

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**Dottorato di ricerca in Fisiopatologia Respiratoria Sperimentale
2005-2007**

Direttore: Prof. Dario Olivieri

Titolo

***ECOCARDIOGRAFIA E TEST DI FUNZIONE
CARDIORESPIRATORIA NELLA SCLERODERMIA
PER UNA PRECOCE IDENTIFICAZIONE DELLA
VASCULOPATIA POLMONARE***

Dottorando: dr. Walter Serra

Tutor : ch.mo prof. Alfredo Chetta

Coordinatore: ch.mo Prof. Dario Olivieri

INDICE

1. RIASSUNTO	PAG. 3
2. ABSTRACT	PAG. 4
3. INTRODUZIONE	PAG. 5
3.1. SCLERODERMIA SISTEMICA	
3.2. IPERTENSIONE POLMONARE	
3.3. OBIETTIVO DELLO STUDIO	
4. MATERIALI E METODI	PAG. 14
4.1. PAZIENTI	
4.2. TEST DI FUNZIONALITA' RESPIRATORIA	
4.3. TEST PER LA MISURAZIONE DEI MUSCOLI RESPIRATORI	
4.4. TEST DEL CAMMINO 6 MINUTI	
4.5. TEST DA SFORZO CARDIO-POLMONARE (C-PET)	
4.6. QUESTIONARIO DEL ST. GEORGE'S HOSPITAL	
4.7. ANALISI STATISTICA	
5. RISULTATI	PAG. 20
6. DISCUSSIONE	PAG. 27
7. CONCLUSIONI	PAG. 28
8. BIBLIOGRAFIA	PAG. 30
9. ABBREVIAZIONI	PAG. 33

1. RIASSUNTO

L'ipertensione polmonare nella sclerodermia sistemica (SS) è associata ad una sopravvivenza < 20% a 5 anni e il suo precoce riconoscimento è indispensabile per migliorare la prognosi.

Ipertensione polmonare è un termine atto a descrivere un aumento della pressione nei vasi arteriosi polmonari superiore a 35mm/Hg di sistolica (PAPs) e di 25mm/Hg di media (PAPm) o > 30mm/Hg dopo sforzo al cateterismo cardiaco.

Obiettivo dello studio

Valutare la presenza di vasculopatia polmonare in pazienti con sclerodermia accertata in classe NYHA I-II ^ mediante:

-La funzione polmonare a riposo e la capacità di esercizio fisico massimale e sub-massimale.

-I valori di PAPs, PAPm, PVR ottenuti con doppler cardiaco e la relazione tra valori di PAP e di funzione ventricolare destra con la classe NYHA e CPET.

Materiali e metodi Dal Novembre 2005 al settembre 2007 sono stati arruolati 19 p.ti affetti da sclerodermia di età compresa fra 28 e 75 anni, (9 II^ NYHA-10 I^ NYHA), coinvolgimento polmonare e PAPs > 35mm/Hg all'ecocardiogramma in assenza di altra patologia cardiaca. Sono stati sottoposti a:

1. Test di funzionalità respiratoria
2. Test per la misurazione della forza dei muscoli respiratori (MIP e MEP)
3. 6MWT
4. CPET
5. Ecocardiogramma color-doppler
6. Cateterismo destro e coronarografia eseguiti nei 9 p.ti in II^ NYHA.
7. HCRT
8. Tipizzazione anticorpale con criteri diagnostici per sclerodermia

Analisi statistica I valori sono stati espressi come media \pm DS :Le correlazioni fra variabili sono state analizzate con il coefficiente di correlazione "r" di Pearson.

Il valore predittivo delle variabili è stato valutato con l'analisi della regressione lineare. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

Risultati : Normali i parametri di funzionalità respiratoria ed il test del cammino (6MWT 424 \pm 102 metri), tranne i valori di DLCO % (71%) e il rapporto FV/DLCO. CPET evidenziava una moderata riduzione della capacità di esercizio (VO2 max % teorico 68 \pm 14), una riduzione del polso di ossigeno (8,1 \pm 1,7) e degli equivalenti ventilatori della CO2 (VE/VCO2 slope 38 \pm 12). L'ecocardiogramma evidenziava nei soggetti con PAPs elevata una riduzione di AcT po ($p < 0,001$) che correlava con la capacità di diffusione a riposo ($p < 0,001$) e inversamente con la classe NYHA ($p < 0,001$). Il cateterismo destro evidenziava nei p.ti in II NYHA una PAP media di 30.5mm/Hg e RVP di 3.6 U.W.

Conclusioni : Il precoce riconoscimento della vasculopatia polmonare che abbiamo ottenuto mediante con eco-doppler cardiaco e test di funzione respiratoria a riposo e da sforzo, insieme all'approccio multidisciplinare alla malattia, potrebbero essere la chiave di volta per ottenere i migliori risultati dal trattamento.

2.ABSTRACT

ECHOCARDIOGRAPHY AND PULMONARY FUNCTION TESTS TO DETECT EARLY STAGE OF PULMONARY ARTERY HYPERTENSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS.

Pulmonary artery hypertension is associated to bad prognosis in systemic sclerosis and early detection of the disease is the most important goal to improve the prognosis. Abnormal pulmonary function and cardiac involvement may be detect early by echocardiographic exam and ventilatory response by cardiopulmonary exercise testing. Right heart catheterization is usually performed in late stages.

Objectives: Our aim is to detect pulmonary artery hypertension NYHA class I-II patients, with systemic sclerosis.

Method: From November 2005 to September 2007, 19 female NYHA I-II patients, mean age 51 ± 13 with scleroderma by standard criteria, pulmonary systolic pressure > 35 mm/Hg by echo were selected. We analysed rest and stress ventilatory response by cardiopulmonary exercise testing. An accurate estimate of PAPs by tricuspid regurgitation, PAPm by pulmonary regurgitation, PVR by ACTpo (acceleration time of pulmonary outflow tract) measurement, and right ventricular function by TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) by doppler-echo, were assessed..

Data Analysis: All data are reported as mean \pm SD unless otherwise stated.

A correlation analysis comparing PAPs, ACTpo, TAPSE with DLCO, VO₂max %, VE/VCO₂, O₂ pulse and NYHA class, was performed measuring Pearson' correlation coefficient and Bland-Altman analysis. The null hypothesis was rejected for $p < 0.05$.

Clinical and instrumental features

19 F, 51 ± 13 BMI (Kg/m²) 25 ± 5 NYHA II (I-II)*. PAPs (mm Hg) 46 ± 8 , TAPSE (mm) 23 ± 3 , ACTpo (msec) 121 ± 28 , DLCO (% del teorico) 71 ± 18 , FVC / DLCO $1,5 \pm 0,4$. MWT 424 ± 102 m.

Results: CPET showed moderate falling of exercise capacity: VO₂ max % theoretical 68 ± 14 , O₂ pulse ($8,1 \pm 1,7$), VE/VCO₂ slope 38 ± 12 . Echo data showed an ACTpo reduction in patients with PAPs > 46 mm/Hg ($p < 0.001$) with positive correlation for DLCO ($p < 0.001$) and negative correlation for NYHA ($p < 0.001$). PAP media and PVR were 30.5 mm/Hg, 3.6 U.W respectively at right heart catheterization.

Conclusion: Abnormal pulmonary function tests at rest and after exercise associated to echocardiographic measurements are an excellent tool to identify early stage of pulmonary hypertension in scleroderma.

KEYWORDS: PULMONARY ARTERY HYPERTENSION, SCLERODERMA, ECHOCARDIOGRAPHY, DLCO, CPET.

3. INTRODUZIONE

La sclerodermia sistemica (SS) è una malattia cronica dovuta essenzialmente ad anomalie microvascolari, auto-immuni ed ad un'attivazione dei fibroblasti che comportano una produzione eccessiva di collagene ed una fibrosi cutanea e viscerale. ¹.

Dai dati più recenti si evidenzia che la sclerodermia ha una prevalenza di 12,6-25 casi per 100.000 (dal 1977 al 1980) e un'incidenza tra 0.06-1.9/ 100.000 (5). L'età media d'insorgenza è tra i 45 e 65 anni: questo dato non riflette la reale età d'insorgenza, dato che i sintomi di malattia possono presentarsi molti anni prima della valutazione specialistica. La malattia è più frequente nel sesso femminile (rapporto femmine:maschi = 3 : 1).

Nonostante siano stati elaborati differenti sets di criteri diagnostici, il più utilizzato tra questi si basa sull'estensione del coinvolgimento cutaneo e degli organi interni e pone le basi per una classificazione che definisce anche i "subsets" di malattia ².

Definizione :

SCLERODERMIA DIFFUSA CUTANEA

1. esordio, entro un anno dalla comparsa del fenomeno di Raynaud, di modificazioni dell'elasticità cutanea
- 2. coinvolgimento della cute degli arti prossimalmente al gomito e al ginocchio e del tronco
- 3. presenza di scrosci tendinei, miositi, artriti
- 4. precoce comparsa di interessamento viscerale: interstiziopatia polmonare, insufficienza renale, diffuso coinvolgimento gastro-intestinale e cardiaco
- 5. dilatazione e perdita dei capillari periungueali
- 6. Elevata frequenza di anticorpi antinucleari: Anti topoisomerasi I (presente nel 30% dei pazienti), Anti RNA polimerasi I, II o III (nel 25 % nelle casistiche USA, raro in Europa), anticorpi anti centromero (ACA)

SCLERODERMIA CUTANEA LIMITATA

- 1. Fenomeno di Raynaud presente da anni, con coinvolgimento cutaneo delle mani, volto, piedi e avambracci e gambe (distalmente rispetto a gomiti e ginocchia)

¹

²

- 2. Comparsa tardiva di ipertensione polmonare isolata, con o senza interstiziopatia (incidenza del 10-15%), calcificazioni sottocutanee, teleangectasie e coinvolgimento gastroenterico
- 3. Alta incidenza di ACA (70-80%) e anti topoisomerasi-I (10%)
- 4. Anse capillari dilatate, in genere senza perdita di capillari

SCLERODERMIA SINE SCLERODERMA

- 1. Fenomeno di Raynaud può essere o non essere presente
- 2. Assenza di coinvolgimento cutaneo
- 3. Presentazione con interessamento viscerale: fibrosi polmonare, crisi renale sclerodermica, alterazioni cardiache o gastrointestinali
- 4. Anticorpi antinucleari con specificità anti-Scl 70, ACA, anti RNA polimerasi I, II, III) possono essere presenti.
- PRESCLERODERMIA - CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA:
- fenomeno di Raynaud con alterazioni capillaroscopiche, anticorpi specifici di malattia (anti topoisomerasi-I, ACA o anticorpi antinucleolari) e lesioni digitali su base ischemica.

Manifestazioni Cliniche

In fasi iniziali, questi pazienti non hanno disturbi a riposo, ma sviluppano rapidamente dispnea di grado lieve, sia sotto sforzo che anche in regime di riposo, con assenza di tosse o sintomatologia catarrale.

In taluni casi si può invece avere dolore toracico, astenia e perdita di coscienza sotto sforzo.

Per questo motivo si raccomanda l'esecuzione di un ecocardiogramma e di un test di funzione respiratoria all'anno anche nei pazienti asintomatici³.

•Le principali complicanze polmonari sono:

-La fibrosi polmonare

-L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH).

Nella Sclerodermia diffusa prevale l' Interstiziopatia (70%) ,mentre nella Sclerodermia localizzata prevale l' Ipertensione polmonare (35%).

Prevalenza dell'ipertensione polmonare nella sclerodermia sistemica*					
Reference	Metologia	n° di pz.	Tipologia di SS	Criteri di PAH	Prevalenza Di PAH
RG Unger 1983 USA	Studio Prospettivo 1973-79	49	SS prossimale e CREST	PAPm = 20 mmHg e pressione capillare media = 12 mmHg con cateterismo cardiaco dx	16 %
I Murata 1992 Giappone	Studio Prospettivo Mnocoentrico 1988-91	71	SS e Connettivite Mista	VTT = 25 m/sec eco-doppler cardiaco	17 %
R Battil 1996 USA	Studio Prospettivo Mnocoentrico	34	SS Diffusa o Limitata	PAPm = 30 mmHg con eco-doppler cardiaco	35 %
ET Koh 1996 Canada	Studio Prospettivo Mnocoentrico 1978-94	344	SS Diffusa o Limitata	PAPm = 25 mmHg e pressione capillare media = 12 mmHg con cateterismo cardiaco dx et al.	4,9 %
AJ MacGregor 2001 UK	Studio Retrospettivo Mnocoentrico 1978-94	152	SS Diffusa o Limitata	PAPm > 30 mmHg con eco-doppler cardiaco	13 %
D Lamy 2001 Francia	Studio Retrospettivo Mnocoentrico 1990-99	67	Sclerodermia Diffusa (D) Limitata (L) e CREST	PAPm > 25 mmHg con eco-doppler cardiaco ed a riposo	CREST 30 % SS L 22,5 % SS D 7,4 %
D Mikerjee 2003 UK	Studio Prospettivo Mnocoentrico 1998-2002	722	SS Diffusa o Limitata	PAPm > 25 mmHg con eco-doppler cardiaco ed a riposo o > 30 mmHg sotto sforzo con pressione capillare polmonare < 14 mmHg	12 %
Pope JE 2005 Canada	Studio Prospettivo Multicentrico 2002-2003	539	SS Diffusa o Limitata	PAPm > 30 mmHg con eco-doppler cardiaco ed a riposo o > 35 mmHg sotto sforzo	SS L 21 % SS D 26 %

*da E. Hochulla et al. modificata

Fig 1:prevalenza dell'ipertensione polmonare nella sclerodermia

Definizione :

IPERTENSIONE POLMONARE

termine atto a descrivere un aumento della pressione nei vasi arteriosi polmonari con valori di pressione superiori a 35mm/Hg di sistolica (PAPs) e di 25mm/Hg di media (PAPm) o > 30mm/Hg dopo sforzo^{4, 5, 6}.

ESC POCKET GUIDELINE PAH (settembre/2006)

•La gravità dell'Ipertensione polmonare è espressa dai valori di pressione arteriosa polmonare media :⁷.

•PAP mean > 25mm/Hg a riposo lieve

• // // > 45mm/Hg // // moderata

• // // > 65mm/Hg // // severa

•La forma primitiva di PHA è rara (2 casi per milione in USA;in Scozia 4-5 casi per milione). In Italia attesi 100 nuovi casi/anno. F/M: 4/1

•Trasmissione familiare nel 6-10% ;isolata una mutazione del gene BMPR2

4
5
6
7

- Si trova frequentemente associata ad altre patologie, quali sclerodermia, malattie polmonari, cardiopatie congenite, infezioni da HIV e tromboembolia polmonare cronica (2000 nuovi casi annui)

La frequenza della PAH in corso di SS è molto variabile in letteratura (dal 5 al 35%) secondo la popolazione studiata, i metodi diagnostici (ecodoppler cardiaco o cateterismo cardiaco destro) ed i criteri diagnostici ecografici scelti.^{8,9} Fig 1,2.

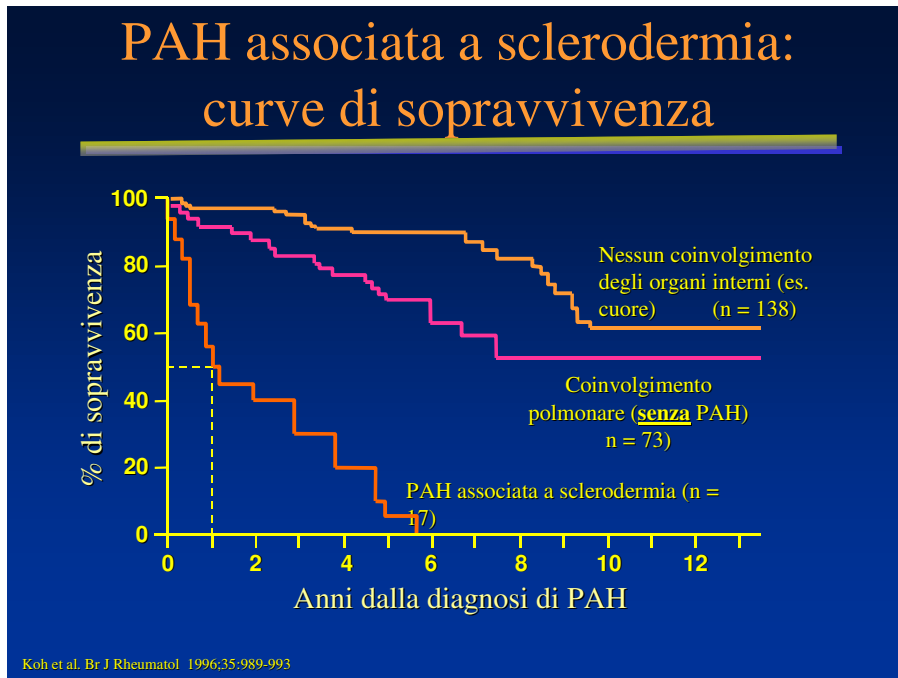


Fig 2 sopravvivenza nella Sclerodermia con o senza PAH

Classificazione dell’Ipertensione polmonare

Numerose classificazioni sono state proposte negli ultimi anni, fra cui più note sono quella di Evian (1988) e quella più recente di Venezia (2003)^{10,11} ..(fig 3).

L’ipertensione arteriosa polmonare è una complicanza tardiva della SS limitata che compare tra i 6 ed i 14 anni di malattia e dal momento della

8
9
10
11

diagnosi di ipertensione polmonare la vita media è di 1 anno, con una sopravvivenza a 3 anni che è di circa il 33% se la PAP iniziale è \geq a 45 mmHg, mentre è del 75% se è \leq 32 mmHg.

L'ecocardiografia ha un ruolo centrale nello screening non invasivo per i pazienti con sospetta PHA e nella gestione di tale patologia ; garantisce un precoce riconoscimento e trattamento di una patologia che presenta solitamente una diagnosi tardiva di almeno 2-3 anni^{12.13.14.}

Oltre che permettere la diagnosi di PAH, fornisce la possibilità di porre:

-Diagnosi differenziale con le cardiopatie congenite (CHD) e con le patologie del cuore sinistro (LHD).

-Ci fornisce un grading della Severità della malattia e permette un giudizio prognostico.

-Permette inoltre di monitorare la terapia all'inizio e nei successivi controlli del follow-up.

Si considerano valori patologici di PAPs quelli che si ottengono d un rigurgito tricuspidalico di 2.8-3.4m/sc (36-50 mm/Hg).

RAP 5mm/Hg

ESC GUIDELINE 2004

**Pulmonary arterial hypertension
Diagnostic classification**

Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Venice 2003

1. Pulmonary arterial hypertension <ul style="list-style-type: none">• Idiopathic PAH• Familial PAH• Related to:<ul style="list-style-type: none">- Connective tissue diseases- HIV- Portal Hypertension- Anorexigens- Congenital heart diseases• PPHN• PAH venulae/cap.involv. (PVOD))	3. PH with lung diseasesHypoxemia <ul style="list-style-type: none">• COPD• Interstitial• Sleep-disordered breathing• Developmental abnormalities
2. PH with left heart disease <ul style="list-style-type: none">• Atrial or ventricular• Valvular	4. PH due to chronic thrombotic and/or embolic disease <ul style="list-style-type: none">• TE obstruction of proximal PA• TE obstruction of distal PA• Non thrombotic P embolism
	5. Miscellaneous

Fig 3 Classificazione di Venezia 2003

12
13
14

L'Ecocardiografia Doppler permette una stima non invasiva delle pressioni arteriose polmonari (PAPs, PAPd, PAPm) oltre alla valutazione di parametri quali l'Actpo (tempo di accelerazione eiezione polmonare) e il TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) che permettono di identificare alterazioni precoci a carico dell'albero vascolare polmonare e della funzione sistolica ventricolare destra.

Stima delle pressioni polmonari

La possibilità di stimare in maniera non invasiva le PAP è dovuta all'applicazione di Hatle e Angelsen nei primi anni '80 .

Il razionale della stima Doppler della PAP è dovuto ai seguenti fattori:

- 1) le velocità massime istantanee del jet di rigurgito tricuspide e telediastolico polmonare riflettono con accuratezza i gradienti pressori massimi esistenti tra VD e ed atrio destro e tra VD ed arteria polmonare
- 2) è possibile ricavare il valore delle PAP sistolica e diastolica sommando i rispettivi gradienti pressori alla pressione atriale destra, il cui valore può essere ottenuto con approccio sottocostale valutando la reattività respiratoria della vena cava inferiore, nella porzione del vaso più vicina all'imbocco dell'atrio destro (tale stima implica la misurazione del diametro cavale durante una normale respirazione e durante un'espirazione forzata, determinandone poi la variazione percentuale).

In assenza di patologie ostruttive coinvolgenti l'efflusso del ventricolo destro, la valvola polmonare o la regione sopra valvolare, la PAPs è assimilabile a quella in ventricolo destro. Il gradiente pressorio correla molto bene con i gradienti pressori misurati in modo invasivo .

Sommando al gradiente sistolico atrio-ventricolare così ottenuto i valori di pressione atriale destra, si ottiene la PAPs¹⁵ .

La stima della PAPs è comunque sempre dipendente dalla presenza di un adeguato segnale Doppler del rigurgito tricuspide che può essere assente nel 24% dei pazienti.

Il gradiente pressorio telediastolico tra arteria polmonare e ventricolo destro può essere misurato con l'equazione di Bernoulli semplificata, applicata alla velocità telediastolica del rigurgito polmonare .

La PAP media è il valore medio della PAP durante il ciclo cardiaco. E' possibile ottenere una misura accurata della PAP media dalla PAs e PAPd; in alternativa essa può essere calcolata misurando la velocità del flusso protodiastolico dell'insufficienza polmonare ed il corrispondente gradiente pressorio .

Stima delle resistenze vascolari polmonari

Utilizzando la metodica ultrasonora, i motivi che ostacolano la stima delle RVP secondo l'equazione di Poiseuille sono riferibili alla difficoltà di ottenere misure accurate della PAPm ed alla mancanza di metodi che consentano la misura quantitativa del valore di pressione capillare polmonare.

L'introduzione di metodi per la stima della pressione capillare polmonare, derivati da equazioni multivariate basate sull'analisi del Doppler transmitralico e del flusso venoso polmonare ha permesso recentemente di ricavare il valore numerico di tale pressione e di stimare quindi in modo non invasivo il valore delle RVP con un'ottima correlazione rispetto alla misura ottenuta in modo invasivo .

Nella pratica clinica corrente comunque il calcolo delle RVP presuppone metodi indiretti mediante l'utilizzo di variabili ecocardiografiche Doppler ad esse correlate e basati sul presupposto che il valore delle RVP è proporzionale all'entità del sovraccarico del VD

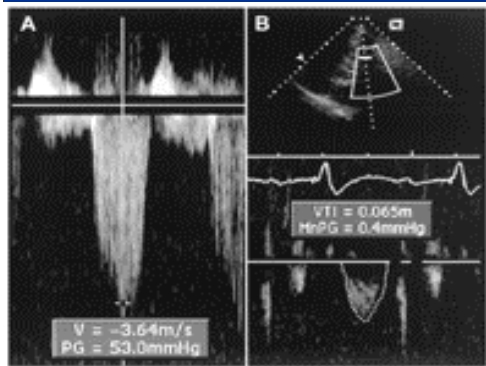
Il pattern sistolico dell'efflusso del VD presenta nel normale un profilo arrotondato con tempo di accelerazione > 130 ms. Anche PEP ed ET riflettono i valori di RVP.

In presenza di elevate RVP e di sovraccarico pressorio, il VD sviluppa pressione più rapidamente, cosicché il picco della velocità di eiezione si verifica precocemente in sistole. L'AT si accorcia ed anche l'ET si riduce, mentre il PEP aumenta. Una stretta correlazione è stata identificata tra le RVP misurate invasivamente ed i rapporti PEP/AT ed AT/ET ^{16,17} Fig 4

¹⁶

¹⁷

PVR ed ECO



PVR ed EMO PAPm –PCWP/CO

A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance

Amr E. Abbas, MD*, F. David Fortuin, MD*, Nelson B. Schiller, MD, FACC*, Christopher P. Appleton, MD, FACC*, Carlos A. Moreno, BS* and Steven J. Lester, MD, FACC**

* Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA

** Division of Cardiology, University of California, San Francisco, California, USA

**TRV and TVI_{RVOT} : TRV is 3.64 m/s. TVI_{RVOT} 6.5 cm. Ratio of TRV/TVI_{RVOT} = 3.64/6.5 = 0.56.
PVR 0.56 x 10+0.16 = 5.76UW**

Fig 4 stima non invasiva delle RVP

Parametri ecocardiografici indicativi di ipertensione polmonare sono:

Ecocardiografia mono-bidimensionale

- Onda 'a' atriale ridotta o assente
 - Chiusura mesosistolica o incisura della valvola polmonare
 - Dilatazione sezioni di destra
 - Aspetto a D del ventricolo sinistro per appiattimento del setto interventricolare
 - Dilatazione (>18mm) e collasso inspiratorio (<50%) della vena cava inferiore.
-
- Ecocardiografia doppler
 - Pressione polmonare derivata da
 - Flusso da rigurgito tricuspidalico > 2.8-3.4m/sc fig 5
 - Tempo di accelerazione del RVOT <130msec

Pressione Sistolica Polmonare

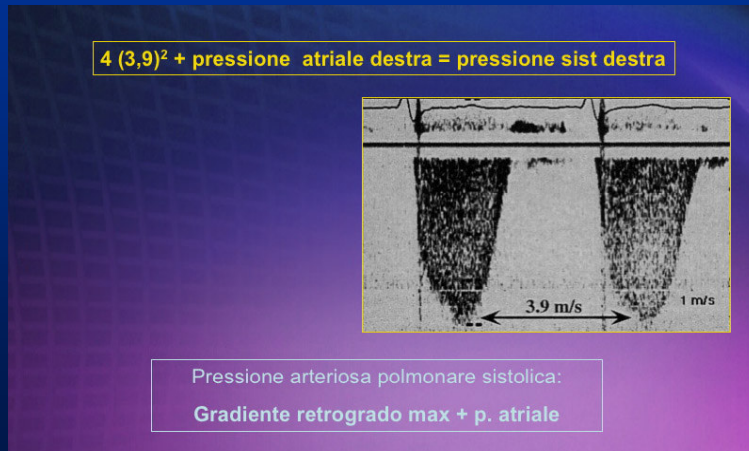


Fig 5 calcolo della PAPS dal rigurgito tricuspidalico

Obiettivo dello studio

Valutare la presenza di vasculopatia polmonare in pazienti con sclerodermia accertata mediante:

1. La rilevazione di una PAPS superiore a 35 mmHg stimata tramite ecocardiografia transtoracica,
2. La funzione polmonare a riposo e la capacità di esercizio fisico massimale e sub-massimale.
3. La relazione tra valori di PAP e di funzione ventricolare destra con la funzione polmonare a riposo e da sforzo

4.Materiali e Metodi

Sono stati arruolati dal Novembre 2005 al Giugno 2006, in collaborazione con l'U.O. di Cardiologia e di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma 19 pazienti di sesso femminile (18F-1M) di età compresa tra i 28 ed i 75 anni con diagnosi accertata di Sclerodermia (*Linee Guida Reumatology*)

Sono stati inclusi i pazienti con pressione arteriosa polmonare all'ecocardiogramma derivata da flusso da rigurgito tricuspidalico >2.8-3.4m/sc e in assenza di altra patologia cardiaca

Parametri da rilevare :

Classe NYHA: I-IV

ECG: ritmo,frequenza cardiaca, presenza di sovraccarico ventricolare destro.

Ecocardiogramma-Doppler

- PAPs Pressione polmonare sistolica derivata da flusso da rigurgito tricuspidalico 2.8-3.4m/sc
- AcT po Tempo di accelerazione del RVOT (v.n.>130msc)
- PAPm (stima dall'efflusso ventricolare destro v.n.<25mm/Hg)
- Pattern di flusso transmitralico TD su mitrale
- Flusso ,diametro ed escursione inspiratoria della vena cava inferiore (v.n.18mm >50%)
- indice di eccentricità del ventricolo sx in diastole;- indice di eccentricità del ventricolo sx in sistole;- area ventricolare destra in diastole e sistole in proiezione 4 camere (modificata);- riduzione % dell'area del ventricolo dx = (area D - area S)/ area D ;
- TAPSE e DTI anulus tricuspidalico
- se presente, entità del versamento pericardico

I parametri ecocardiografici sono stati valutati con ecocardiografo GE SYSTEM FIVE fornito di software EchoPac 6.3.6 (Vingmed-General-Electric)

Test di Funzionalità Respiratoria

I test respiratori sono stati effettuati tramite pneumotacografo e cabina pletismografica connessi ad un computer per l'analisi dei dati (Vmax 22 e 6200, Sensor Medics, Yorba Linda, US).

Sono stati analizzati i seguenti parametri: capacità polmonare totale (TLC), volume residuo (VR), volume espiratorio massimo al 1° secondo (FEV₁) ed il rapporto FEV₁/Capacità Vitale Forzata (FVC). Per calcolare la capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio (DLCO) è stato utilizzato il metodo del respiro singolo e la prova è stata considerata valida solo quando il volume inspiratorio era pari ad almeno il 90% della FVC.

Sono state effettuate almeno 3 misurazioni per ciascuna variabile per assicurarne la riproducibilità e la correttezza della prova.

I valori teorici dei volumi polmonari, dei flussi espiratori e della DLCO sono stati ottenuti utilizzando le equazioni di regressione fornite rispettivamente da Quanjer et al e Cotes et^{18 19}.

4.3 Test per la misurazione della forza dei muscoli respiratori

La determinazione delle massime pressioni in- ed espiratorie (MIP e MEP) sono state effettuate tramite cabina pletismografica (Vmax 22 e 6200, Sensor Medics, Yorba Linda, US).

Il paziente dopo una espirazione profonda fino a VR, doveva inspirare quanto più possibile contro una resistenza e veniva misurata la pressione in cm H₂O (MIP). Per misurare la MEP, sempre in cm H₂O, il paziente dopo una inspirazione profonda fino a TLC doveva espirare quanto più possibile contro una resistenza.

¹⁸

¹⁹

4.4 Test del cammino 6 minuti

Il test del cammino 6 minuti (6MWT) consiste nel percorrere, lungo un corridoio di 30 metri, la maggiore distanza possibile in 6 minuti utilizzando un protocollo standard. Tale test è considerato “symptom limited” cioè limitato dal grado di sintomatologia dei pazienti; per tale motivo durante il test i pazienti possono fermarsi e poi riprendere a camminare appena possibile. Prima e dopo aver effettuato il test ai pazienti vengono presi i parametri vitali e somministrata la VAS (Visual Analogic Scale) che quantifica il grado di dispnea.

Dopo aver dato le istruzioni sul modo di effettuare il test i pazienti, incoraggiati dall'operatore, devono eseguire la prova due volte, per evitare l'effetto apprendimento con una pausa tra le due prove di 60 minuti. La distanza percorsa è valutata in metri.

La saturazione ossiemoglobinica espressa in percentuale (SPO₂) e la frequenza cardiaca (FC) espressa in battiti per minuto (bpm) sono state continuamente monitorate e registrate ogni 10 secondi, utilizzando un pulsossimetro portatile (Healthdyne, Model 920M, Marietta, GA), a partire da cinque minuti prima dell'inizio della camminata fino al termine del test e per i cinque minuti successivi ed al recupero dei valori di base.

4.5 Test da sforzo cardio-polmonare (C-PET)

E' un test massimale (fino al 90% della frequenza cardiaca massima teorica, calcolata con l'equazione 220- età espressa in anni o fino alla comparsa di sintomi, dispnea o fatica muscolare, insostenibili per il paziente) con metodica incrementale in cui il paziente è collegato ad un'apparecchiatura computerizzata (Vmax 22 e 6200, Sensor Medics, Yorba Linda, US) composta da un pneumotacografo, un analizzatore di O₂ e CO₂, e da un elettrocardiografo. L'esercizio è stato eseguito su cicloergometro (ergometrics 800, Ergotone, Germany).

Dopo aver eseguito emogasanalisi, ECG, Ecocardiografia, Spirometria Globale e 6MWT, si sottoponeva il paziente a C-PET.

Prima di iniziare il test il medico effettuava un'anamnesi clinico-farmacologica, reperiva una vena tramite ago-cannula; successivamente il

paziente iniziava a pedalare seguendo un protocollo ben codificato e con un carico incrementale espresso in watt/min in base a peso, altezza, razza ed età.

Durante il test erano analizzati VR, RR, V'O₂, V'CO₂, RQ, VE/VCO₂, VD/VT, Polso di O₂ con BR ed HRR che sono derivati. E' stata calcolata la soglia anaerobica e durante il test è stata monitorizzata la saturazione con saturimetro (Pulse Oximeter Nonin 8600, US) e la pressione arteriosa. Al termine ed all'inizio del test è stata effettuata la valutazione del grado di dispnea mediante la VAS con le medesime modalità del 6MWT.

Criteri per la sospensione del test sono stati la comparsa di severa dispnea, dolore toracico, confusione mentale, rialzo pressorio importante, sotto o sopraslivellamento del tratto ST all'ECG, comparsa di onde di lesione Q o T, presenza di extrasistoli ventricolari superiore a 15 al minuto, frequenza cardiaca massima maggiore del 90% del teorico, severa desaturazione, incapacità a mantenere le 60 pedalate al minuto, o richiesta del paziente a fermarsi^{20 21}.

Questionario del St. George's Hospital

Per quanto concerne la qualità della vita dei pazienti con sclerodermia non vi è un questionario ben codificato, per tale motivo è stato somministrato ai pazienti il questionario del St. George's Hospital che viene riconosciuto per la sua sensibilità e specificità nel valutare il rapporto salute-qualità della vita nei pazienti con patologie dell'apparato respiratorio^{22 23}.

Il questionario è composto da 50 item (con 72 possibili risposte pesate) suddivise in 3 sezioni: **Sintomi** (8 item), che riguarda i sintomi clinici; **Attività** (16 item), che riguarda le attività che causano o che sono causate dalla dispnea; **Impatto** (26 item), misura dei disturbi generali della vita quotidiana e dello stato di benessere.

I punteggi del SGRQ, uno per ogni sezione più un punteggio totale, sono connessi ad ogni singolo punto del questionario e vengono poi trasformati in percentuale in un range che va dallo 0 al 100% dividendo le somme di score dati ad ogni singola domanda per ciascuna sezione e

²⁰

²¹

²²

²³

dividendola per il maggiore score possibile; il valore 0% corrisponde al miglior stato di salute possibile, mentre quello del 100% alla peggiore qualità della vita ipotizzabile (il limite superiore di normalità è il 10%).

Il questionario è stato compilato autonomamente dal paziente in una stanza silenziosa, previa ampia spiegazione dello stesso da parte del medico responsabile.

Cateterismo cardiaco destro

I pazienti in studio saranno poi sottoposti a cateterismo cardiaco destro da approccio femorale destro utilizzando un catetere per termodiluizione 7F, con valutazione delle pressioni polmonari sistolica, media, capillare e calcolo del gradiente transpolmonare (PAPm/GC), delle resistenze polmonari e della portata cardiaca.

L'esame coronarografico verrà eseguito nei pazienti al di sopra di 55 anni. Il cateterismo destro è infatti fondamentale nella valutazione dei pazienti con ipertensione polmonare in quanto consente di confermare la presenza di ipertensione polmonare e di ottenere informazioni per la prognosi e la terapia.

La misurazione della pressione di occlusione polmonare consente invece di identificare la sede dell'aumento delle resistenze polmonari e di porre diagnosi della sede dell'ipertensione polmonare (pre-post-capillare)

TABELLA

Ruolo del cateterismo destro

- Conferma dell'IP e stima della sua severità emodinamica
- Valutazione degli shunt
- Valutazione vasoreattività polmonare (scelta dei farmaci)
- Stima della prognosi
- Verifica efficacia dei farmaci nel follow-up

•Conferma della diagnosi di IP:

–PAPm > 25 mmHg a riposo o > 30 mmHg dopo esercizio

–PCWP ≤ 15 mmHg*

–TGP > 0 < 12 mm/hg

–PVR > 2.5 Unità Wood (mmHg/l/min)

- Stima severità emodinamica (indice cardiaco e resistenze polmonari chiariscono l'impegno del piccolo circolo)
 - Ossimetrie per ricerca e valutazione shunt intracardiaci
- PCWP aumentata:
- concomitante patologia del cuore sinistro
 - ostruzione venosa polmonare

Valutazione : periodo 0-12 mesi

Analisi statistica

I valori sono stati espressi come media \pm DS :Le correlazioni fra variabili sono state analizzate con il coefficiente di correlazione "r" di Pearson.Il valore predittivo delle variabili è stato valutato con l'analisi della regressione lineare.

Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

5. Risultati preliminari

Sono stati valutati 19 pazienti di sesso femminile di età compresa tra i 28 ed i 75 anni con diagnosi accertata di Sclerodermia (Linee Guida Reumatology).

Questi 19 pazienti sono stati selezionati anche sulla presenza di sospetta vasculopatia polmonare in base al test respiratori funzionali a riposo (FVC/DLCO).

I valori respiratori funzionali a riposo (flussi, volumi, MIP e MEP) erano normali eccetto DLCO (71% del teorico) e FV/DLCO fig 6,7.

Il 6MWT ha evidenziato un test nel range di normalità (424 +/-102m) fig 8.

Funzione respiratoria a riposo in pazienti con Sclerosi Sistemica e Vasculopatia Polmonare	
Parametri	Media ± DS
Età (anni)	54 ± 11
BMI (Kg/m ²)	25 ± 5
FEV ₁ (L)	2,47 ± 0,60
FEV ₁ (% del teorico)	106 ± 26
FEV ₁ /SVC (%)	81 ± 3
TLC (% del teorico)	97 ± 20
FVC (% teorico)	102 ± 18
DLco (% del teorico)	71 ± 18
FVC / DLco	1,5 ± 0,4
MIP (cm H ₂ O)	81 ± 14
MEP (cm H ₂ O)	133 ± 15

Fig 6 funzione respiratoria a riposo (vedi testo)

Funzione respiratoria a riposo in pazienti con Sclerosi Sistemica e Vasculopatia Polmonare

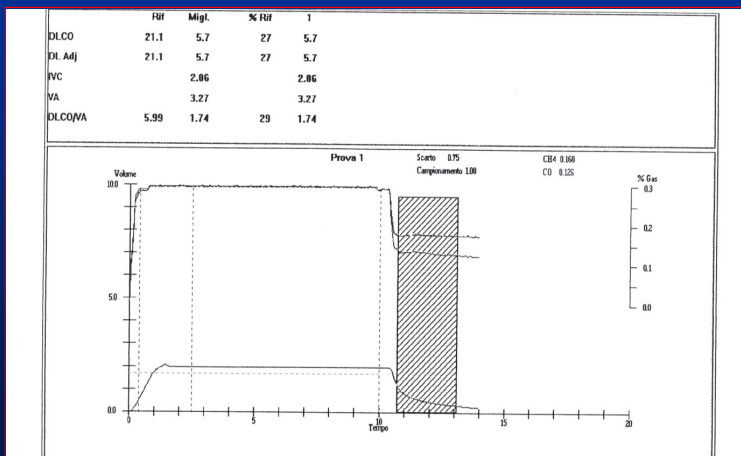


Fig 7 diffusione del monossido di carbonio (DLco) ridotta

6 M W T

Parametri	Media \pm DS
Distanza Percorsa (metri)	424 \pm 102
Distanza Percorsa (% teorico)	122 \pm 12
Desaturazione Ossiemoglobinica (%)	2 \pm 3

Fig 8 6 minutes walking test mediamente normale

Parametri Ecocardiografici e NYHA Sclerosi Sistemica e Vasculopatia Polmonare

Parametri	Media ± DS
NYHA (I-IV)	II (I-II)*
PAPs (mm Hg)	46 ± 8
TAPSE (mm)	23 ± 3
ACTpo (msec)	121 ± 28
PVR (WU)	3,5 ± 2

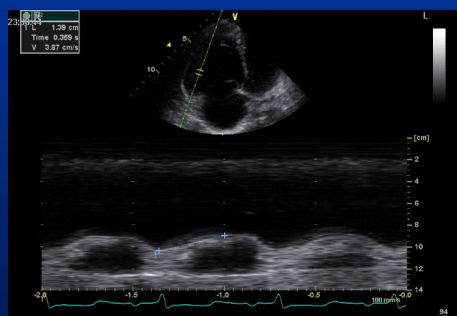
* Mediana (range)

Fig 9 parametri ecocardiografici

All'ecocardiogramma si evidenziava una alterazione del tempo di accelerazione media della flussimetria polmonare (121 ± 28 msec), della stima delle resistenze vascolari polmonari e dei valori della stima di pressione polmonare sistolica (46 mm/Hg), mentre la funzione ventricolare destra era normale (TAPSE 23 ± 3) fig 9-10 in analogia con la classe NYHA .

Al test cardiopolmonare vi era una moderata riduzione della capacità di esercizio ($\text{VO}_2 \text{ max } \% \text{ teorico } 68 \pm 14$), una riduzione del polso di ossigeno ($8,1 \pm 1,7$) e degli equivalenti ventilatori della CO_2 ($\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope } 38 \pm 12$).fig11.

Funzione ventricolare destra escursione sistolica dell'anello tricuspide



TAPSE = 13 mm

(valore normale ≥ 17 mm)

Fig 10 Calcolo del TAPSE

CPET

Parametri	Media \pm DS
$V'O_2$ max (ml/kg/min)	19,9 \pm 7,1
$V'O_2$ max (L/min)	1,18 \pm 0,34
$V'O_2$ max (% teorico)	63 \pm 14
$V'O_2$ @ AT (l/min)	0,90 \pm 0,26
$V'O_2$ @ AT (ml/kg/min)	14,6 \pm 5,5
Carico di lavoro (Watts)	75 \pm 34
Carico di lavoro (% teorico)	77 \pm 20
$V'O_2$ /Watts	7,2 \pm 2,7
HR max (bpm)	146 \pm 24
HR (%)	88 \pm 13
Pulso O_2 (ml/bpm)	8,1 \pm 1,7
HR/ $V'O_2$	66 \pm 20
VE max (%)	50 \pm 20
VE/ VCO_2 (slope)	38 \pm 12

Fig 11 test cardio-polmonare (vedi testo)

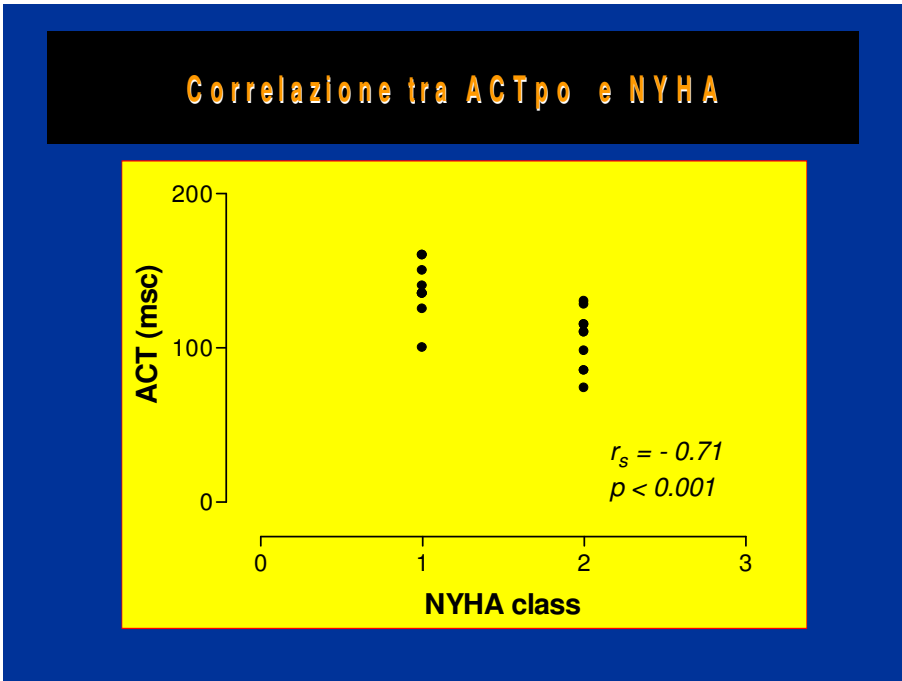


Fig 12 $p < 0.001$ fra ACTpo (indice delle RVP) e NYHA

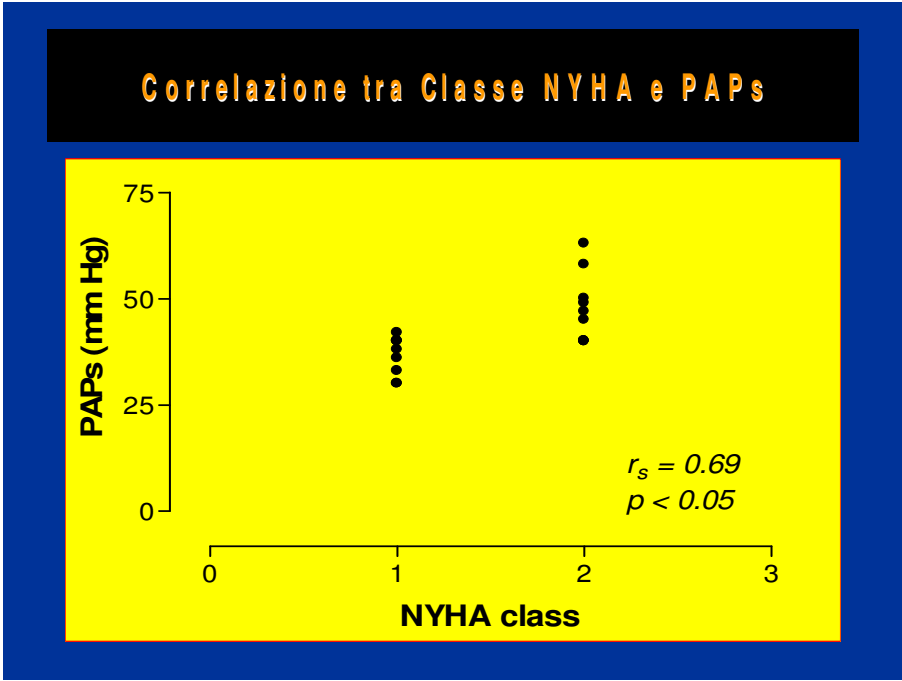


Fig 13 correlazione di grado medio fra NYHA e PAPs

L'ecocardiogramma evidenziava nei soggetti con PAPs elevata una riduzione del tempo di accelerazione al velocitogramma polmonare (AcT po) ($p < 0,001$) che correlava con la capacità di diffusione a riposo (DLCO%) ($p < 0,001$) e inversamente con la classe NYHA ($p < 0,001$) fig12. Nel nostro studio vi erano buone correlazioni fra PAPs e NYHA ($p < 0,05$) fig13 e fra TAPSE e NYHA ($p < 0,005$) fig14. Correlazioni significative venivano rilevate fra capacità di diffusione e consumo massimo di ossigeno ($p < 0,05$). Le alterazioni della funzione cardio-respiratoria sopradescritti rappresentano un segno iniziale di compromissione a livello vascolare polmonare e cardiaco in soggetti affetti da sclerodermia. Il cateterismo destro veniva eseguito solo nei pazienti in II NYHA e la PAP media era 30.5mm/Hg ed RVP 3.6 U.W. (media in 10 p.ti/19).

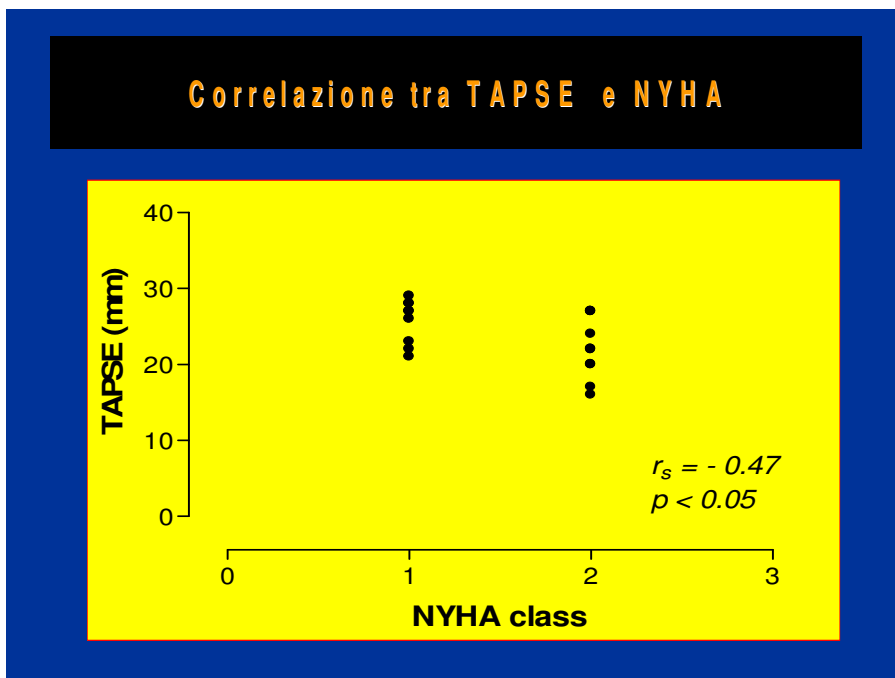


Fig 14 $p < 0,05$ fra TAPSE (indice di funzione del ventricolo destro e NYHA)

Correlazione tra PVR e NYHA

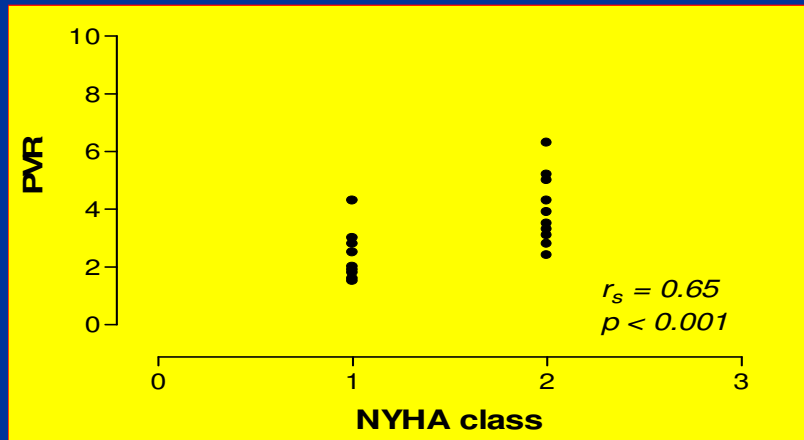


Fig 15 $p < 0.001$ fra PVR (eco) e NYHA

6.Discussione

La sclerodermia è una patologia rara che come evoluzione sistemica può portare ad un rimodellamento dell'albero vascolare polmonare con un aumento della pressione del piccolo circolo.

Il sesso femminile è il più colpito ma non vi sono differenze di razza. Questo studio ha avuto lo scopo di evidenziare in questa classe di pazienti delle alterazioni fisiopatologiche che avvengono precocemente durante l'esercizio fisico sia massimale che sotto-massimale.

Nel nostro studio l'età media delle pazienti si collocava tra la quarta e quinta decade di vita (51 ± 13), che è l'età classica d'insorgenza della malattia.

La misura ecocardiografica del gradiente tricuspidalico è una tecnica accurata ma talora determina una sovrastima delle pressioni polmonari, ma anche in minor percentuale una sottostima dovuta a mal allineamento del jet rigurgitante. Valchier e coll. trovarono una buona correlazione tra la misura invasiva e non invasiva (eco) della PAPs ($r= 0.57, p<0.001$)^{24 25}. Altri autori hanno trovato una variabilità fra le due metodiche nel 35% dei casi.^{26 27} La ragione di questa discrepanza può essere dovuta a vari fattori fra cui la curva di apprendimento della metodica, il cattivo allineamento con il jet rigurgitante, la stima della pressione atriale destra. Quest'ultima può essere meglio stimata dalla misurazione del diametro e dal collasso inspiratorio della vena cava inferiore, mentre il jet del flusso rigurgitante può essere meglio delineato con l'utilizzo di contrasto²⁸.

L'ecocardiografia-doppler mediante valutazione incruenta del gradiente atrio-ventricolare destro, del movimento postsistolico dell'anulus tricuspidalico (TAPSE) e del tempo di accelerazione dell'efflusso destro (AcTpo), che è un marcatore indiretto delle resistenze vascolari polmonari, consente di slatentizzare la presenza di vasculopatia polmonare anche in pazienti in classe funzionale meno avanzata.

Nel nostro studio vi erano infatti buone correlazioni fra PAPs e NYHA e fra AcTpo e NYHA ($p<0.001$).

Dal punto di vista funzionale è da rilevare una riduzione della diffusione del CO (il valore rilevato era inferiore al 70% del teorico) in un ambito di

24

25

26

27

28

restante normalità; anche la forza dei muscoli in-espiratori risultavano essere compresi nei range della normalità.

Nell'esercizio submassimale i pazienti hanno mostrato di percorrere una distanza normale rispetto al loro teorico.

Questo sostanziale quadro di normalità è rafforzato dall'evidenza di una sostanziale buona qualità di vita in tutti i suoi aspetti (sintomi, attività ed impatto).

Di contrasto in tali pazienti nell'esercizio massimale, effettuato tramite C-PET, il consumo di ossigeno mostrava una riduzione della capacità di esercizio fisico (62 ± 13 % riferimento) con limitazione cardiovascolare .

I dati dell'emodinamica polmonare cruenta ottenuti con il cateterismo destro solo nei pazienti in II^ NYHA (9/19), non essendo completi non possono essere considerati per una valutazione statistica ma confermano quelli ottenuti mediante ecodoppler cardiaco.

Quest ultimi sovrastimavano in due casi con valori di gradiente transtricuspidalico < 3 m/sec ma anche sottostimavano in una paziente con pressione polmonare media (emo) di 32 mm/Hg, come già peraltro descritto in letteratura.²⁹

L'esame coronarografico, eseguito nei pazienti al di sopra di 50 anni a non ha evidenziato patologia coronarica critica.

7. Conclusioni

I parametri ecocardiografici definiscono in modo non invasivo la presenza di vasculopatia polmonare mediante l'analisi dei valori di pressione polmonare, dei cambiamenti morfologici e le anomalie funzionali del ventricolo destro, parametri questi ultimi non identificabili con il cateterismo e fondamentali per la prognosi .

- ECO e CPET sono un presidio essenziale per screening di pazienti a rischio di sviluppare PAH, che deve essere comunque confermata dal cateterismo³⁰.

- Il precoce riconoscimento di un coinvolgimento vascolare insieme all'approccio multidisciplinare alla malattia, potrebbero essere la chiave di volta per ottenere i migliori risultati dal trattamento³¹..

29

30

31

La valutazione della PAPs da sforzo che abbiamo successivamente eseguito in tali pazienti, ottenuta mediante eco-doppler cardiaco da sforzo nei soggetti con valori di pressione polmonare basale borderline, potrebbe identificare i pazienti con aumentato rischio di sviluppare vasculopatia polmonare³².

Sicuramente vista la complessità della sclerodermia sistemica e dell'ipertensione polmonare la competenza su tale patologia è da considerarsi multidisciplinare e deve coinvolgere le figure specialistiche dello pneumologo, del cardiologo, del dermatologo e del reumatologo coordinate fra loro nel valutare e decidere l'iter di tali pazienti.

Limiti

Solo 9 dei 19 pazienti in studio,quelli in II^ NYHA, sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco destro da approccio femorale destro utilizzando un catetere per termodiluizione 7F, con valutazione delle pressioni polmonari sistolica,media,capillare e calcolo del gradiente transpolmonare, delle resistenze polmonari e della portata cardiaca. I dati dell'emodinamica polmonare cruenta,non essendo completi non possono essere considerati per una valutazione statistica ma confermano sostanzialmente quelli ottenuti mediante ecodoppler cardiaco.

8. Bibliografia

1. Maddison PJ, Stephens C, Briggs D, et al. "Connective tissue disease and autoantibodies in the kindreds of 63 patients with systemic sclerosis" *Medicine (Baltimore)* 72:103,1993.
2. Masi AT, D' Angelo WA "Epidemiology of fatal systemic sclerosis (diffuse scleroderma): A 15-year survey in Baltimore". *Ann Intern Med* 66:870,1967.
3. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al "L'Hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique : proposition d'un algorithme échocardiographique de dépistage pour un diagnostic précoce (ItinérAIR-Sclérodémie)". *Rev Méd Interne* 2004;25:340-347.
4. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB et al " Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage" *Am J Med* 88:470,1990
5. Rubin LJ. "Primary pulmonary hypertension". *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
6. Runo JR, Loyd JE. "Primary pulmonary hypertension". *Lancet* 2003;361:1533-1544.
7. Barst RJ. "Medical therapy of pulmonary hypertension: an overview of treatment and goals". *Clin Chest Med* 2001;22:509-515.
8. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. "Clinical classification of pulmonary hypertension". *J Am Coll Cardiol* 2004;43:Suppl S:5S-12S.
9. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G. "Risk factors for pulmonary arterial hypertension". *Clin Chest Med* 2001;22:459-475.
10. Farber HW, Loscalzo J. "Pulmonary Arterial Hypertension, mechanisms of disease". *N Engl J Med* 2004;351;16:1655-1665
11. Gaine SP, Rubin LJ. "Primary pulmonary hypertension". *Lancet* 1998;352:719-725.
12. Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. "Pathophysiology of primary pulmonary hypertension". In: Rubin L, Rich S, eds. *Primary pulmonary hypertension*. New York: Marcel Dekker, 1997:83-129.
13. Ungere RG, Tashking DP, Furst D, et al "Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis". *Am J Med* 1983;75:65-74.
14. Murata I, Kihara H, Shinohara S, et al "Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes". *Jpn Circ J* 1992;56:983-91.

15. Denton CP, Cailes JB, Phillips GD et al. "Comparaison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis". *BR J Rheumatol* 1997;36:239-43.
16. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110:1515-9.
17. Abbas Amr E. et al. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *JACC*,2003;41:1021-1027
18. Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al. "Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients". *Br Rheumatol* 1996;35:989-93.
19. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C et al. "Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival". *Rheumatology* 2001;40:453-9. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE. "Lung volumes and forced ventilatory flows". *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40.
20. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH. "Standardization of the measurement of transfer factor (diffuse Capacity)". *Eur Resp J* 1993; 6: 41-52.
21. Launay D, Hachulla E, Hantron PY, et al. "Dèpistage de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la sclérodemie systémique: étude d' une cohorte de 67 patients". *Rev Méd Interne* 2001;22:819-29.
22. Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA et al. "Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma". *Chest* 006;130:176-181.
23. Carone M, Bertolotti G, Anchisi F, et al. "Il St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): la versione italiana". *Rass. Pat App Resp* 1999; 14(1): 31-37.
24. Steen VD, Graham G, Conte C et al. "Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis". *Arthritis Rheum* 1992;35:765-70.
25. Burke CM, Glanville AR, Morris AJ et al. "Pulmonary function in advanced pulmonary hypertension". *Thorax* 1987;42:131-5.
26. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-590.
27. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. "Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach". *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-93.
28. Pope JE, Lee P, Baron M, et al. "Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in

- multicenter study of patients with systemic sclerosis". J Rheumatol 2005;32(7):1273-8.
29. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. Heart 2001;86 (1S): i1-i13 British Cardiac Guidelines and Medical Practice Committee and approved by British Thoracic Society and British Society of Rheumatology.
 30. Hoeper MM. "Pulmonary hypertension in collagen vascular disease". Eur Respir J 2002;19:5
 31. Mukerjee D, St George D, C Knight et al. "Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis". Rheumatology 2004;43:461-6.
 32. M. Proudman,¹ W. M. Stevens,² J. Sahhar³ and D. Celermajer^{4,5} Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment . Internal Medicine Journal 37 (2007) 485–494

9.ABBREVIAZIONI

BMI = Indice di massa corporea

BR = Riserva Ventilatoria (MVV-VE_{max})

CPET = Test da sforzo cardio-polmonare

DLCO = Diffusione Polmonare del Monossido di Carbonio

FEV₁ = Volume espiratorio forzato al primo secondo

FP = Fibrosi Polmonare

FR = Frequenza Respiratoria

FVC = Capacità Vitale Forzata

HR = Frequenza Cardiaca

HRR = Risposta della frequenza cardiaca (HR max-HR basale)/(V'O₂max-V'O₂ basale)

MVV = Massima Ventilazione Volontaria

NYHA = New York Heart Association

O₂Pulse = Polso di ossigeno (V'O₂/HR)

PAH = Ipertensione Arteriosa Polmonare

PVR = Resistenze Vascolari Polmonari

PAP_m = Pressione Arteriosa Polmonare media

PAP_s = Pressione Arteriosa Polmonare sistolica

PCWP = pressione capillare incuneata

TGP = Gradiente transpolmonare

ACTPO = tempo di accelerazione eiezione polmonare

TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion

MIP = Massima Pressione Inspiratoria

MEP = Massima Pressione Espiratoria

RQ = Quoziente Respiratorio

RV = Volume Residuo

SGRQ = Questionario del Saint George's Hospital

SS = Sclerodermia Sistemica

TLC = Capacità Polmonare Totale

VAS = Scala Analogico-Visiva

VO₂ = Consumo di Ossigeno

VE = Ventilazione Minuto

VE_{max} = Massima Ventilazione al minuto

VE/VO₂ = Equivalente ventilatorio di O₂

VE/VCO₂ = Equivalente Ventilatorio di CO₂

VCO₂ = Produzione di anidride carbonica

6MWT = Test del cammino in 6 minuti