

Serie - "Ipertensione polmonare"
a cura di Francesca Luisi e Olga Torre

L'ipertensione arteriosa polmonare nella sclerosi sistemica

Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis

Riassunto

L'ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) è una delle complicanze della sclerosi sistemica ed è una delle più importanti cause di morbidità di questi pazienti, con un rischio di morte 3 volte maggiore rispetto agli sclerodermici senza PAH. Sono stati quindi ideati specifici algoritmi diagnostici mirati a favorire il riconoscimento e la gestione precoci dei pazienti ad elevato rischio di sviluppare PAH. È infatti noto che il trattamento precoce può migliorare i parametri emodinamici, la capacità di esercizio fisico e la sopravvivenza, anche se i risultati sembrano essere meno soddisfacenti rispetto alle altre forme di PAH. I nuovi farmaci disponibili e i nuovi approcci (terapia di combinazione) potrebbero migliorare la risposta clinica dei pazienti in un prossimo futuro. La strategia terapeutica ottimale rimane però ancora da definire.

Summary

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a frequent complication of systemic sclerosis and it is one of the leading causes of morbidity in these patients, with a > 3-fold increased risk of death compared with systemic sclerosis patients without PAH. Specific diagnostic algorithms for the screening and early detection of systemic sclerosis patients who are at high risk for PAH have been developed. Early treatment can improve hemodynamic parameters, exercise capacity and survival, but it seems to be less robust than in other forms of PAH. New drugs and new approaches (combination therapy) are now available and could improve clinical outcome in the next future. The best treatment strategy remains however still to be defined.

Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) associata a malattie del tessuto connettivo (*Connective Tissue Diseases*, CTD) è una complicanza non rara di queste forme di patologia e rappresenta il 25% dell'intera casistica di PAH¹, seconda per prevalenza solo alle forme idiopatiche (*Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*, IPAH)².

L'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo rappresenta il 25% dell'intera casistica di PAH.

Nei pazienti con sclerosi sistemica (*Systemic Sclerosis*, SSc) l'associazione PAH-SSc è un elemento prognostico fortemente sfavorevole, sia in termini di qualità di vita sia di sopravvivenza.

Nei registri europei e nordamericani³ i dati epidemiologici documentano che la SSc è la principale CTD associata a PAH con una prevalenza, emodinamicamente confermata, pari all'8-12% e un'incidenza dello 0,61% paziente-anno⁴ che aumenta dell'1-2% paziente-anno nei soggetti con pressione arteriosa polmonare sistolica all'ecocardiogramma > 40 mmHg, o diffusione alveolo-polmonare (*Diffusion Lung CO*, DL_{CO}) < 55%, o un rapporto capacità vitale forzata (*Forced Vital Capacity*, FVC)/DL_{CO} > 1,6⁵. Essere PAH-SSc aumenta il rischio di morte di 3 volte rispetto agli sclerodermici senza PAH⁵.

L'ipertensione polmonare (*Pulmonary Hypertension*, PH) negli SSc può dipendere anche da condizioni cliniche diverse: interstiziopatia fibrosante (20% dei casi), cardiopatia (16% dei casi), più raramente tromboembolia polmonare o malattia veno-occlusiva polmonare⁶. L'inquadramento è fondamentale per la corretta scelta terapeutica, poiché solo la forma precapillare di



Carlo Albera¹ (foto)
Valeria Data²
Erika Montabone²
Alice Montanaro¹
Renato Carignola²

¹ SSD Interstiziopatie e Malattie Rare del Polmone, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; ² SSD Week Day Hospital Internistico, Scleroderma Unit Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Parole chiave

Sclerosi sistemica • Ipertensione arteriosa polmonare • Fattori di rischio • Mortalità • Terapia

Key words

Systemic sclerosis • Pulmonary arterial hypertension • Risk factors • Mortality • Therapy

Ricevuto il 5-4-2017.

Accettato il 27-4-2017.



Carlo Albera
SSD Interstiziopatie e Malattie Rare del Polmone, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino Regione Gonzole, 10 10043 Orbassano (TO)
carlo.albera@unito.it

Gruppo 1 (CTD-PAH) può essere trattata con farmaci vasoattivi ¹.

Patogenesi

Negli SSc la comparsa e la progressione della PAH sembrano determinate da meccanismi simili a quelli della IPAH: il rimodellamento vasale è il *primum movens*, cui si associano vasocostrizione e trombosi *in situ*; un complesso *interplay* tra infiammazione, autoimmunità e sistema vascolare contribuirebbe allo sviluppo e alla progressione della malattia ⁶. È inoltre possibile che alterazioni di geni quali KLF5 e FLI1, in grado di condizionare la patogenesi incluse le manifestazioni d'organo (PH compresa) possano modulare un meccanismo di silenziamento epigenetico, supportando l'idea dell'esposizione ambientale quale momento fondamentale nello sviluppo della SSc ⁷.

Negli SSc la comparsa e la progressione della PAH sembra determinata da meccanismi simili a quelli della IPAH: rimodellamento vasale, vasocostrizione e trombosi *in situ*.

L'esatta eziopatogenesi della malattia non è tuttavia ancora pienamente conosciuta.

Fattori di rischio per lo sviluppo di PAH

È importante identificare precocemente gli SSc a rischio di sviluppare PAH; li connoterebbero clinicamente ⁸: l'età avanzata alla diagnosi, ancor di più se superiore ai 60 anni; una lunga durata di sclerodermia, con un incremento di rischio del 22% ogni ulteriore decade di malattia ^{4,5}; essere donne, soprattutto in menopausa ⁹; il *subset* clinico di forma cutanea limitata, forse correlato alla durata di malattia ^{10,11}; un severo fenomeno di *Raynaud* da anni; la presenza di ulcere digitali ¹²; la presenza e soprattutto la numerosità delle teleangectasie cutanee ¹³; la ridotta densità capillare alla videocapillaroscopia ^{14,15}; alcuni *pattern* anticorpali (anticentromero, RNA polimerasi III, fibrillarina e Th-To, forse gli anti recettore dell'angiotensina-I e dell'endotelina-A) ¹⁶⁻¹⁹; la riduzione isolata della DL_{CO} (quando < 52% anticiperebbe di almeno 4 anni la diagnosi di PAH) ^{8,20}; il rapporto FVC/DL_{CO} > 1,6 ²⁰; il pro-Peptide Natriuretico di tipo B (*N-terminal-Brain Natriuretic Peptide*, NT-proBNP) ²¹; l'incremento della pressione sistolica del ventricolo destro all'ecocardiogramma ²². Infine, valori *borderline* tra 21 e 24 mmHg della pressione media in arteria polmonare al cateterismo cardiaco destro (*Right Heart Catheterisation*, RHC) degli SSc sono un ulteriore fattore di rischio ²³.

La clinica

I pazienti PAH-SSc sono quasi sempre asintomatici all'esordio della malattia o con sintomi aspecifici difficili

da inquadrare: stanchezza, debolezza, dolore toracico, cardiopalmo, vertigini in corso di attività fisica.

I pazienti PAH-SSc sono quasi sempre asintomatici all'esordio della malattia o con sintomi aspecifici difficili da inquadrare: stanchezza, debolezza, dolore toracico, cardiopalmo, vertigini in corso di attività fisica.

La dispnea è inizialmente da sforzo, può essere sottostimata o confusa con la sintomatologia correlata alle numerose complicanze della SSc e causata da meccanismi non necessariamente PH-associati. Inoltre, ulcere periferiche, miopatia, artropatia possono limitare le attività personali riducendo la percezione del sintomo con ulteriore ritardo nel riconoscere la presenza di PAH.

La diagnosi

La valutazione del paziente SSc con sospetto di PH segue le linee guida ¹, con attenzione ai fattori di rischio per epatopatie virali, infezione da HIV, utilizzo degli anoressizzanti; è da escludere una malattia tromboembolica polmonare o una familiarità per PH.

L'ecocardiogramma transtoracico è l'esame di screening per individuare i pazienti a medio-alto rischio di PH e nella SSc ne è raccomandata l'esecuzione annuale anche nei casi asintomatici.

L'ecocardiogramma transtoracico è l'esame di *screening* per individuare i pazienti a medio-alto rischio di PH e nella SSc ne è raccomandata l'esecuzione annuale anche nei casi asintomatici ¹. Il "Centro Esperto" di PH conferma la diagnosi con il RHC, *gold standard* strumentale; nelle forme PAH-SSc non vi è raccomandazione ad eseguire il test di vasoreattività ¹ per la scarsa responsività e tolleranza dei pazienti SSc alla terapia con i calcio-antagonisti ad alto dosaggio ²⁴.

L'ecocardiogramma presenta però una bassa accuratezza diagnostica (sensibilità ~80%, specificità ~70%), con parametri non sovrapponibili a quelli del RHC ²⁵. Le linee guida valorizzano la Velocità Transcuspidaica (VTT) e altri segni suggestivi di PH (alterazioni ventricolari, dell'arteria polmonare, della vena cava inferiore e dell'atrio destro) per identificare i pazienti da inviare a RHC ¹. Con lo stesso obiettivo in DETECT e ASIG, algoritmi multiparametrici specifici per la SSc, sono stati introdotti DL_{CO} e NT-proBNP che hanno incrementato la sensibilità perché forti predittori di PAH-SSc ²⁶. Il DETECT è dedicato agli SSc ad alto rischio di PAH (malattia > 3 anni con DL_{CO} < 60% del predetto) e prevede due *step* in successione: il primo valuta sei parametri clinici (teleangectasie, positività

degli anticentromero B, aumento di BNP e uricemia, alterazione del rapporto FVC/DL_{CO}, deviazione assiale destra all'ECG) il cui punteggio cumulativo deve raggiungere una soglia *cut-off* per eseguire utilmente l'ecocardiogramma; VTT e area dell'atrio destro determinano il punteggio del secondo *step* con *cut-off* che orienta al RHC ²⁷.

L'ASIG è stato studiato in SSc di una coorte australiana non selezionata ²⁸; utilizza tre parametri e due fasi decisionali (A e B): la fase A richiede la contemporanea riduzione della DL_{CO} < 70% e un rapporto FVC/DL_{CO} ≥ 1,8; la fase B richiede un NT-proBNP ≥ 210 pg/mL; la soddisfazione dei criteri A o B costituisce indicazione all'ecocardiogramma ed eventualmente al RHC di conferma.

Il DETECT (sensibilità del 96%, specificità del 48%) ha la caratteristica di favorire le diagnosi precoci (Classe NYHA I-II e pazienti ancora asintomatici) ²⁹. L'ASIG (sensibilità del 100%, specificità del 77,8% lievemente maggiore rispetto agli altri) ha meno falsi positivi, richiede meno test (ecocardiogrammi e RHC) e ha minori costi sanitari ²⁸. Nessun algoritmo evidenzia tuttavia una affidabilità pari a quella del cateterismo cardiaco ³⁰.

I pazienti PAH-SSc presentano una elevata mortalità, che si riduce significativamente con la diagnosi precoce.

I pazienti PAH-SSc presentano una elevata mortalità, che si riduce significativamente con la diagnosi precoce ²⁹; per questo occorre ripetere annualmente il RHC in caso di "PAH *borderline*" ^{23 31} perché questa condizione è considerata un *continuum* di malattia con uguali rischi ed evoluzione delle PAH conclamate ³¹.

Ricordando che la SSc è una malattia multiorgano, occorre escludere le altre cause di PH. Sono tipici un coinvolgimento miocardico fibrotico e anomalie microcircolatorie ³²; gli SSc sintomatici sono il 15%, ma le alterazioni subcliniche arrivano al 75% complessivo quando valutate con cardio-risonanza magnetica ³³. Questi aspetti possono far coesistere una forma precapillare con una postcapillare, di non sempre facile identificazione, ma la cui definizione è importante, causa l'inefficacia della terapia farmacologica specifica ³⁴.

I pazienti con SSc possono sviluppare una interstiziopatia polmonare (*Interstitial Lung Disease*, ILD) indipendentemente dal *subset* clinico di malattia ^{5 10}. Gli ILD-PH-SSc sono più giovani rispetto all'età mediana degli SSc, prevalentemente maschi, con un più basso rapporto FVC/DL_{CO}, senza correlazione tra gravità della ILD-SSc e alterazioni emodinamiche PH-dipendenti; hanno bassa ossiemia ³⁵. L'associazione ILD-PH-SSc ha prognosi fortemente negativa e non ha indicazioni terapeutiche per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci vasoattivi così come indicato per le forme idiopatiche ³⁵.

La malattia polmonare veno-occlusiva, rara causa di PAH, può essere osservata anche negli SSc; non vi sono indicazioni consolidate al suo trattamento al di

fuori di quelle ricavabili da *case report* o dall'esperienza dei Centri di Riferimento ³⁶.

Prognosi e mortalità

I pazienti PAH-SSc presentano una prognosi infausta, significativamente peggiore rispetto ai pazienti con IPAH ^{34 37} o con PAH-CTD-non SSc ³⁸.

I pazienti PAH-SSc presentano una prognosi infausta, significativamente peggiore rispetto ai pazienti con IPAH o con PAH-CTD-non SSc.

Una metanalisi del 2013 su 22 studi comprendenti 2.244 SSc con PH ³⁸ documentava una sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni dell'81%, 64% e 52% rispettivamente, simile a quella di alcune neoplasie maligne ³. Fattori prognostici negativi erano un peggior profilo emodinamico (pressione in atrio destro, pressione media in arteria polmonare, incremento delle resistenze vascolari polmonari, riduzione dell'indice cardiaco), l'età più avanzata, il sesso maschile, la classe funzionale WHO III e IV, la riduzione severa della DL_{CO}, la presenza di versamento pericardico ³⁷. Non avevano valenza prognostica il *subset* clinico di malattia SSc, la presenza/assenza di anticorpi anticentromero, la FVC, la pressione capillare polmonare. Il sottogruppo di pazienti ILD-PH-SSc aveva prognosi significativamente peggiore rispetto al sottogruppo PAH-SSc: la sopravvivenza a 3 anni era infatti pari al 35%. La drammaticità del dato correla con la presenza di ILD; fattori prognostici negativi di questo sottogruppo sono la ridotta DL_{CO} e il versamento pericardico ³⁹.

Riconoscere precocemente i PAH-SSc riferendoli a strutture dedicate migliora significativamente la prognosi: il 56% dei pazienti diagnosticati in classe funzionale I-II ha una sopravvivenza a 3 anni del 75%.

Riconoscere precocemente i PAH-SSc riferendoli a strutture dedicate migliora significativamente la prognosi ^{3 38}: il 56% dei pazienti diagnosticati in classe funzionale I-II ha una sopravvivenza a 3 anni del 75% ³⁷.

Terapia

La terapia della PAH-SSc è analoga a quella della IPAH e considera pazienti dalla classe funzionale WHO 2, sebbene non esistano studi disegnati esclusivamente su coorti di pazienti SSc; i maggiori *trial* clinici randomizzati raccolgono casistiche di malati di Gruppo 1 e gli SSc sono inglobati genericamente nelle PAH-CTD, che costituiscono mediamente un terzo della popolazione studiata ⁴⁰. Analizzando i dati per sottogruppi, la risposta alle terapie dei PAH-SSc è ridotta rispetto

alla popolazione PAH-non-SSc, anche se molti studi hanno valutato questo dato utilizzando come misura di risultato il test del cammino dei 6 minuti, marcatore di miglioramento clinico scarsamente attendibile proprio nei PAH-SSc.

Come terapia di supporto occorre ricordare: l'ossigenoterapia, indispensabile con ossiemie inferiori a 60 mmHg; i diuretici che controllano scompenso cardiaco e ritenzione idrica; l'anticoagulazione non è strettamente indicata¹, non causando miglioramento della sopravvivenza a fronte di un incremento degli effetti collaterali (sanguinamento gastrointestinale da esofagite da reflusso o da teleangectasie intestinali SSc-correlate)⁴¹.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, sono disponibili quattro classi di farmaci che agiscono su tre vie differenti. Gli inibitori della 5-fosfodiesterasi (sildenafil, tadalafil) e lo stimolatore della guanilato-ciclastasi solubile (riociguat) agiscono sulla via del nitrossido promuovendo la vasodilatazione del letto vascolare polmonare; sono farmaci orali. Gli inibitori recettoriali dell'endotelina (ambrisentan, bosentan, macitentan) bloccano il legame dell'endotelina-1 ai suoi recettori e prevengono la vasocostrizione endotelina-mediata; sono farmaci orali. Gli analoghi delle prostaciline agiscono sulla via specifica determinando vasodilatazione; sono disponibili per infusione endovenosa continua (epoprostenolo), sottocutanea (treprostinil), inalata (iloprost), orale (beraprost, treprostinil, non approvati dall'EMA; selexipag, agonista recettoriale delle prostaciline)¹.

La novità degli studi più recenti contenuta nelle linee guida 2015 è costituita dalla terapia di combinazione. Si tratta dell'utilizzo simultaneo di 2 o più farmaci appartenenti a classi differenti, che può essere iniziato in maniera sequenziale (*add-on*) o contemporanea (*up-front*), la cui efficacia è stata valutata positivamente in studi controllati comprendenti una popolazione di PAH-CTD variabile dal 18 al 37%⁴²⁻⁴⁷.

La novità degli studi più recenti è la terapia di combinazione con l'utilizzo simultaneo di 2 o più farmaci appartenenti a classi differenti, che può essere iniziato in maniera sequenziale o contemporanea.

In un recente *trial* prospettico multicentrico è stata valutata l'efficacia di una terapia di combinazione *up-front* in soli pazienti PAH-SSc, con risultati ampiamente positivi sulla riduzione degli eventi peggiorativi di malattia, ma anche sul miglioramento della *performance* cardiaca, in termini di emodinamica, funzione e struttura del ventricolo destro⁴⁸. La terapia di combinazione potrebbe essere di grande vantaggio nelle forme di PAH-SSc soprattutto quando poco o non responsive alle monoterapie⁴⁹.

L'utilizzo degli immunosoppressori nella PAH-SSc non è validato sebbene nelle altre CTD sia il primo pas-

so dell'approccio alla complicità di malattia³⁵. Un *trial* di fase 2 sull'impiego di rituximab nei pazienti PAH-SSc (NCT01086540) potrebbe in parte aprire nuove speranze rispetto al concetto di "terapia di fondo" della malattia.

Il trapianto polmonare non è strettamente indicato nei pazienti sclerodermici, ma sono disponibili solo dati limitati; tuttavia studi recenti sembrerebbero dimostrare una sopravvivenza paragonabile a quella di altre condizioni⁵⁰.

Bibliografia

- Galiè N, Humbert M, Vachery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:903-75.
- Khanna D, McLaughlin V. Screening and early detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *It is time to institute it!* *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1032-3.
- Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017;20:5-24.
- Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290-8.
- Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2014;66:1625-35.
- Highland KB. Recent advances in scleroderma-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:637-45.
- Asano Y. Recent advances in animal models of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2016;43:19-28.
- Yaqub A, Chung L. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:302-9.
- Beretta L, Caronni M, Origi L, et al. Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Scand J Rheumatol* 2006;35:468-71.
- Hachulla E, Lunay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009;136:1211-9.
- Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138:1383-94.
- Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-22.
- Shah AA and Wigley FM. Teleangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2010;37:98-104.
- Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, et al. Prediction of new onset of resting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:268-77.
- Sebastiani M, Manfredi A, Cassone G, et al. Measuring microangiopathy abnormalities in systemic sclerosis patients: the role of capillaroscopy-based scoring models. *Am J Med Sci* 2014;348:331-6.
- Srivastava N, Hudson M, Tatibouet S, et al. Thinking outside the box - The associations with cutaneous involvement and autoantibody status in systemic sclerosis are not always what we expect. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:184-9.
- Hinchcliff M, Kanna S, Hsu VM, et al. Survival in systemic

- sclerosis-pulmonary arterial hypertension by serum autoantibody status in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) Registry. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:309-14.
- 18 Arends SJ, Damoiseaux GJ, Duijvestijn AM, et al. *Functional implications of IgG anti-endothelial cell antibodies in pulmonary arterial hypertension*. *Autoimmunity* 2013;46:463-70.
- 19 Becker MO, Kill A, Cutsche M, et al. *Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial associated with systemic sclerosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:808-17.
- 20 Chang B, Schachna L, White B, et al. *Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma*. *J Rheumatol* 2006;33:269-74.
- 21 Allanore Y, Borderie D, Avouac J, 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;58:284-91.
- 22 Shah AA, Chung SE, Wigley FM, et al. *Changes in estimated right ventricular systolic pressure predict mortality and pulmonary hypertension in a cohort of scleroderma patients*. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1136-40.
- 23 Valerio CJ, Schreiber BE, Andler CE, et al. *Borderline mean pulmonary arterial pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension*. *Arthritis Rheum* 2013;65:1074-84.
- 24 Montani D, Savani L, Natali D, et al. *Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *Eur Heart J* 2010;31:1898-907.
- 25 Janda S, Shahidi N, Gin K, et al. *Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *Heart* 2011;97:612-22.
- 26 Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. *A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*. *Arthritis Res Ther* 2015;17:7-28.
- 27 Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. *Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study*. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-9.
- 28 Quinlivan A, Thakkar V, Stevens W, et al. *Cost savings with a new screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*. *Intern Med J* 2015;45:1134-40.
- 29 Lau EM, Humbert M, Celermajer DS. *Early detection of pulmonary arterial hypertension*. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:143-55.
- 30 Thakkar V, Stevens Wm, Moore OA, et al. *Performance of screening algorithms in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic review*. *Intern Med J* 2013;43:751-60.
- 31 Kovacs G, Olschewski H. *Borderline pulmonary pressures in scleroderma – a ‘pre-pulmonary arterial hypertension’ condition?* *Arthritis Res Ther* 2015;17:123-5.
- 32 Muangchan C, Baron M, Pope J. *The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review*. *J Rheumatol* 2013;40:1545-56.
- 33 Ramjog S, Hussain N, Hurdman J, et al. *Idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, haemodynamic and magnetic resonance imaging characteristics and outcomes*. *Chest* 2017;152:92-102.
- 34 Feitell S, Jacob M. *New diagnostic and therapeutic strategies for pulmonary hypertension associated with left heart disease*. *Current Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18:18-30.
- 35 Fischer A, Swigris JJ, Bolster MB, et al. *Pulmonary hypertension and interstitial lung disease within PHAROS: impact of extent of fibrosis and pulmonary physiology on cardiac hemodynamic parameters*. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S109-14.
- 36 O’Callaghan DS, Dorfmueller P, Jais X, et al. *Pulmonary veno-occlusive disease: the bete noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases?* *Presse Méd* 2011;40:e65-78.
- 37 Chung L, Farber HW, Benza R, et al. *Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry*. *Chest* 2014;146:1494-504.
- 38 Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. *Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *Arthritis Rheum* 2013;65:2412-23.
- 39 Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. *Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease*. *Arthritis Rheum* 2009;60:569-77.
- 40 Sobanski V, Launay D, Hachulla E, et al. *Current approaches to the treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH)*. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:10-24.
- 41 Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. *Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL)*. *Circulation* 2015;132:2403-411.
- 42 Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. *Macitentan and mortality in pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
- 43 Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. *Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2*. *Ann Rheum Dis* 2017;76:422-6.
- 44 McLaughlin VV, Channick R, Chin K, et al. *Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the Grifphon Study*. *J Am Coll Cardiol Am Coll Cardiol Found* 2015;65:A1538-49.
- 45 McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. *Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-63.
- 46 Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. *Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2008;149:521-30.
- 47 Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. *Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med* 2015;373:834-44.
- 48 Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. *Ambrisentan and tadalafil upfront combination therapy in scleroderma-associated PAH*. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1102-10.
- 49 Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, et al. *Dual therapy in IPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review*. *Respir Med* 2012;106:730-9.
- 50 Launay D, Savale L, Berezne A, et al. *Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group*. *Presse Med* 2014;43:e345-63.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.