk, v praxi je však screening realizován u všech pacientů.

1.3.3.2 DLCO (TLCO)

Difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý (DLCO, Diffusing capacity of the Lungs for Carbon monoxide), nebo též používaný termín transfer faktor (TLCO, Transfer factor of the Lung for Carbon monoxide), je test k stanovení výměny plynů mezi přes alveolokapilární membránu a slouží k diagnostice poruchy plicní difúze, která je charakteristická především pro intersticiální plicní procesy, ale též pro poruchu plicní cirkulace. Testovacím plynem je oxid uhelnatý (CO) z důvodu jeho vysoké afinity k hemoglobinu, kdy všechen CO, který přestoupí alveolokapilární membránu se naváže na hemoglobin a hodnoty DLCO je tedy

nutné korigovat na hodnotu hemoglobinu. Nejčastěji se používá jednodechová (single breath) metoda se zadržením dechu na 10 sekund, kdy nemocný se nadechne směsí s nízkou koncentrací CO a inertního plynu. Během výdechu je pak získán vzorek plynů, jejichž analýzou a změřením úbytku testovacího plynu je určen transfer koeficient (KCO), který vyjadřuje rychlost přestupu plynu přes alveolokapilární membránu. DLCO je pak součinem KCO a alveolárního objemu (VA). Naměřené hodnoty se jako u ostatních ventilačních parametrů vyjadřují v procentech náležitých hodnot pro danou populaci. Detailní popis metodiky a související problematika vyšetření DLCO je uveden v Guidelines European Respiratory Society (97).

DLCO se u systémové sklerodermie snižuje při rozvoji intersticiálního plicního onemocnění (IPO) a/nebo plicní hypertenze (PH); zatímco u IPO je pokles FVC i DLCO více méně rovnoměrný, klesá DLCO u plicní hypertenze dysproporciálně zřetelně více. Pro predikci plicní hypertenze při funkčním vyšetření plic je proto užíván poměr FVC/DLCO v procentech jejich náležitých hodnot.

Při $FVC\% < 75\%$ a poměru $FVC\% / DLCO\% < 1,4$ je pravděpodobné IPO, při $FVC\% \square 75\%$ a $FVC\% / DLCO\% \square 1,4$ je pravděpodobná plicní hypertenze, při $FVC\% < 75\%$ a $FVC\% / DLCO\% \square 1,4$ je pravděpodobná kombinace IPO a onemocnění plicních cév (60). Obecně v klinické praxi hodnoty $FVC\% / DLCO\% \square 1,8$, resp. $2,0$ jsou velmi suspektní pro přítomnost plicní hypertenze.

Sledováním 251 pacientů z amerického PHAROS registru (Pulmonary Hypertension Registry of Systemic Scleroderma) bylo zjištěno, že nízké DLCO ($<55\%$), vysoké $FVC\% / DLCO\%$ ($\square 1,6$), echokardiograficky stanovený SPAP ($\square 40\text{mmHg}$) byly silně asociovány s rozvojem plicní hypertenze (98).

Steen et al. (2003) na souboru 106 pacientů s limitovanou formou sklerodermie zjistila, že pokles DLCO předcházal průměrně o 4,5 let rozvoj PAH (99).

1.3.3.3 Role echokardiografie v diagnostice plicní hypertenze

Echokardiografie hraje v diagnostice plicní hypertenze dominantní roli, pro svůj neinvazivní charakter je možné ji libovolněkrát opakovat bez rizika pro nemocného a všichni pacienti

se systémovými chorobami pojiva jsou na naší klinice echokardiograficky vyšetřování v rámci pravidelného screeningu nebo v případě rozvoje vzniku symptomů. Je nezastupitelnou součástí v diferenciální diagnostice dušnosti, kdy kromě odhadu přítomnosti plicní hypertenze, jejího typu a závažnosti získáme během jednoho vyšetření současně komplexní informace o velikosti a funkci srdečních oddílů, přítomnosti chlopenních či zkratových vad, postižení perikardu apod.

Echokardiografická diagnostika plicní hypertenze vychází z principu Dopplerovské echokardiografie, kdy z měření maximální rychlosti trysky (jetu) trikuspidální regurgitace TRV_{max} získáme na základě zjednodušené Bernoulliho rovnice maximální tlakový gradient (tlakový rozdíl) ΔP mezi pravou komorou a pravou síní:

$$\Delta P = 4 \times TRV_{max}^2$$

Abychom získali představu o velikosti systolického tlaku v pravé komoře, je nutné odhadnout tlak v pravé síni, proti kterému se výše uvedený gradient realizuje. Tlak v pravé síni (RAP, Right Atrium Pressure) získáváme odhadem z velikosti náplně (diametru) a respirační variability (kolapsibility) dolní duté žíly (DDŽ) ze subxiphoidální projekce, kdy jednotlivým nálezům na dolní duté žíle jsou arbitárně přiřazeny hodnoty tlaku v pravé síni (Tab. 7).

Tab. 7 Odhad tlaku v pravé síni na základě diametru a respirační variability dolní duté žíly (100).

Diametr DDŽ	≤ 21 mm	≤21 mm	□21 mm	□21 mm
Respirační variace	□ 50%	< 50%	□ 50%	< 50%
RAP	3 (0-5) mmHg	8 (5-10) mmHg		15mmHg

RAP - tlak v pravé síni, DDŽ - dolní dutá žíla

Systolický tlak v plicnici (PASP) pak v případě absence pulmonální stenózy odpovídá systolickému tlaku v pravé komoře, tedy

$$PASP = \Delta P + RAP$$

Za horní hranici normy při echokardiografickém stanovení PASP jsou považovány hodnoty PASP do 36mmHg, což při normálním RAP 5mmHg odpovídá horní hranici TRV_{max} 2,8m/s.

Další možností odhadu tlaků v plicní tepně je měření vrcholového gradientu pulmonální regurgitace (PuR PG_{max}), který koreluje se středním tlakem v plicnici (PAMP) a nebo změření teleastolického gradientu pulmonální regurgitace (PuR $PG_{enddiast}$), který koreluje s telediastolickým tlakem v plicnici (PADP), k oběma gradientům opět nutno přičíst odhad tlaku v pravé síni.

$$PAMP = PuR PG_{max} + RAP, \quad \text{resp.} \quad PADP = PuR PG_{enddiast} + RAP$$

Z uvedeného postupu vyplývá, že odhad systolického tlaku v plicnici s sebou nese možné zdroje nepřesností. Úskalí tkví v nárocích na přesnost měření rychlosti TRV_{max} , která je závislé zejména na incidenčním úhlu a získání reprezentativní spektrální křivky Dopplerovského záznamu, která kolísá s respirací, přičemž v úvahu je třeba brát hodnoty v expiriu. Další úskalí spočívá právě v odhadu tlaku v pravé síni, zejména u hraničních stavů a v neposlední řadě ve vyšetřitelnosti nemocného a kvalitě zobrazení.

Denton et al. (1997) na souboru 33 pacientů se sklerodermií našel dobrou korelaci mezi PASP odhadovaným echokardiograficky a zjištěným katetrizačně ($r = 0.83$, $P < 0.001$) a označil echokardiografii za spolehlivou metodu i v časně detekci plicní hypertenze.

Fisher et al. (2009) v prospektivní studii u 65 pacientů, kteří podstoupili echokardiografické vyšetření a klinicky indikovanou pravostrannou katetrizaci (RHC) během jedné hodiny, zjistil nepřesnost v odhadu PH (definovanou jako větší než $\pm 10\text{mmHg}$) ve 48 % případů, přičemž nadhodnocení i podhodnocení PH byly zastoupeny rovnoměrně, a poukázal na limitace echokardiografie v hodnocení PH a srdečního výdeje (101).

Taleb et al (2013) v metaanalýze 9 studií dokumentoval korelace srovnávající PASP odhadnutý echokardiograficky a PASP měřený pravostrannou katetrizací v rozpětí $r = 0,65$ až $0,97$ ($P < 0.001$). Senzitivita, specificita a přesnost Dopplerovské echokardiografie pro diagnózu PH pak byla 88%, 56% a 63%. Echokardiografie tedy umí relativně spolehlivě určit, zda PASP je normální, mírně, nebo výrazně zvýšený, ačkoliv abnormální výsledky musí být potvrzeny pravostrannou katetrizací (102).

Echokardiografický odhad PASP a diagnostika plicní hypertenze je založena na určité míře pravděpodobnosti. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze stanovují

arbitrární kritéria pro odhad přítomnosti plicní hypertenze založený na měření rychlosti trikuspidální regurgitace a dalších echokardiografických známkách PH (dilatace pravostranných oddílů, hypertrofie pravé komory, funkce a tvar mezikomorového septa (Tab. 8) (67).

Tab. 8 Arbitrární kritéria odhadu přítomnosti plicní hypertenze (67).

Plicní hypertenze nepravděpodobná	Rychlost trikuspidální regurgitace $\leq 2,8$ m/s PASP ≤ 36 mmHg Nepřítomny další echokardiografické známky PH
Plicní hypertenze možná	Rychlost trikuspidální regurgitace $\leq 2,8$ m/s PASP ≤ 36 mmHg Přítomny další echokardiografické známky PH nebo Rychlost trikuspidální regurgitace $\leq 2,9 - 3,4$ m/s PASP 37 - 50 mmHg s nebo bez dalších echokardiografických známek PH
Plicní hypertenze pravděpodobná	Rychlost trikuspidální regurgitace $\geq 3,4$ m/s PASP ≥ 50 mmHg s nebo bez dalších echokardiografických známek PH

Kromě odhadu tlaků v plicnici lze na přítomnost plicní hypertenze usuzovat i z velikosti a funkce pravé komory, která je či byla vystavena tlakové zátěži, a z velikosti pravé síně, tedy hodnocením hemodynamických důsledků PH.

Velikost pravé komory byla tradičně měřena v parasternální projekci na dlouhou osu (PLAX), avšak tento způsob může vést k nadhodnocení rozměru pravé komory. Proto je doporučeno měření rozměrů pravé komory ve čtyřdutinové apikální projekci, a to v bazální a střední střední části dutiny pravé komory a její longitudinální rozměr v téže projekci. Horní hranice normy pro max. rozměr v bazální části je 42 mm (resp. < 21 mm / m² indexovaně na povrch těla) (103), pro rozměr ve střední třetině 35 mm a pro longitudinální rozměr 86 mm (100).

Vodítkem k posouzení dilatace pravé komory je poměr její velikosti k velikosti levé komory. Hodnoty PK/LK 0,6-1,0 svědčí pro mírnou dilataci, hodnoty okolo 1,0 pro střední a hodnoty na 1,0 pro výraznou dilataci pravé komory.

K hodnocení systolické funkce pravé komory slouží několik parametrů, tradiční parametr - ejekční frakce (EF) odvozená z dvojrozměrné echokardiografie metodou vrstvených disků nebo area-length, tak jak je známa u komory levé, není k odhadu objemů pravé komory

vzhledem k jejímu geometricky složitějšímu tvaru doporučena. Přesnějšího stanovení EF pravé komory je schopna "real 3D" echokardiografie, která však není rutinně dostupná a nejsou zatím data jejího klinického přínosu.

TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) je snadno získatelný parametr, který je měřen ve čtyřdutinové apikální projekci v M-mode laterální strany trikuspidálního anulu. I když se jedná o parametr longitudinální funkce, dobře koreluje s globální funkcí pravé komory. Hodnoty TAPSE < 17mm svědčí pro významnou dysfunkci pravé komory

Frakční změna plochy (FAC, Fractional Area Change), která je definovaná vzorcem

$$\frac{RVSA - RVDA}{RVSA} \times 100 \%$$

kde RVDA je plocha pravé komory v enddiastole a RVSA je plocha pravé komory v systole, měřených v apikální čtyřdutinové projekci, koreluje s EF pravé komory stanovené pomocí magnetické rezonance (104). Hodnoty FAC < 35% svědčí pro dysfunkci pravé komory.

Systolická rychlost trikuspidálního anulu ($S_{Tri-TDI}$), měřená tkáňovým dopplerem (TDI) na laterální straně trikuspidálního anulu, rovněž koreluje s globální systolickou funkcí pravé komory. Hodnoty < 10 cm/s svědčí pro systolickou dysfunkci.

K parametrům diastolické funkce analogicky jako u komory levé, patří poměr vln E/A transtrikuspidálního toku měřený pulsním Dopplerem na trikuspidálním ústí, poměr vlny E a vlny $E_{Tri-TDI}$ z tkáňového Doppleru trikuspidálního anulu a dále velikost pravé síně. Poměr E/A < 0,8 svědčí pro poruchu relaxace, E/A 0,8-2,1 a současně $E/E_{Tri} \leq 6$ svědčí pro pseudonormální plnění a E/A $\leq 2,1$ a současně decelerační čas < 120ms svědčí pro restriktivní plnění.

Plocha pravé síně (RAA, Right Atrium Area) by měla být změřena při posuzování pravo- i levokomorové dysfunkce, normální hodnoty jsou RAA < 18mm. U nemocných s nekvalitním zobrazením pro měření plochy pravé síně jsou alternativou rozměry pravé síně < 44mm pro její příčný rozměr, resp. < 53mm pro dlouhou osu pravé síně v čtyřdutinové apikální projekci.

K posouzení globální funkce pravé komory slouží i Tei index myokardiální performance v modifikaci pro pravou komoru, kdy horní hranice normy je 0,55 (100).

Nález plicní hypertenze se neobejde bez posouzení jejího typu ve smyslu zhodnocení podílu levé komory (LK), její systolické či diastolické dysfunkce a odhadu plicních tlaků. Kromě ejekční frakce levé komory (EF LK) a parametrů transmitrálního toku (vlny E, A, jejich poměru E/A a deceleračnímu času vlny E), poskytujících základní informace o systolické a diastolické funkci levé komory, má význam odhad plicních tlaků levé komory pomocí poměru E/E', kde E je vlna E časného plnění levé komory, resp. její rychlost měřená pulsním Dopplerem transmitrálního toku a E' (označované též jako Em) je rychlost vlny E' z tkáňového Doppleru mitrálního anulu. Hodnoty E/E' < 8 svědčí pro normální plicní tlaky levé komory a naopak hodnoty E/E' > 15 svědčí pro vysoké plicní tlaky LK a tedy zřejmý podíl postkapilární složky, která však nevylučuje přítomnost prekapilární (arteriální) plicní hypertenze. Hodnoty E/E' mezi 8-12, popř. 15 pak vyžadují další hodnocení. Tento postup částečně nahradil použití plicnicového katetru v akutní intenzivní péči (105).

Echokardiograficky lze neinvazivně odhadnout i plicní vaskulární rezistenci (PVR) z poměru rychlosti trikuspidální regurgitace TRV_{max} a časově rychlostního integrálu z výtokového traktu pravé komory VTI_{RVOT} , kdy hodnoty $TRV_{max} / VTI_{RVOT} \approx 0,2$ odpovídají PVR ≈ 2 WU (Woodovy jednotky) (106).

1.3.3.4 Deformační analýza pomocí mapování "speckle tracking"

Strain

Strain (ϵ) představuje kvantitativní míru deformace myokardu, je definován jako změna rozměru (ΔL) k jeho původní velikosti (L_0), kde L je délka segmentu v průběhu kontrakce a L_0 je původní délka segmentu. Vyjadřuje se v procentech nebo jako poměrné číslo.



Dle konvence má zkrácení či ztenčení myokardu zápornou hodnotu, kdežto prodloužení či ztlustění hodnotu kladnou. Strain rate pak představuje rychlost deformace v čase a oba parametry dovolují hodnotit regionální funkci myokardu.

Původní "jednorozměrný" strain je odvozen z vyšetření tkáňovým Dopplerem, ve vztahu k pravé komoře je nejvíce reprodukovatelný ve čtyřdutinové apikální projekci z oblasti bazálního, středního a v menší míře z apikálního segmentu její volné stěny pravé komory. Hodnoty pro strain a strain rate jsou získávány offline umístěním vzorkovacího objemu do oblasti zájmu (segmentu myokardu) pomocí speciálního software, který však není přenositelný mezi ultrazvukovými platformami. Jednorozměrný strain a strain rate byly studovány u řady stavů postihujících pravou komoru, včetně plicní embolie (107) a plicní hypertenze (108). Pro strain a strain rate však zatím neexistuje dostatek normativních dat a většina normálních hodnot pochází z malých počtů kontrolních skupin studií. Metoda má současně méně výhodný poměr signál-šum, což spolu úhlovou závislostí při měření tkáňovým Dopplerem a nejistotě referenčních hodnot představuje limitace pro její širší využití v klinické praxi.

2D strain, speckle tracking

Strain a strain rate mohou být měřeny i bez použití Dopplerovské metody přímo z dvojrozměrného (2D) ultrazvukového obrazu pomocí novější metody deformační analýzy - speckle tracking echokardiografie (STE). Artefakty vznikající rozptylem, odrazem a interferencí ultrazvukových vln při průchodu ultrazvukového paprsku tkání myokardu jsou detekovatelné jako speckles ("skvrny") ve stupních šedi ve standardním 2D obrazu a jsou pro daný vzorek myokardu unikátní. Sledováním (tracking) jejich pohybu v čase a prostoru (snímek po snímku) opět offline pomocí speciálního software je kalkulován strain a strain rate (109).

STE umožňuje poloautomatické kvantitativní hodnocení jak podélné (longitudinální), tak paprskovité (radiální) a obvodové (circumferenciální) deformace myokardu, kterými se vyznačuje prostorově komplexní srdeční stah. Při hodnocení regionální deformace myokardu se používá zejména strain longitudinální, speckle tracking dokáže na rozdíl od tkáňového Doppleru kvantifikovat i strain radiální a cirkumferenciální. 2D STE je relativně úhlově nezávislý, vyžaduje však kvalitní zobrazení. Vzhledem k použití nižších hodnot snímkovací frekvence (frame rate 50-100/s) ve srovnání s tkáňovou Dopplerovskou echokardiografií (více než 180/s) speckle tracking není schopen zachytit časově velmi krátké události, např. izovolumickou relaxaci (110).

Nevýhodou metody je opět nedostatek normativních dat a požadavek na speciální software, kdy výpočetní algoritmy různých výrobců mohou být důvodem pro existenci různých referenčních hodnot.

1.3.3.5 Pravostranná srdeční katetrizace

Pravostranná katetrizace (RHC, Right Heart Catheterization) je zlatým standardem v diagnostice plicní hypertenze a v identifikaci jejího typu a je nezbytnou podmínkou k potvrzení diagnózy ve vztahu ke zvažované léčbě. Jak již bylo zmíněno, PAH je definována hodnotou středního tlaku v plicnici (MPAP) > 25 mmHg v klidu, resp. > 30 mmHg při zátěži a současně tlakem v zaklínění PCWP < 15 mmHg a plicní vaskulární rezistencí (PVR) > 3 mmHg/l/min (WU). RHC je vyžadována u symptomatických pacientů (NYHA II-III) s mírnou PH vyhodnocenou echokardiograficky k rozhodnutí o dalším postupu. Tlak v zaklínění (PCWP) napomůže rozlišit mezi PAH a venózní PH u pacientů se současným onemocněním levého srdce. RHC má význam i u pacientů s již diagnostikovanou PAH, při zhoršení stavu nebo změně léčby. Hemodynamické ukazatele mají též prognostický význam, kdy zvýšený tlak v pravé síni, zvýšený střední tlak v plicnici, snížený srdeční výdej a snížená saturace centrální žilní krve identifikují nemocné s nejhorší prognózou (111). Valerio et al. (2013) ve prospektivní studii dokumentoval, že sklerodermičtí nemocní se středním tlakem v plicnici mezi 21-24mmHg jsou ve vysokém riziku rozvoje PAH během 3 let a zasluhují pečlivé sledování (112).

Během pravostranné katetrizace, která se provádí cestou v. femoralis, popř. v. jugularis za skiaskopické kontroly jsou změřeny tlaky v pravé síni (RAP), pravé komoře (RVSP, RVDP), plicní tepně (PADP, PASP, PAMP) a tlak v zaklínění (PCWP), srdeční výdej a srdeční index (CI), nejčastěji termodiluční metodou, je zjištěna plicní vaskulární rezistence a současně jsou odebrány vzorky z jednotlivých oddílů na oximetrii.

Test akutní vasodilatace se provádí krátkodobě působícími vasodilátátory, v současné době se používá intravenózní prostacyklin nebo adenosin, popř. inhalace oxidu dusného (113).

Pozitivní test akutní vasoreaktivit (akutní responder) je definován jako pokles MPAP ≥ 10 mmHg k dosažení absolutní hodnoty MPAP ≤ 40 mmHg se vzestupem nebo bez poklesu srdečního výdeje (114). U idiopatické formy PAH splňuje tato kritéria pouze asi 10-15% nemocných. Akutní respondeři pravděpodobně vykazují dlouhodobou odpověď na dlouhodobou léčbu vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů (CCB) a jsou jedinými

pacienty, kteří mohou být tímto typem terapie léčeni. Empirická léčba CCB bez provedení testu akutní reaktivity není doporučena pro možné vážné nežádoucí účinky.

Stanovení definitivní diagnózy patří do rukou specializovaných center pro plicní hypertenzi, která komplexně ovládají problematiku PH a která jsou schopna během katetrizace provést současně i test akutní vasodilatace a disponují dalšími možnostmi diferenciální diagnostiky. Ideálně by do těchto center měli být odesíláni pacienti s podezřením na PAH vybavení relevantním echokardiografickým nálezem, výsledkem celotělové pletysmografie s difúzní kapacitou plic a výsledkem kombinované plicní scintigrafie (64).

1.3.3.6 Léčba plicní hypertenze u systémové sklerodermie

Snahou je zahájit léčbu již v časném stadiu. Před nástupem specifické vasodilatační terapie byl medián přežití 1-3 roky (115); časná diagnóza a časná intervence přitom mohou zlepšit dlouhodobý výsledek (82).

Léčbu plicní arteriální hypertenze lze rozdělit na léčbu konvenční, specifickou a nefarmakologickou. Konvenční léčba spočívá v dlouhodobém podávání kyslíku, diuretik, antikoagulační léčbě a podpůrných opatřeních, která sama o sobě neovlivní zásadně prognózu nemocných. Největší význam má léčba specifická, která představuje aplikaci vazodilatačních látek k ovlivnění vasokonstričních mechanismů uplatňujících se v patogenezi PAH, mezi které patří signální cesta endotelinu, prostacyklinu a oxidu dusného. K nefarmakologické léčbě patří trasplantace plic, která však v případě SSc-PAH není indikována a paliativní výkon atriální septostomie.

U všech nemocných s PAH, kteří mají negativní test akutní vasoreaktivity, nebo mají nedostatečnou odpověď na léčbu vysokými dávkami kalciových antagonistů, by měla být zahájena specifická iniciální léčba léky schválenými pro léčbu PAH (Tab. 9). K těmto lékům patří blokátory endotelinových receptorů, prostanoidy a inhibitory fosfodiesterázy 5.

Antagonisté endotelinových receptorů

Vazba endotelinu na endotelinové receptory A vede k vasokonstripci, zatímco aktivace endotelinových receptorů B vede k uvolnění vasodilatačních látek. Přesto inhibice selektivními blokátory receptoru A i duálními antagonisty se jeví klinicky srovnatelná.

Bosentan je prvním zástupcem této skupiny, který byl syntetizován. Jedná se o duálního antagonistu A i B endotelinových receptorů, který v 5 randomizovaných studiích u PAH (idiopatické, asociované se systémovými onemocněními i s Eisenmengerovým syndromem), prokázal zlepšení funkční třídy a hemodynamických i echokardiografických parametrů. K jeho nežádoucím účinkům patří elevace aminotransferáz, která je reverzibilní po redukcí dávky nebo přerušení léčby. Nemocní léčení bosentanem vyžadují proto pravidelnou kontrolu jaterních testů.

Ambrisentan je selektivním antagonistou endotelinových receptorů A. V randomizovaných kontrolovaných studiích s PAH idiopatickou a asociovanou se systémovými chorobami prokázal zlepšení funkční kapacity, hemodynamiky a času do zhoršení. Incidence jaterních testů je nízká, okolo 0,8-3% léčených případů. U ambrisentanu byl popsán výskyt periferních otoků.

Macitentan je opět duálním antagonistou endotelinových receptorů, byl vyvinutý obměnou molekuly bosentanu za účelem zvýšení efektivity a bezpečnosti. Ve studii SERAPHIN u 742 pacientů s PAH signifikantně redukoval složený endpoint zahrnující morbiditu i mortalitu a patří tak mezi úzkou skupinu specifických léků, mající i mortalitní evidenci. Nevede k alteraci jaterních testů, ale u 4,3% nemocných byl popsán pokles hemoglobinu.

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Inhibice enzymu fosfodiesterázy 5 (PDE-5) vede ke snížené degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) a k vasodilataci zprostředkované signální cestou oxid dusný-cGMP.

Sildenafil je selektivní inhibitor fosfodiesterázy 5. V randomizovaných studiích prokázal příznivý efekt na symptomy, funkční kapacitu, hemodynamiku a dobu do klinického zhoršení. Většina nežádoucích účinků souvisí s vasodilatací (bolesti hlavy, flush, epistaxe). Kromě původní perorální formy existuje nyní i alternativa pro intravenózní podání.

Tadalafil je selektivní inhibitor PDE-5. V klinické studii zlepšuje funkční kapacitu, symptomy a hemodynamiku v nejvyšší dávce 40mg, používá se v monoterapii nebo v kombinaci s bosentanem. Nežádoucí účinky má podobné jako sildenafil.

Prostanoidy

Prostanoidy jsou syntetická analoga prostacyklinu, který je produkován endoteliálními buňkami a způsobuje silnou vasodilataci a současně inhibuje agregaci destiček.

Epoprostenol je syntetický prostacyklin, který má krátký poločas 3-5 min, jeho molekula je termolabilní, vyžaduje chlazení a kontinuální aplikaci infúzní pumpou do centrálního katetru. V klinických studiích zlepšoval funkční kapacitu i hemodynamiku u idiopatické i SSc-PAH a představuje jedinou léčbu, který vykazala redukci mortality u idiopatické PAH v randomizované studii (116). Mezi nežádoucí účinky patří bolesti hlavy, flush, nauzea, hypotenze, trombocytopenie a vážné komplikace, které souvisí se způsobem aplikace (infekce katetru, sepse, porucha pumpy). Při náhlém vysazení epoprostenolu může dojít k rebound fenoménu a akutnímu selhání pravé komory.

Iloprost je chemicky stabilní prostacyklin, s poločasem 20-30 minut, který je k dispozici pro intravenózní, perorální i inhalační podání. Ve studii AIR (Aerosolized Iloprost Randomized study) zlepšoval symptomy a zvyšoval funkční kapacitu u pacientů s PAH i chronickou trombembolickou plicní hypertenzí (117). Inhalační iloprost je relativně dobře tolerován, dlouhodobý účinek je však sporný.

Treprostinil je analog epoprostenolu, který je stabilní za pokojové teploty. V současné době je k dispozici pro subkutánní, intravenózní i perorální. Při subkutánní aplikaci se aplikuje opět pumpou formou subkutánní infúze, bolestivost a lokální reakce v místě aplikace může vést k přerušení léčby.

Beraprost je prvním chemicky stabilním perorálním analogem prostacyklinu. Ve studii ALPHABET (Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial) bylo prokázáno zlepšení funkční kapacity, která však přetrvávala jen 3-6 měsíců, a nebyl prokázán žádný hemodynamický přínos (118). Nežádoucí účinky obnášely bolesti hlavy, flush, bolesti čelisti a průjem.

Při selhání iniciální léčby se přistupuje k sekvenční kombinační léčbě, kdy se kombinují antagonisté endotelinových receptorů s inhibitory PDE-5 nebo s prostanoidy, nebo prostanoidy a inhibitory PDE-5. Existují současně situace, kdy kombinační léčba je zvažována již časně při stanovení diagnózy PAH.

Topal a Dhurat (2013) v přehledu léčby sklerodermie poukázali evidenci pro bosentan, sildenafil a epoprostenol v indikaci SSc-PAH (119), je však pravděpodobné, že postupně evidenci získají i novější léky, např. ambrisentan ze skupiny blokátorů endotelinových receptorů (120).

Problematiku léčby plicní arteriální hypertenze na základě evidence z dostupných studií recentně detailně popisují doporučení v Uptaded treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension z roku 2013 (121). Specifická léčba PAH, obdobně jako její diagnostika, je koncentrována do Center pro plicní hypertenzi.

Tab. 9 Iniciální léčba plicní arteriální hypertenze

Iniciální léčba PAH				
Doporučení	Evidence	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO FC-IV
I	A nebo B	ambrisentan bosentan macicentan riociguat sildenafil tadalafil	ambrisentan bosentan epoprostenol i.v. iloprost inhal. macicentan riociguat sildenafil tadalafil treprostinil s.c., inhal.	epoprostenol. iv
II a	C		iloprost i.v. treprostinil i.v.	Ambrisentan, bosentan iloprost inhal. a i.v. macicentan riociguat sildenafil, tadalafil treprostinil s.c., i.v.,inhal.
II b	B		beraprost	
	C		iniciální kombinační léčba	iniciální kombinační léčba

WHO-FC - Funkční klasifikace dle WHO (II, III, IV), Pozn.: zvýrazněné léky měly morbiditu a mortalitu jako primární cíl v randomizovaných studiích, nebo snížení všech příčin mortality

2. Cíle práce

Hypotéza: 2D strain pravé komory poskytuje důležitou informaci při hodnocení její globální i regionální funkce a ve vztahu k přítomnosti plicní hypertenze u systémové sklerodermie může být citlivým a časným ukazatelem, využitelným pro indikaci pravostranné srdeční katetrizace.

Hlavní cíl: Vyhodnocení přínosu deformační analýzy pravé komory pomocí speckle tracking echokardiografie pro včasnou diagnostiku plicní hypertenze u systémové sklerodermie a příbuzných jednotek.

Cílem této práce je posoudit přínos longitudinálního strainu pravé komory (RVLS), hodnoceného s využitím speckle trackingu v diagnostice plicní hypertenze.

Dílčí cíle:

- a) Zhodnocení významu laboratorních ukazatelů (BNP, troponin, vybraný autoprotilátkový profil) pro diagnostiku PH u SSc.
- b) Spirometrie, DLCO z pohledu rizika rozvoje plicní hypertenze
- c) Perikardiální změny u nemocných se systémovou sklerodermií
- d) Systolická funkce a dysfunkce u nemocných se systémovou sklerodermií
- e) Diastolická funkce a dysfunkce u nemocných se systémovou sklerodermií

3. Soubor a metodika

3.1 Soubor nemocných

Soubor zahrnoval celkem 74 pacientů, z toho 60 pacientů se systémovou sklerodermií (51 žen, průměrný věk $58,86 \pm 11,88$ let a 9 mužů, průměrný věk $57,55 \pm 11,57$) a 14 pacientů se smíšeným onemocněním pojiva (10 žen, průměrný věk $46,62 \pm 10,98$ let a 1 muž, 36 let), u kterých bylo provedeno vysoce specializované echokardiografické vyšetření.

3.2 Echokardiografie

3.2.1 Odhad systolického tlaku v plicnici

Echokardiografie byla prováděna na přístroji Philips iU 22 (matrixová sonda S5-1, frekvenční rozsah 5 až 1 MHz). Všechna vyšetření bez výjimky byla provedena osobně autorem práce. Systolický tlak v plicnici byl určen z měření maximální rychlosti jetu trikuspidální regurgitace (TRV_{max}) jako součet vrcholového tlakového gradientu trikuspidální regurgitace a tlaku v pravé síni, odhadnutého z rozměru a respirační variability dolní duté žíly na základě platných doporučení (100), do vyšetření bylo zahrnuto měření frakční změny plochy pravé komory (RV-FAC, Right Ventricle Fractional Area Change) a plochy pravé síně (RAA, Right Atrium Area).

V souladu s arbitrárními kritérii pravděpodobnosti plicní hypertenze stanovené na základě echokardiografického vyšetření (100) byli pacienti rozděleni do tří kategorií:

- Kategorie 1 - PH nepravděpodobná ($TR V_{max} < 2,8$ m/s, $PASP < 36$ mmHg, normální funkce pravé komory, bez hypertrofie)
- Kategorie 2 - PH možná ($TR V_{max} 2,8 - 3,4$ m/s, $PASP 36-50$ mmHg, nebo $PASP < 36$ mmHg a přítomnost hypertrofie a/nebo dilatace či dysfunkce pravé komory)
- Kategorie 3 - PH pravděpodobná ($TR V_{max} > 3,4$ m/s, $PASP > 50$ mmHg, přítomnost nebo absence hypertrofie/dilatace a dysfunkce pravé komory).

U všech pacientů s pravděpodobnou plicní hypertenzí (kategorie 3) a u symptomatických pacientů s možnou plicní hypertenzí (kategorie 2) byla provedena pravostranná katetrizace.

3.2.2 Měřené parametry

Standardem bylo provedení specializované echokardiografie, vyšetření však splňovalo požadavky i vysoce specializovaného vyšetření. S ohledem na řešenou problematiku a pro potřeby statistiky byly zpracovány: rozměry levé komory v parasternální projekci na dlouhou osu (LV PLAX), ejekční frakce levé komory (LVEF), vlna E a A transmitrálního toku pulsním Dopplerem, decelerační čas vlny E (DTE), vlny Sm, Em, Am v tkáňovém Doppleru septálního i laterálního okraje mitrálního anulu (Sm_{sep} , Em_{sep} , Am_{sep} , Sm_{lat} , Em_{lat} , Am_{lat}), rozměr pravé komory parasternální dlouho ose (RV PLAX), rozměr v bazální třetině pravé komory v apikální čtyřdutinové projekci (RV A4C), plocha pravé komory v diastole (RVDA), plocha pravé komory v systole (RVSA), frakční změny plochy pravé komory (FAC), plocha pravé síně (RAA), systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu (TAPSE), vlna E_{Tri} a A_{Tri} transtrikuspidálního toku pulsním Dopplerem (E_{Tri} PW a A_{Tri} PW), vlny S, E a A tkáňovém Doppleru laterálního okraje trikuspidálního anulu v apikální čtyřdutinové projekci (S_{Tri} -TDI, E_{Tri} -TDI, A_{Tri} -TDI), akcelrační čas v plicnici (ACT), maximální rychlost trikuspidální regurgitace (TRV_{max}), maximální tlakový gradient trikuspidální regurgitace (TR PPG), diametr dolní duté žíly v subxiphoidální projekci v inspiriu a expiriu, síla stěny pravé komory v subxiphoidální projekci v diastole.

3.2.3 Speckle tracking

Pro speckle tracking a měření strainu volné stěny pravé komory byl použit software PHILIPS Qlab 9.1, obsahující modul CMQ (Cardiac Motion Quantification) umožňující provádět deformační analýzu pomocí speckle tracking echokardiografie. V záznamu čtyřdutinové projekce byla na oblast volné stěny pravé komory aplikována oblast zájmu (ROI) modulu CMQ s možností optimalizace polohy ROI a adjustace hranic na myokard pravé komory. Výsledkem této dodatečné softwarové offline analýzy jsou výsledky globálního longitudinálního strainu volné stěny pravé komory (RV-GLS) a jejích jednotlivých segmentů, bazálního (RVS_{bas}), středního (RVS_{med}) a apikálního (RVS_{apik}).

3.3 Laboratorní vyšetření

Hladiny troponinu T (TnT) a natriuretického peptidu (NT-proBNP) byly stanovovány elektrochemiluminiscenční analýzou (ECLIA, přístroj Hitachi Cobas 8000) s použitím standardizovaných kitů Troponin T hs (cut-off hodnota 0,014 ng/ml, Roche Diagnostics) a proBNP II (cut-off hodnota 125 ng/l).

Autoprotilátky byly stanoveny imunoabsorbční analýzou (*ELISA*, přístroj *TECAN Sunrise™*), a sice: kvalitativně ENA (MASTAZYME ENA Screen 7, kat.č. 733023), anti-Scl 70 a anticentromerové autoprotílátky (MASTAZYME ANA Profil HJS), kvantitativně antinukleosómalní protílátky (5B28L Anti-nucleosome, negativní cut-off hodnota ≤ 20 U/ml, resp. pozitivní cut-off hodnota > 20 U/ml).

3.4 Spirometrie, difuze

Spirometrie a difúzní kapacita plic (DLCO) byly provedena na bodypletyšmografu Jaeger® MasterScreen™.

3.5 Statistické metody

K statistickému zpracování dat byl použit statistický software SPSS Statistics, verze 15 (SPSS Inc. Chicago USA), všechny testy byly provedeny na úrovni signifikance 0.05.

Shapiro-Wilkovými testy normality bylo prokázáno, že většina veličin nemá normální distribuci, proto byly pro zpracování použity neparametrické metody.

Korelace kvantitativních veličin byla ověřena výpočtem Spearmanových korelačních koeficientů.

Vztahy pozitivity autoprotílatek k echokardiografickým a spirometrickým parametrům byly ověřeny Mann-Whitneyovými U-testy.

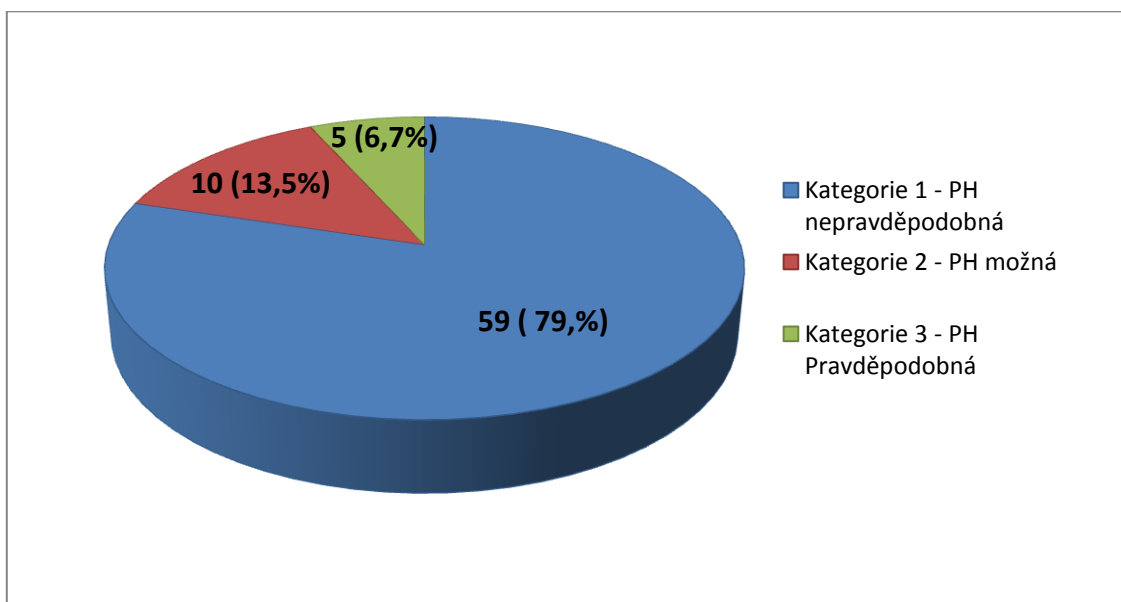
Závislost na diagnóze byla testována Kruskal-Wallisovými testy, v případě, že výsledek byl statisticky významný, bylo provedeno mnohonásobné porovnání po dvojicích pomocí Mann-Whitneyho U-testů. Hladina signifikance byla korigována Bonferroniho korekcí.

4. Výsledky

4.1 Odhad PASP na základě Dopplerovké echokardiografie

Při echokardiografickém vyšetření byla plicní hypertenze (PH) nepravděpodobná u 59 (79,7%) nemocných, možná u 10 (13,5%) a pravděpodobná u 5 (6,7%) nemocných (Graf. 1).

Graf 1 Relativní zastoupení pravděpodobnosti plicní hypertenze u SSc a MCTD (n = 74)



SSc - systémová sklerodermie, MCTD - smíšené onemocnění pojiva

Výsledky shrnující hlavní nálezy měření a vystihující problematiku předkládané práce jsou podle kategorií echokardiograficky odhadovaného PASP, odpovídajících kategorií 1-3 pravděpodobnosti plicní hypertenze, uvedeny v tabulce 10.

Tab. 10 Vybrané echokardiografické a laboratorní parametry podle kategorie systolického PASP (n = 74).

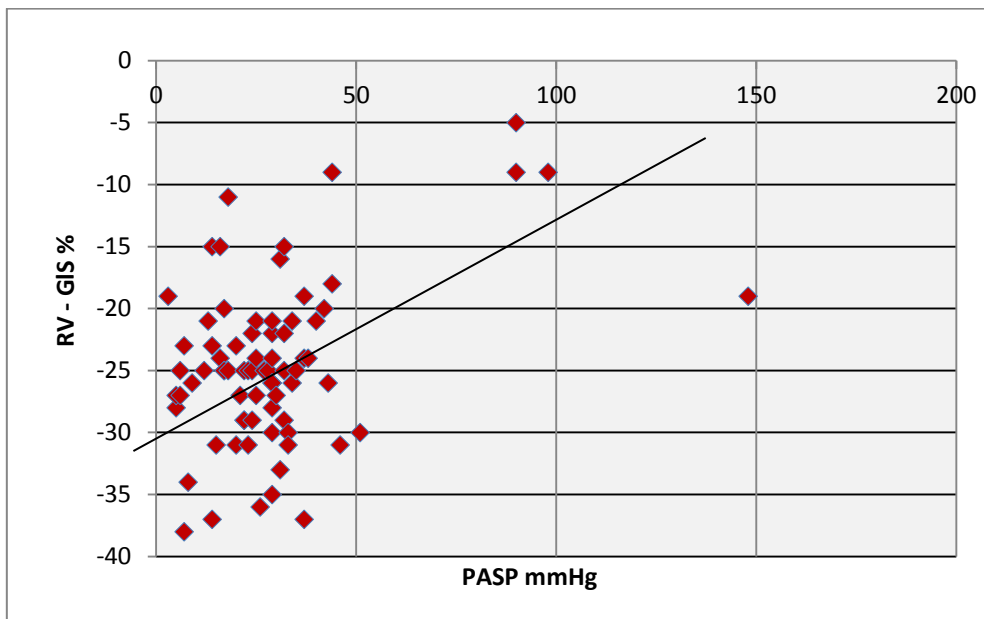
	PASP < 36mmHg	PASP 36-50mmHg	PASP ≥ 50mmHg	p*
n (%)	59 (79,7%)	10 (13,5%)	5 (6,7%)	
EF LK %	62±6,5	63,4 ± 7,7	65,8 ± 7,36	0,769
RV PLAX mm	28,97±4,24	29,3 ± 3,94	34,8 ± 7,82	0,116
RV A4C mm	39,16±5,16	33,7 ± 5,63	39,8±10,42	0,426
FAC %	47,47±6,32	42,0 ± 6,53	34,6 ± 9,18	0,002
RAA cm²	15,15 ± 3,88	18,32 ± 5,39	19,7 ± 0,85	0,024
TAPSE mm	25,4 ± 3,0	23,7 ± 4,8	17,3 ± 6,3	0,024
S_{Tri} TDI cm/s	12,94 ± 2,15	14,28 ± 4,14	10,42 ± 2,67	0,023
RV-GLS %	- 25,59 ± 5,41	- 22,90 ± 7,61	- 14,4 ± 9,00	0,023
RV-S bas %	- 28,67 ± 6,47	- 29,67 ± 9,29	- 18,08 ± 7,85	0,030
RV-S med %	- 27,79 ± 9,58	- 23,60 ± 7,86	- 9,42 ± 17,33	0,017
RV-S api %	- 27,17 ± 8,28	- 24,55 ± 11,97	- 17,77 ± 10,66	0,084
Troponin T ng/ml	0,016 ± 0,016	0,051 ± 0,052	3,76 ± 7,49	0,18
NT-proBNP ng/l	172 ± 261	1009 ± 1913	1778 ± 1009	0,00001
DLCO %	63,9 ± 15,2	46,2 ± 18,4	40,0 ± 14,3	0,002

PASP – systolický tlak a. pulmonalis, EF LK – ejekční frakce levé komory, RV PLAX - velikost pravé komory v parasternální projekci, RV-A4C - rozměr pravé komory v apikální čtyřdutinové projekci, FAC – frakční změna plochy pravé komory, RAA – plocha pravé síně, TAPSE – systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu, S_{Tri} TDI - systolická rychlost trikuspidálního anulu v tkáňovém Doppleru (TDI), RV-GLS – globální longitudinální strain volné stěny pravé komory, RV-S bas – strain bazálního segmentu pravé komory, RV-S med – strain mediálního segmentu pravé komory, RV-S api – strain apikálního segmentu pravé komory, NT-proBNP – N-terminalní natriuretický peptid, DLCO – difúzní kapacita plic. * Kruskal Wallisův test

4.2 Speckle tracking echokardiografie

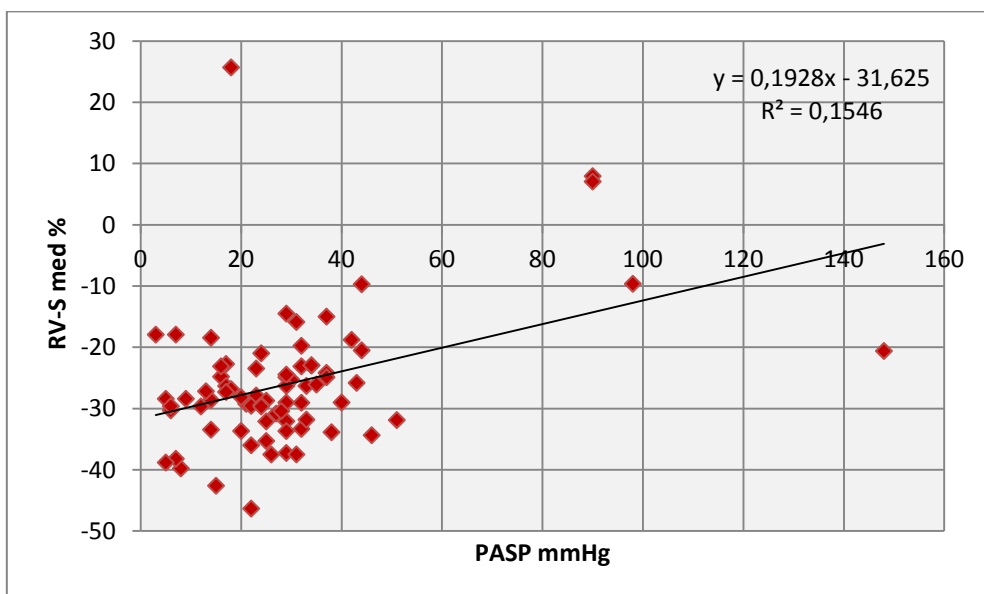
Signifikantní korelace byly zjištěny pro PASP a globální longitudinální strain volné stěny pravé komory ($p = 0,023$) (Graf 2), z bazálního, středního a apikálního segmentu volné stěny pravé komory pak s PASP nejlépe koreloval segment střední (RV-S med) ($P=0,017$) (Graf 3).

Graf 2 Závislost globálního strainu volné stěny pravé komory a odhadu PASP ($p = 0,023$).



RV-GLS - globální longitudinální strain pravé komory, PASP - systolický tlak v plicnici

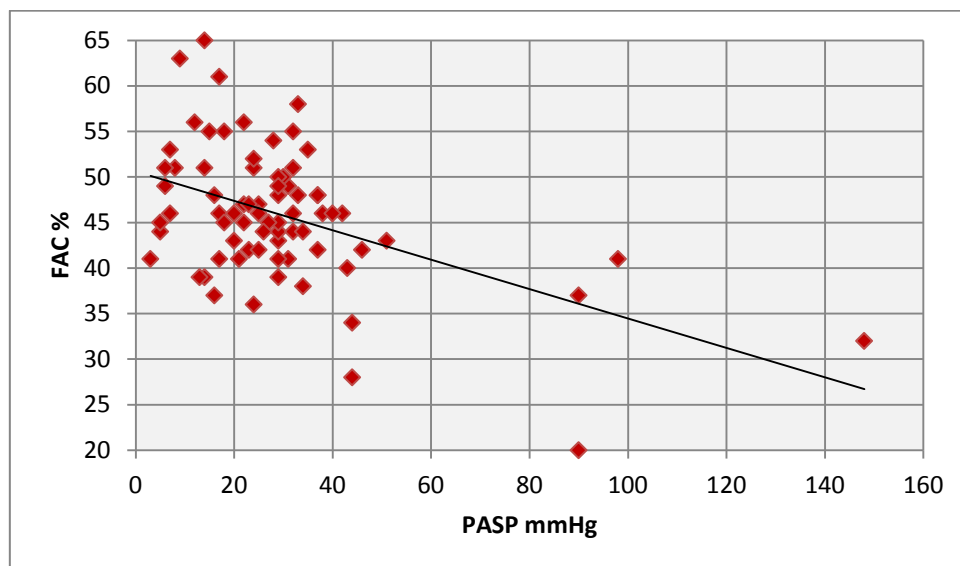
Graf 3 Závislost strainu středního segmentu volné stěny pravé komory a odhadu PASP



RV-S med - longitudinální strain středního segmentu pravé komory, PASP - systolický tlak v plicnici

Frakční změna plochy pravé komory (FAC) korelovala negativně jak s PASP ($r = 0,320$, $p = 0,05$) (Graf č. 4), tak s plochou pravé síně (RAA) ($r = 0,509$, $p = 0,002$).

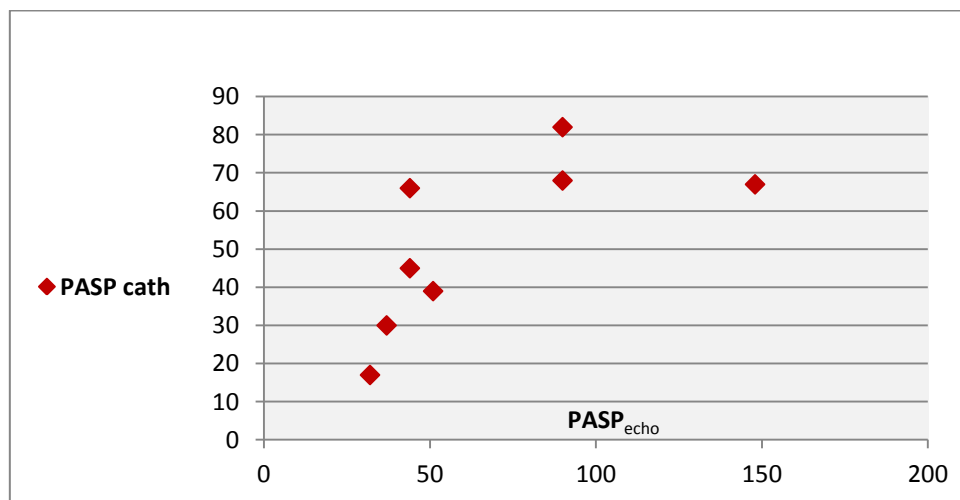
Graf 4 Závislost frakční změny plochy pravé komory a odhadu PASP



FAC - Frakční změna plochy pravé komory, PASP - systolický tlak v plicnici

PASP odhadovaný při echokardiografii vykázal silnou korelaci s invazivně měřeným $PASP_{cath}$ u podskupiny katetrizovaných pacientů ($r = 0,873$).

Graf 5 Vztah odhadu PASP (echo) a invazivně měřeného (RHC) (n = 8)



$PASP_{cath}$ - systolický tlak v plicnici při pravostranné katetrizaci PASP - systolický tlak v plicnici odhadovaný při echokardiografickém vyšetření

V podskupině pacientů indikovaných k invazivnímu vyšetření potvrdila pravostranná katetrizace diagnózu plicní arteriální hypertenzi u 5 z 8 (62,5%), kteří měli střední tlak (PASP) v plicnici \geq 25mmHg.

PASP_{cath} také silně koreloval s globálním longitudinálním strainem pravé komory ($r = 0,793$, $p = 0,033$), s FAC ($r = 0,857$, $p = 0,014$) i s TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) ($r = 0,929$, $p = 0,003$), Spearmanovy koeficienty pro korelace PASP_{cath} s jednotlivými parametry jsou uvedeny v tabulce (Tab. 11).

Tab. 11 Korelace vybraných echokardiografických parametrů s invazivním PASP

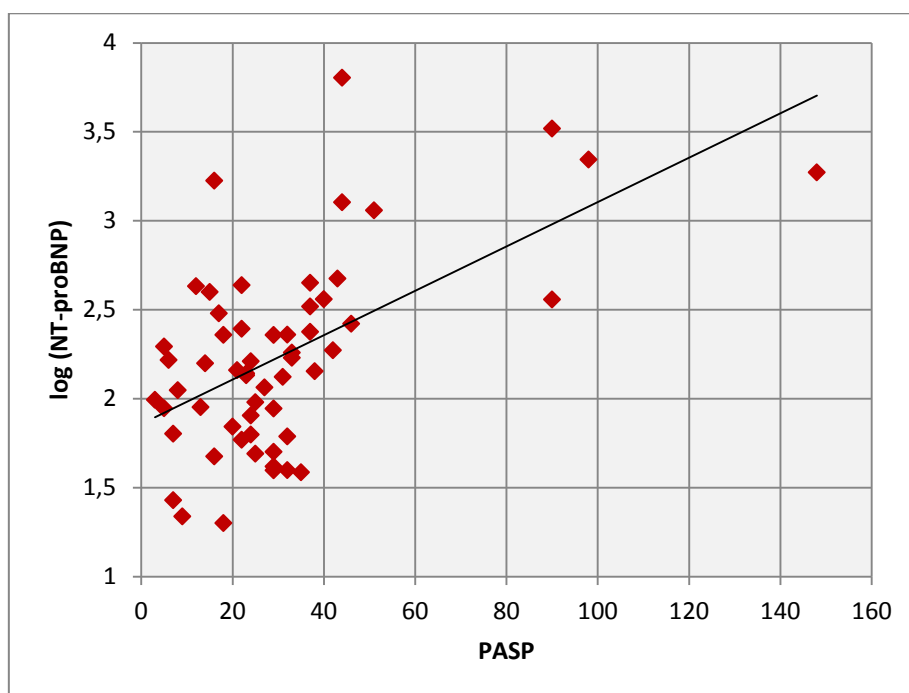
	PASP _{echo}	RV-GLS	RV-S med	FAC	TAPSE	S _{Tri} -TDI
PASP _{cath}	0,873	0,793	0,964	0,857	0,929	0,786
p	0,01	0,033	0,0005	0,014	0,003	0,36

PASP_(cath) – systolický tlak v plicnici měřený při katetrizaci, PASP_{echo} – systolický tlak v plicnici při echokardiografii, RV-GLS – globální longitudinální strain volné stěny pravé komory, RV-S med – strain mediálního segmentu pravé komory, FAC – frakční změny plochy pravé komory, TAPSE – systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu, S_{Tri} TDI - systolická rychlost trikuspidálního anulu v tkáňovém Doppleru (TDI)

4.3 NT-proBNP a troponin, distribuce hodnot

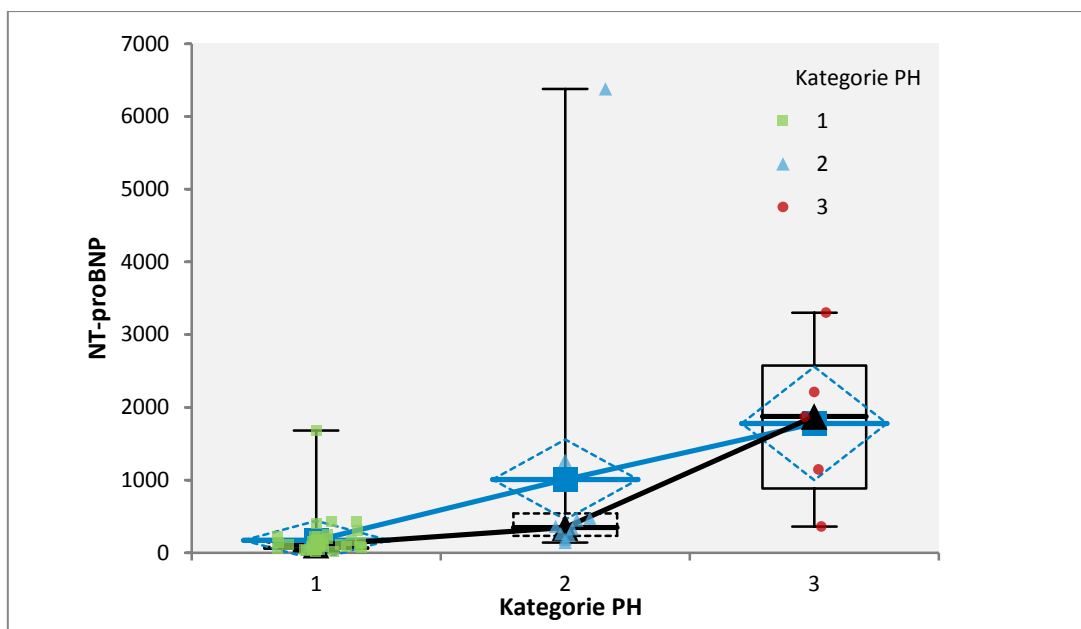
Při hodnocení vztahu echokardiograficky odhadovaného PASP a humorálních parametrů sérové hladiny NT-proBNP signifikantně korelovaly jak s PASP ($r = 0,436$, $p = 0,001$) (Graf 6), tak s kategorií plicní hypertenze ($p = 0,0002$) (Graf 7). Vzhledem k širokému rozpětí hodnot NT-proBNP je použit logaritmus NT-proBNP.

Graf 6 Závislost hladin NT-proBNP na hodnotě PASP



NT-proBNP - N terminální natriuretický peptid, PASP- systolický tlak v plicnici

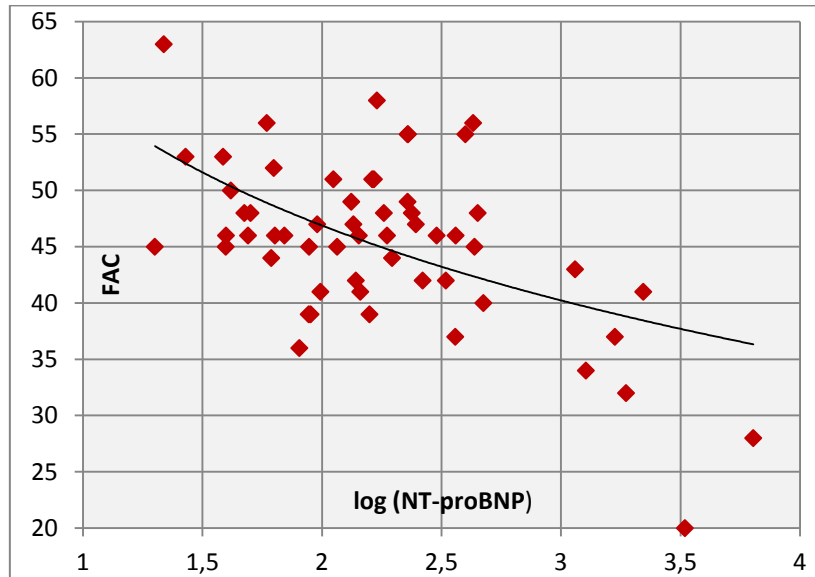
Graf 7 Distribuce hodnot NT-proBNP v závislosti na kategorii plicní hypertenze dle PASP



Kategorie PH: 1-nepravděpodobná, 2 - možná, 3 - pravděpodobná, PH - plicní hypertenze, NT-proBNP - N-terminální natriuretický peptid

Hladiny NT-proBNP velmi dobře korelovaly i s parametrem funkce pravé komory - frakční změnou plochy FAC ($r = 0,348$, $p = 0,008$) (Graf 8).

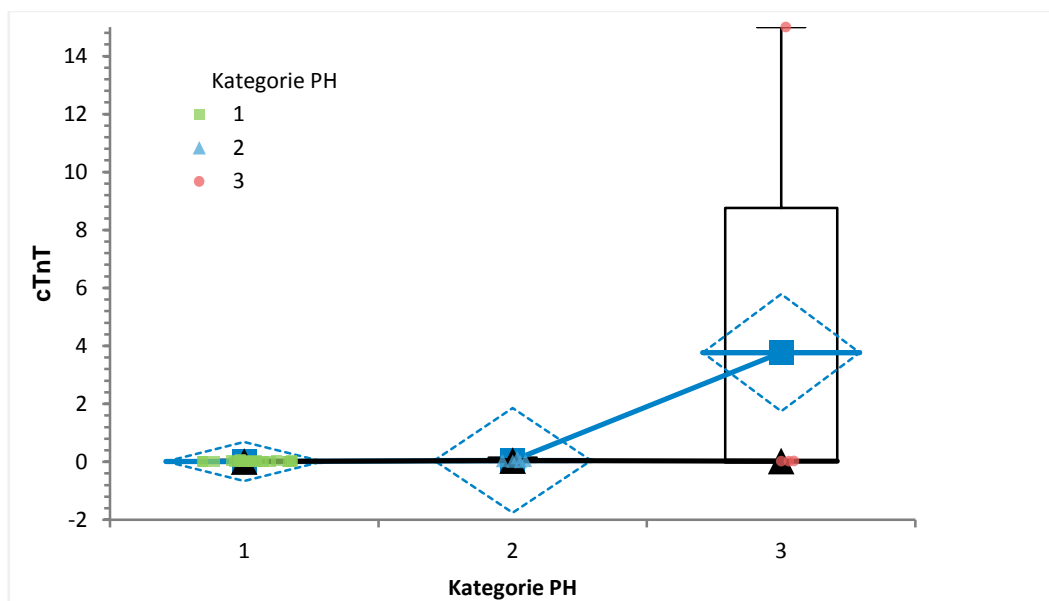
Graf 8 Závislost hladin NT-proBNP a funkce pravé komory vyjádřené FAC



FAC - frakční změna pravé komory, NT-proBNP - N-terminální natriuretický peptid

Troponin T vykazoval pouze izolovaný trend k nadhraničním hodnotám u nemocných kategorie 3 s pravděpodobnou plicní hypertenzí (Graf 9).

Graf 9 Distribuce hodnot NT-proBNP v závislosti na kategorii plicní hypertenze dle PASP

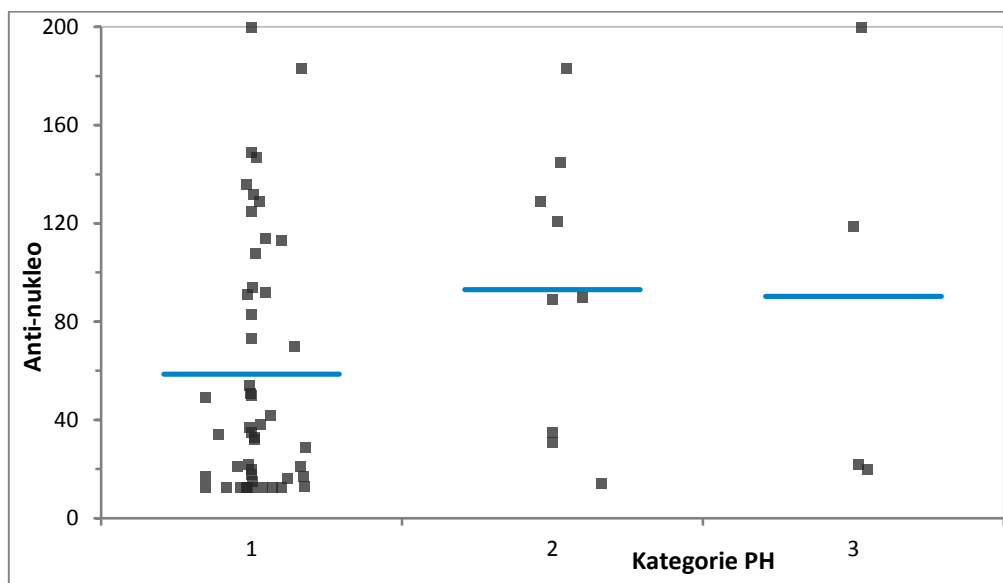


Kategorie PH: 1-nepravděpodobná, 2 - možná, 3 - pravděpodobná, PH - plicní hypertenze, cTnT - Troponin T

4.4 Protilátkový profil nemocných

U nemocných s možnou a pravděpodobnou plicní hypertenzí (kategorie 2 a 3) byl zaznamenán trend k vyšší hladině antinukleosomálních autoprotilátek ve srovnání s nemocnými s nepravděpodobnou plicní hypertenzí (kategorie 1); hladiny kategorie 2 a 3 se již mezi sebou nelišily (Graf 10).

Graf 10 Distribuce antinukleosomálních autoprotilátek dle pravděpodobnosti plicní hypertenze



Kategorie PH: 1-nepravděpodobná, 2 - možná, 3 - pravděpodobná, PH - plicní hypertenze, Anti-nukleo - antiukleosomální autoprotilátky

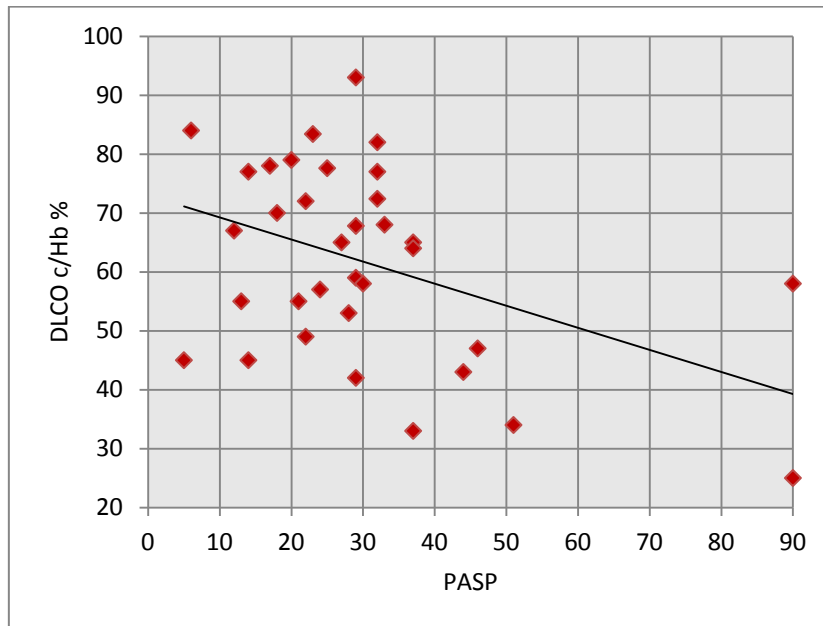
Antracentromerové a anti-Scl 70 autoprotilátky v našem souboru neměly žádný signifikantní vztah k PASP či ostatním echokardiografickým parametrům.

Mann-Whitneyho U-testem byly zjištěny rozdíly ve spirometrii a stanovení DLCO, kdy pacienti s pozitivitou antracentromerových autoprotilátek měli signifikantně nižší celkovou vitální kapacitu plic (TLC %, $p = 0,013$) a anti-Scl 70 pozitivní pacienti měli nižší difúzní kapacitu plic.

4.5 Difúzní kapacita plic a ventilační parametry

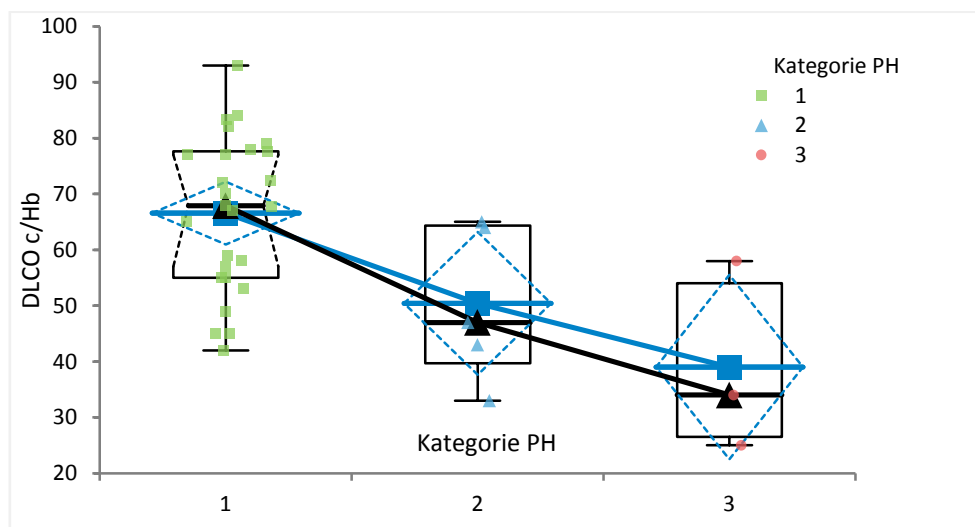
Difúzní kapacita plic korigovaná na hemoglobin (**DLCO c/Hb**) statisticky významně korelovala s odhadem systolického tlaku v plicnici ($p=0,0028$) (graf 11) a kategorií plicní hypertenze (Graf 12) i se změnou plochy pravé komory FAC ($r = 0,319$, $p = 0,0006$) (Graf 13).

Graf 11 Závislost difúzní kapacity plic na hodnotě PASP



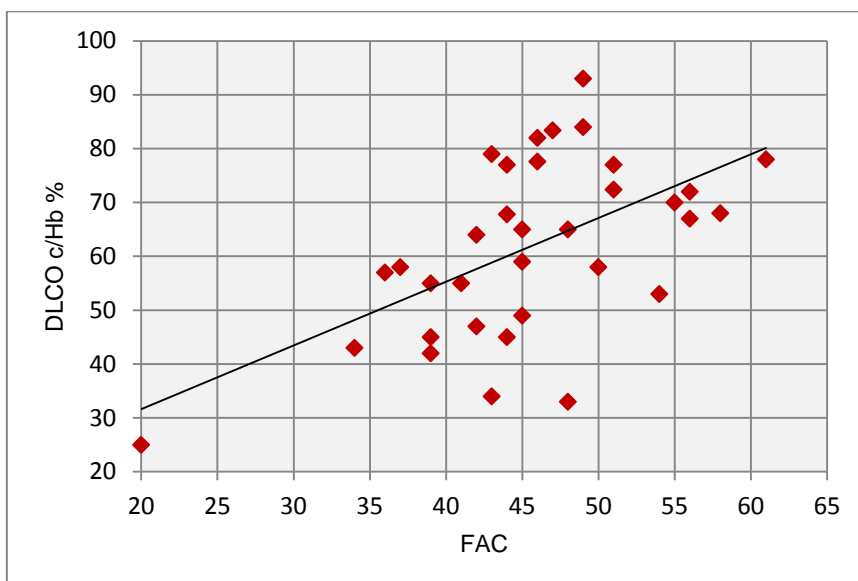
DLCO c/Hb - difúzní kapacita plic korigovaná na hodnotu hemoglobinu, PASP - systolický tlak v plicnici

Graf 12 Distribuce difúzní kapacity plic podle kategorie PH



Kategorie PH: 1-npravděpodobná, 2 - možná, 3 - pravděpodobná DLCO c/Hb - difúzní kapacita plic korigovaná na hodnotu hemoglobinu

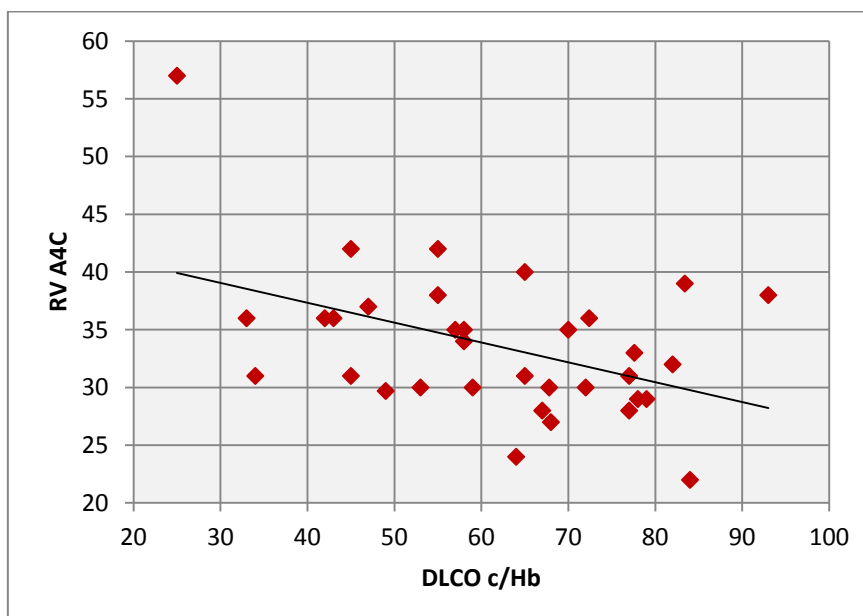
Graf 13 Vztah mezi difúzní kapacitou plic a funkcí pravé komory vyjádřenou FAC



DLCO c/Hb - difúzní kapacita plic, FAC - frakční změna plochy pravé komory

Dále byla zjištěna negativní korelace mezi difúzní kapacitou plic a velikostí pravé komory na ($r = -0,357$, $p=0,0382$) (Graf 14).

Graf 14. Závislost velikosti pravé komory na difúzní kapacitě plic



DLCO c/Hb - difúzní kapacita plic, RV A4C - rozměr pravé komory

4.6 Perikardiální změny u nemocných se systémovou sklerodermií

Perikardiální výpotek mělo 9 (12,2 %) nemocných, jednalo o 4 nemocné s limitovanou a 3 s difúzní formou sklerodermie, 2 nemocní měli smíšené onemocnění pojiva. Z pacientů s perikardiálním výpotkem možnou plicní hypertenzi měli 2 a pravděpodobnou 1 nemocný. Průměrná velikost perikardiálního výpotku byla $4,8\text{mm} \pm 3,4\text{mm}$, maximální velikost 10 mm.

4.7 Systolická funkce levé komory

Kruskal-Wallisovými testy nebyla v žádné kategorii souboru zjištěna závislost PASP na systolické funkci levé komory, která byla hodnocena ejekční frakcí levé komory (EF LK) ($p=0,769$). Průměrná EF LK celého souboru byla $63,21 \pm 6,66$ %. Pouze 2 (2,7 %) nemocní měli EF LK < 50%. Nejnižší EF LK 48% měl nemocný v kategorii 1 (nepravděpodobné) plicní hypertenze, v kategorii 3 (pravděpodobné) plicní hypertenze činila nejnižší EF LK 58 %.

4.8 Diastolická funkce levé komory

Diastolická dysfunkce byla zjištěna u 50 (67,6 %) nemocných; mezi nimi 44 (88 %) mělo poruchu diastolické relaxace, 4 (8 %) pseudonormalizaci 2 (4 %) restriktivní typ plnění. Fischerovými exaktními testy v našem souboru nebyla prokázána závislost PASP na diastolické dysfunkci ($p = 0,809$).

Kategorie nemocných byly porovnány Mann-Whitney U-testem. Bylo prokázáno, že pacienti s diastolickou dysfunkcí mají statisticky významně nižší hodnoty parametru VC ($p = 0,004$) a parametru FEV1 ($p = 0,002$).

Systolické tlaky v plicnici, resp. pravděpodobnost plicní hypertenze v našem souboru nekorelovaly s parametry systolické ani diastolické funkce levé komory.

4.9 Cut-off hodnoty hlavních parametrů

V předpovědi možné a pravděpodobné plicní hypertenze (kategorie 2 a 3) v naší práci byly ROC (Receiver Operating Characteristic) analýzami stanoveny následující cut-off hodnoty:

RVSmed:	26,08% (sensitivita 73,3%, specificita 69,5%)
NT-proBNP	229,2 ng/l (sensitivita 86,7% a specificita 85,7%),
FAC:	44 % (sensitivita 66,7% a specificita 74,6%)
DLCO	59% (sensitivita 75,0%, specificita 65,4%).

4.10 Srovnání difúzní a limitované formy sklerodermie a smíšeného onemocnění pojiva

Nemocní s difúzní a limitovanou formou sklerodermie a smíšeným onemocněním pojiva se nelišili v odhadovaném PASP, globálním longitudinálním strainu či dalších parametrech pravé komory (FAC, TAPSE, S_{Tri} -TDI) ani v ejekční frakci levé komory.

Nemocní s difúzní formou sklerodermie měli výrazně horší plicní funkce, zejména difúzní kapacitu plic ($p=0.0002$).

Nemocní se smíšeným onemocněním pojiva byli ve srovnání s pacienty se sklerodermií statisticky významně mladší. Srovnání uvedených parametrů obsahuje tabulka (Tab. 12).

Tab 12 Vybrané parametry souboru podle typu diagnózy (n = 74).

	SScl difúzní	SScl limitovaná	MCTD	P*
n	30	30	14	
věk	60.3 ± 11.0	56.6 ± 11.8	45.8 ± 10.9	0.001
EF LK %	63.1 ± 6.9	64.1 ± 6.3	62.2 ± 6.9	0.745
PASP mmHg	35.5 ± 30.5	23,5 ± 24.5	28.3 ± 25.0	0.315
FAC %	43.3 ± 8.17	47.9 ± 6.3	47.2 ± 6.53	0.096
TAPSE mm	23.4 ± 4.7	25.7 ± 2.8	25.9 ± 4.7	0.270
S_{Tri} TDI cm/s	12.76 ± 3.25	13.04 ± 2.14	13.22 ± 2.04	0.742
RV GLS %	-22.5 ± 7.10	-26.7 ± 5.3	-24.14 ± 7.56	0.046
TLC %	90.3 ± 19.0	109.6 ± 25.9	103.6 ± 13.1	0.009
DLCO %	48.9 ± 16.9	67.5 ± 14.3	66.7 ± 13.2	0.0002

SScl – systémová skleróza, MCTD - smíšené onemocnění pojiva, EF LK – ejekční frakce levé komory, PASP – systolický tlak v plicnicili, FAC – Fraction Area Change, TAPSE – systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu, S_{Tri} TDI - systolická rychlost trikuspidálního anulu v tkáňovém Doppleru (TDI), RV-GLS – globální longitudinální strain volné stěny pravé komory, TLC – celková kapacita plic, DLCO – difúzní kapacita plic, * Kruskal Wallis Test

5. Diskuze

Sklerodermie bývá provázána řadou vážných orgánových komplikací, z nichž plicní hypertenze patří mezi vedoucí příčiny úmrtnosti (122). Osoby s plicní arteriální hypertenzí spojenou se sklerodermií mají dokonce třikrát horší prognózu než osoby s idiopatickou plicní hypertenzí. (123). Věk nad 60 let, mužské pohlaví a snížená difúzní kapacita plic DLCO < 39% jsou významnými prediktory úmrtnosti u pacientů se sklerodermickou plicní arteriální hypertenzí (124). Údaje o prevalenci PAH u systémové sklerodermie se v literatuře liší, většinou se pohybuje do 12%. V evropském vzorku z 11 center ve Francii a Itálii byla prevalence PAH 5% a v následné metaanalýze zahrnující celkem 3818 nemocných ze 4 dalších studií dosahovala prevalence PAH 9% (125). Naproti tomu v jiné velké italské kohortě (867 pacientů se SSc) byla popsána zřetelně nižší prevalence PAH 3,7 % (126).

V České republice Jansa et al. (2002) popsal ve studii u 203 pacientů se SSc prevalenci PAH 7,08 % (127). Rovněž v naší předkládané práci většina pacientů se systémovou sklerodermií a smíšeným onemocněním pojiva nevykazovala při echokardiografii nálezy svědčící pro přítomnost PAH. Pravděpodobná PAH (PASP > 50mmHg) byla echokardiograficky zjištěna pouze u 5 (6,7%) pacientů a u všech těchto pacientů byla PAH i potvrzena pravostrannou srdeční katetrizací, zatímco u částečně symptomatických pacientů ze skupiny možné PAH (PASP 36-50mmHg), kteří rovněž podstoupili pravostrannou katetrizaci, byla PAH vyloučena. Relativně malý poměr katetrizovaných pacientů může být určitým limitem této práce, který je dán tím, že od zcela asymptomatických nemocných nebyl získán jednoznačný souhlas s invazivním vyšetřením; tito nemocní jsou nadále pečlivě sledováni. Nemocné s nepravděpodobnou plicní hypertenzí nebyli ke katetrizaci neindikováni.

Řada autorů proto hledá další neinvazivní i invazivní prediktory plicní hypertenze, jako např. zátěžovou dopplerovskou echokardiografii (128) nebo i invazivně hodnocenou zátěží indukovanou plicní hypertenzi (129), která může spolehlivě rozlišit mezi jednotlivými typy PH, včetně plicní venózní hypertenze či "nepropociální" PAH (130) a rozlišit tak mezi zátěží indukovanou PAH a diastolickou dysfunkcí levé komory (131). S ohledem na nedořešené metodologické problémy není zátěžová Dopplerovská echokardiografie v diagnostice PAH zatím doporučena (67).

Otázku indikace nemocných k echokardiografickému a následně katetrizačnímu vyšetření se snaží řešit komplexně, s vysokou senzitivitou a klinickými důkazy podpořený algoritmus

vycházející z DETECT study (132), a který kvantitativně hodnotí několik laboratorních, funkčních a echokardiografických parametrů. Mezi vstupní parametry prvního kroku patří poměr $FVC\% / TLCO\%$, přítomnost teleangiektázií, pozitivita anticentromerových autoprotilátek, sérová hladina NT-proBNP, kyseliny močové a srdeční osa na EKG (deviace doprava); při hodnotě DETECT skóre v prvním kroku nad 300 je indikována echokardiografie. Po doplnění plochy pravé síně (RAA) a rychlosti trikuspidální regurgitace TRV_{max} a při hodnotě skóre nad 35 v druhém kroku je pak indikována pravostranná katetrizace. Výhodou je existence kalkulátoru na www.detect-pah.com. Existují však i omezení použití DETECT algoritmu, který byl primárně vyvinut na pacientech se SSc ve vysokém riziku rozvoje PAH ($DLCO\% < 60\%$, více než 3 roky trvání choroby) zahrnutých do studie, a rovněž v klinické praxi nemusí být vždy dostupné všechny vstupní parametry nezbytné ke kalkulaci DETECT skóre.

Speckle tracking a měření strainu pravé komory v zavedené echokardiografické laboratoři může sloužit k získání užitečné doplňující informace v rámci komplexního neinvazivního vyšetření pacientů v riziku plicní hypertenze. Tato metoda však dosud zdaleka není součástí běžného echokardiografického vyšetření. Přínos globálního longitudinálního strainu pomocí speckle trackingu v diagnostice plicní hypertenze byl v současné době doložen v několika pracích. Freed et al. (2014) popsali u 30 pacientů s plicní hypertenzí korelaci longitudinálního strainu pravé komory s její ejekční frakcí, vypočtenou z vyšetření magnetickou rezonancí (133). Ikeda et al. (2014) označil vrcholový systolický strain pravé komory jako nezávislý faktor spojený se středním tlakem v plicnici (MPAP, mean pulmonary artery pressure) $\geq 35\text{mmHg}$ měřeným při pravostranné katetrizaci (134). Jeho cut-off hodnota vrcholového systolického strainu 20,75% byla blízká i cut-off hodnotě zjištěné v této práci.

Určitým překvapením bylo, že nejpříznivější korelace byla zjištěna pro longitudinální strain středního segmentu volné stěny pravé komory, očekávali jsme, že ze srovnávaných segmentů tomu tak bude u segmentu bazálního, oblasti blízké měření TAPSE a rychlosti S_{Tri} -TDI. Je však zřejmé, že na výsledných hodnotách uvedených parametrů se podílí významně i střední segment pravé komory, současně měření mohlo být ovlivněno i definováním hranic středního a bazálního segmentu v oblasti zájmu při pro speckle tracking analýzu.

Zavedené, tkáňovým dopplerem (TDI) snadno měřitelné parametry funkce pravé komory, jako systolická exkurze trikuspidálního anulu (TAPSE) a systolická rychlost trikuspidálního anulu (S Tri TDI) v naší práci potvrdily dobrou korelaci s PASP stanoveném echokardiograficky, stejně jako s PASP_{cath} katetrizované podskupině. Zjištění této práce jsou také v souladu s výsledky nově publikované práce Focardiho et al. (2015), ve které jak konvenční (TAPSE, S-Tri TDI, RV-FAC), tak novější (strain pravé komory) parametry byly porovnávány s vyšetřením magnetickou rezonancí srdce. V této práci se však nejednalo o nemocné se systémovým onemocněním pojiva (135).

Nové echokardiografické metody, jako např. deformační analýza s využitím speckle trackingu byly nedávno použity u systémové sklerodermie k hodnocení levé (136) i pravé komory (137), avšak nikoliv blíže ve vztahu k hodnocení plicní hypertenze.

Z laboratorních ukazatelů byl v předkládané práci nejsilnějším parametrem v předpovědi plicní hypertenze NT-proBNP; v ROC (Receiver operating characteristic) analýze vykazovala cut-off hodnota pro NT-proBNP 229.2 ng/l nejlepší poměr mezi specificitou a senzitivitou. Williams et al. (2006) stanovil pro cut-off hodnotu NT-pro BNP 395 pg/ml senzitivitu 55,9 % a specifitu 95,1% pro identifikaci PAH u systémové sklerodermie (88). V dalších studiích hodnotících NT-proBNP v diagnostice plicní arteriální hypertenze u systémových chorob pojiva, byla stanovena hodnota cut-off >236 pg/ml se specificitou 83–100% pro PAH (138).

Troponin T ani testované autoprotilátky neměly přímý vztah k přítomnosti PAH. Anti-Scl-70 autoprotilátky korelovaly s nižší difúzní kapacitou plic a anticentromerové autoprotilátky korelovaly s nižší celkovou kapacitou plic. Grader - Beck a spol. popsali spojitost anti-4S-LacNAc protilátky s vyšší prevalencí plicní hypertenze (139) u systémové sklerodermie, což si zaslouží další výzkum. NT-proBNP a DLCO jsou tedy zatím nejspolehlivější prediktory plicní hypertenze u pacientů se systémovou sklerodermií (140, 141).

V našem souboru byli nemocní s MCTD významně mladší než nemocní se sklerodermií. Difúzní forma sklerodermie byla spojena se významně horšími hodnotami celkové i difúzní kapacity plic v porovnání s limitovanou formou sklerodermie či MCTD. To odpovídá dokumentované vyšší incidenci plicního postižení u difúzní formy sklerodermie (142). Kromě globálního longitudinálního strainu pravé komory, který byl nižší u difúzní formy ($p = 0,046$), nebyly v echokardiografických parametrech pozorovány jiné signifikantní rozdíly mezi difúzní a limitovanou formou sklerodermie a smíšeným onemocněním pojiva.

6. Závěry

Plicní arteriální hypertenze (PAH) u systémové sklerodermie (SSc) je prognosticky vážnou a život ohrožující orgánovou komplikací. Její neinvazivní diagnostika je založena na echokardiografickém odhadu systolického tlaku v plicnici (PASP, pulmonary artery systolic pressure) Dopplerovskou echokardiografií. Mezi prediktory plicní hypertenze u systémové sklerodermie patří snížená difúzní kapacita plic (DLCO) a zvýšené hladiny NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) (143). Měření frakční změny plochy pravé komory i nevdory nárokům na kvalitní zobrazení a delineaci volné stěny pravé komory se ukazuje být spolehlivým parametrem korelujícím s hodnotami tlaku v plicnici, difúzní kapacitou plic i hladinami NT-proBNP, podobně jako TAPSE a systolická rychlost trikuspidálního anulu.

V odpovědi na hlavní cíl předkládané práce je možno konstatovat:

1. Speckle tracking echokardiografie (STE) a deformační analýza má potenciál odhalit globální i regionální (segmentální) poruchu funkce pravé komory a 2D strain (globální i segmentální) korelují se systolickým tlakem v plicnici i dalšími parametry funkce pravé komory.
2. Deformační analýza volné stěny pravé komory odráží sekundární změny myokardu volné stěny pravé komory vystavené tlakové zátěži a nenahradí kvantitativní odhad plicní hypertenze standardním postupem.

Dílčí cíle lze shrnout do následujících bodů:

- a) NT-proBNP je nespolehlivějším laboratorním ukazatelem přítomnosti a tíže plicní hypertenze. Protilátkový profil hraje jen marginální roli.
- b) DLCO a transfer faktor jsou rovněž citlivými parametry z pohledu rizika rozvoje plicní hypertenze
- c) Perikardiální změny u nemocných se systémovou sklerodermií se vyskytují asi u 12 % případů, jsou v naprosté většině hemodynamicky nevýznamné.
- d) Systolická dysfunkce (EF LK < 50%) se vyskytuje cca v 2,7 % a nekoreluje s přítomností plicní hypertenze
- e) Diastolická dysfunkce je častější (v našem souboru 67,6 %) a rovněž nevykazuje korelaci s plicní hypertenzí.

6.1 Závěry pro praxi

Pravidelný screening plicní arteriální hypertenze je důležitou součástí dispenzární péče o pacienty se systémovou sklerózou. Pravostranná katetrizace srdce nadále zůstává zlatým standardem v diagnostice PAH, nezbytným k potvrzení diagnózy před rozhodnutím o zahájení specifické léčby PAH, ovlivňující přežití nemocných. Echokardiografie je prvním krokem v této aktivitě a kromě zavedeného algoritmu odhadu systolického tlaku v plicnici spolu se stanovením hladiny NT-proBNP a vyšetřením DLCO, deformační analýza volné stěny pravé komory pomocí 2D-strainu s použitím speckle tracking echokardiografie (STE) může být užitečným doplňkem. Limitací této metody je požadavek na získání kvalitního echokardiografického obrazu pravé komory a nutnost dodatečného softwarového zpracování obrazových dat, což je časově náročnější.

Snadněji měřitelné parametry funkce pravé komory - TAPSE, rychlost trikuspidálního anulu S_{Tri} -TDI, frakční změna plochy pravé komory (FAC) a v neposlední řadě plocha pravé síně (RAA) si uhájily své místo a pro svou jednoduchost budou nadále preferovanými parametry v každodenní praxi. Další výzkum jakož i pokračující vývoj echokardiografického softwaru přinesou zřejmě odpovědi otázky ohledně širšího uplatnění speckle tracking echokardiografie na tomto poli.

7. Seznam tabulek

Tab. 1 Akutní a potenciálně život ohrožující manifestace revmatických chorob

Tab. 2 Formy systémové sklerodermie

Tab. 3 Kritéria ACR/EULAR pro klasifikaci systémové sklerózy

Tab. 4 Patofyziologická klasifikace plicní hypertenze

Tab. 5 Revidovaná nomenklatura a klasifikace plicní arteriální hypertenze (Nice, 2013)

Tab. 6 Modifikovaná funkční klasifikace dle NYHA u plicní hypertenze (tzv. WHO klasifikace)

Tab. 7 Odhad tlaku v pravé síni na základě diametru a respirační variability dolní duté žíly

Tab. 8 Arbitrární kritéria odhadu přítomnosti plicní hypertenze

Tab. 9 Iniciální léčba plicní arteriální hypertenze

Tab. 10 Vybrané chokardiografické a laboratorní parametry podle kategorie systolického PASP

Tab. 11 Korelace vybraných echokardiografických parametrů s invazivním PASP

Tab. 12 Vybrané parametry souboru podle typu diagnózy

8. Seznam grafů

- Graf 1 Relativní zastoupení pravděpodobnosti plicní hypertenze u SSc a MCTD
- Graf 2 Závislost globálního strainu volné stěny pravé komory a odhadu PASP ($p = 0,023$)
- Graf 3 Závislost strainu středního segmentu volné stěny pravé komory a odhadu PASP
- Graf 4 Závislost frakční změny plochy pravé komory a odhadu PASP
- Graf 5 Vztah odhadu PASP (echo) a invazivně měřeného (RHC)
- Graf 6 Závislost hladin NT-proBNP na hodnotě PASP
- Graf 7 Distribuce hodnot NT-proBNP v závislosti na kategorii plicní hypertenze dle PASP
- Graf 8 Závislost hladin NT-proBNP a funkce pravé komory vyjádřené FAC
- Graf 9 Distribuce hodnot NT-proBNP v závislosti na kategorii plicní hypertenze dle PASP
- Graf 10 Distribuce antinukleosomálních autoprotilátek dle pravděpodobnosti plicní hypertenze
- Graf 11 Závislost difúzní kapacity plic na hodnotě PASP
- Graf 12 Distribuce difúzní kapacity plic podle kategorie PH
- Graf 13 Vztah mezi difúzní kapacitou plic a funkcí pravé komory vyjádřenou FAC
- Graf 14. Závislost velikosti pravé komory na difúzní kapacitě plic

9. Literatura

1. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del-Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1988;319(13):817-23.
2. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(3):275-84.
3. Horák P, Ciferská H, Krajsová B. Organové manifestace revmatických chorob. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, Šenolt L, Mann H, Štěpán J, editors. *Revmatologie.* Praha: Maxdorf-Jesenius; 2012. p. 106-37.
4. Martinez-Martinez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Reumatol Clin.* 2014;10(4):248-53.
5. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Armona J, Fernandez-Sueiro JL, Rodriguez-Valverde V. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus: a new syndrome or an index of disease activity? *Lupus.* 1995;4(4):259-62.
6. Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, Benton M, Reibman J, Epstein H, et al. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1991;114(11):941-7.
7. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2074-82.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-50.
9. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-82.
10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.

11. Hallowell RW, Ascherman DP, Danoff SK. Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(2):239-48.
12. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013;68(3):261-73.
13. Guillevin L, Durand-Gasselino B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999;42(3):421-30.
14. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun*. 2014;48-49:108-12.
15. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA jr. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90.
16. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol*. 2005;32(4):649-55.
17. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii32-5.
18. Batal I, Domsic RT, Medsger TA, Bastacky S. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol*. 2010;2010:543704.
19. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël LH, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1040-8.
20. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10 Pt 2):e305-14.
21. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):728-39.
22. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(9):1283-9.
23. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM, et al. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1641-7.
24. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):358-67.

25. Wangkaew S, Euathrongchit J, Patiwetwitoon S, Prasertwitayakij N, Kasitanon N, Louthrenoo W. The relevance of high-resolution computed tomographic findings and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(8):878-85.
26. Luo Y, R X. Interstitial Lung Disease in Scleroderma: Clinical Features and Pathogenes. *Rheumatology* [Internet]. 2011:[5 p.]. Available from: <http://omicsonline.org/interstitial-lung-disease-in-scleroderma-clinical-features-and-pathogenesis-2161-1149.S1-002.pdf>.
27. Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43(10 Pt 2):e329-43.
28. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2013;143(3):814-24.
29. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP, Goldin JG, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2797-808.
30. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R124.
31. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Rawstron AC, Rehman A, Emery P, et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 47. England2008. p. 552-3.
32. Haroon M, McLaughlin P, Henry M, Harney S. Cyclophosphamide-refractory scleroderma-associated interstitial lung disease: remarkable clinical and radiological response to a single course of rituximab combined with high-dose corticosteroids. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5(5):299-304.
33. Yoo WH. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):795-8.
34. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43(10 Pt 2):e279-91.
35. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2005;32(1):51-7.

36. Gliddon AE, Dore CJ, Maddison PJ. Influence of clinical features on the health status of patients with limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):473-9.
37. Marie I. [Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med.* 2006;35(12 Pt 2):1952-65.
38. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S15-8.
39. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:iii36-9.
40. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(3):134-44.
41. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):241-9.
42. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Parodi A, Cittadini G, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(5):408-13.
43. Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM, Bhansing KJ, van Riel PL, Fransen J, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1317-21.
44. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):7062-8.
45. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(1):22-9.
46. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(6):621-9.
47. Baron M, Hudson M, Steele R. Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2737-43.
48. Recasens MA, Puig C, Ortiz-Santamaria V. Nutrition in systemic sclerosis. *Reumatol Clin.* 2012;8(3):135-40.
49. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, Corrigan ML, Coughlin KL, Shatnawei A, et al. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. *J Clin Gastroenterol.* 2015.
50. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Rai AB, Matthews PM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a

clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:21.

51. Rodriguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernandez-Reyes P, Montero-Duarte K, Martinez-Reyes C, Reyes-Utrera C, et al. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):647-54.

52. Plastiras SC, Toumanidis ST. Systemic sclerosis: the heart of the matter. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(4):287-300.

53. Boueiz A, Mathai SC, Hummers LK, Hassoun PM. Cardiac complications of systemic sclerosis: recent progress in diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(6):696-703.

54. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):31-6.

55. Akram MR, Handler CE, Williams M, Carulli MT, Andron M, Black CM, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1395-8.

56. Derk CT, Jimenez SA. Acute myocardial infarction in systemic sclerosis patients: a case series. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):965-8.

57. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2004;6(2):137-40.

58. Ferrari R, Bohm M, Cleland JG, Paulus WJ, Pieske B, Rapezzi C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail*. 2015.

59. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55.

60. Bečvář R, Soukup T, Štork J, Suchý D, Němec P, Jansa P, et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro diagnostiku systémové sklerodermie. *Čes Revmatol*. 2014;22(2):51-68.

61. Garcia de la Pena Lefebvre P, Nishishinya MB, Pereda CA, Loza E, Sifuentes Giraldo WA, Roman Ivorra JA, et al. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2015.

62. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363-73.

63. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):620-8.
64. Jansa P, Popelová J, Al-Hiti H, Lindner J, Linhart A. Chronická plicní hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti 2010. *Cor Vasa*. 2011;53(3):169-82.
65. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
66. Aschermann A. Nová verze klasifikace plicní hypertenze. *Vnitř Lék*. 2015;61(5):387-91.
67. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537.
68. Wigley FM. Vascular disease in scleroderma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36(2-3):150-75.
69. Morse J, Barst R, Horn E, Cuervo N, Deng Z, Knowles J. Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2379-81.
70. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1732-9.
71. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):70-5.
72. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003;2(2):123-37.
73. Pignone A, Scaletti C, Matucci-Cerinic M, Vazquez-Abad D, Meroni PL, Del Papa N, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with vascular involvement and alveolo-capillary impairment. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16(5):527-32.

74. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, Testoni C, Mallone R, Gabrielli A, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1602-13.
75. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3792-800.
76. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):7s-10s.
77. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93(4):476-82.
78. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809-15.
79. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122(2):156-63.
80. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1088-93.
81. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):569-77.
82. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3522-30.
83. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):202-8.
84. Jabor A. Natriuretické peptidy. Praha: Roche s.r.o; 2010. 247 p.
85. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):884-90.

86. Špinar J, Vítovec J, Hradec J, Málek I, Meluzín J, Špinarová L, et al. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2011. *Cor et Vasa* [Internet]. 2012; 54(2):[e113-e34 pp.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865012000355>.
87. Hesselstrand R, Ekman R, Eskilsson J, Isaksson A, Scheja A, Ohlin AK, et al. Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):366-71.
88. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1485-94.
89. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383-94.
90. Vojáček J, Jánský P, Janota T. Third universal definition of myocardial infarction. *Cor et Vasa* [Internet]. 2013; (55):[e228–e35 pp.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865012001518>.
91. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Lefevre G, Kahan A, et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015.
92. Tamby MC, Chanseaud Y, Humbert M, Fermanian J, Guilpain P, Garcia-de-la-Pena-Lefebvre P, et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2005;60(9):765-72.
93. Okano Y, Steen VD, Medsger TA, Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(1):95-100.
94. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. 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(6):754-63.
95. Catoggio LJ, Bernstein RM, Black CM, Hughes GR, Maddison PJ. Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(1):23-7.
96. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(1):40-6.

97. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35.
98. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Wigley F, Simms R, Bolster M, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):55-62.
99. Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):516-22.
100. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
101. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):615-21.
102. Taleb M, Khuder S, Tinkel J, Khouri SJ. The diagnostic accuracy of Doppler echocardiography in assessment of pulmonary artery systolic pressure: a meta-analysis. *Echocardiography*. 2013;30(3):258-65.
103. Linhart A, Paleček T, Aschermann M. *Echokardiografie pro praxi*. Praha: Audioscan; 2002. 245 p.
104. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(7):691-8.
105. Hutýra M, Skála T, Ostránský J, Marek D, Baslerová V, Grofková H. Predikce plicích tlaků levé komory srdeční pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie v intenzivní péči. *Cor Vasa*. 2006;48(4):180-85.
106. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1021-7.

107. Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Right ventricular strain in pulmonary embolism by Doppler tissue echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(11):1210-2.
108. Kittipovanonth M, Bellavia D, Chandrasekaran K, Villarraga HR, Abraham TP, Pellikka PA. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(9):1035-41.
109. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 30. United States 2011. p. 71-83.
110. Hutrya M, Skála T, Kamínek M, Horák D. Speckle tracking echokardiografie - nová ultrazvuková metoda hodnocení globální a regionální funkce myokardu. *Kardiol Rev.* 2008;10(1):8-13.
111. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
112. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):1074-84.
113. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1995;75(3):55a-62a.
114. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):40s-7s.
115. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* 2003;123(2):344-50.
116. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296-301.
117. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322-9.
118. .
119. Topal AA, Dhurat RS. Scleroderma therapy: clinical overview of current trends and future perspective. *Rheumatol Int.* 2013;33(1):1-18.

120. Saggari R, Khanna D, Shapiro S, Furst DE, Maranian P, Clements P, et al. Brief report: effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):4072-7.
121. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D60-72.
122. Hachulla E, Clerson P, Airò P, Cuomo G, Allanore Y, Caramaschi P, et al. Value of systolic pulmonary arterial pressure as a prognostic factor of death in the systemic sclerosis EUSTAR population. *Rheumatology (Oxford).* 2015.
123. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique Predictors of Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in the Reveal Registry. *Chest.* 2014.
124. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):489-95.
125. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 37. Canada2010. p. 2290-8.
126. Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, Ricciari V, Cuomo G, Breda S, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):31-6.
127. Jansa P, Becvar R, Ambroz D, Palecek T, Tomcik M, Skacelova S, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the Czech Republic. *Clin Rheumatol.* 2012;31(3):557-61.
128. Codullo V, Caporali R, Cuomo G, Ghio S, D'Alto M, Fusetti C, et al. Stress Doppler echocardiography in systemic sclerosis: evidence for a role in the prediction of pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2403-11.
129. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2008;118(21):2183-9.
130. Saggari R, Khanna D, Furst DE, Shapiro S, Maranian P, Belperio JA, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: four distinct entities. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3741-50.

131. Hager WD, Collins I, Tate JP, Azrin M, Foley R, Lakshminarayanan S, et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J*. 2013;7(3):227-36.
132. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340-9.
133. Freed BH, Tsang W, Bhave NM, Patel AR, Weinert L, Yamat M, et al. Right Ventricular Strain in Pulmonary Arterial Hypertension: A 2D Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Study. *Echocardiography*. 2014.
134. Ikeda S, Tsuneto A, Kojima S, Koga S, Nakata T, Yoshida T, et al. Longitudinal strain of right ventricular free wall by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography is useful for detecting pulmonary hypertension. *Life Sci*. 2014;111(1-2):12-7.
135. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):47-52.
136. Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G, Borges AC, Schattke S, Burmester GR, et al. Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:13.
137. Durmus E, Sunbul M, Tigen K, Kivrak T, Ozen G, Sari I, et al. Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension : Speckle-tracking echocardiographic study. *Herz*. 2014.
138. Gladue H, Altorok N, Townsend W, McLaughlin V, Khanna D. Screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):536-41.
139. Grader-Beck T, Boin F, von Gunten S, Smith D, Rosen A, Bochner BS. Antibodies recognising sulfated carbohydrates are prevalent in systemic sclerosis and associated with pulmonary vascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2218-24.
140. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):284-91.
141. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic

sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 15. England 2013. p. R193.

142. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010;103(2):109-15.

143. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3194-201.