



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ  
Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Γ.Ν.Α.  
ΛΑΪΚΟ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΣΦΗΚΑΚΗΣ Π. ΠΕΤΡΟΣ

## Διδακτορική Διατριβή

**Θέμα: «Προοπτική ηχοκαρδιογραφική μελέτη σε  
ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση»**

Τούντας Χρήστος  
Ιατρός

Αθήνα  
Μάρτιος 2018

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Αθανάσιος Πρωτογέρου, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας,  
Ιατρικής Σχολής Αθηνών, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων Μέλος)

Πέτρος Π. Σφηκάκης, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολής Αθηνών, ΕΚΠΑ

Κωνσταντίνος Π. Τούτουζας, Αναπληρωτής Καθηγητής, Καρδιολογίας, Ιατρικής  
σχολής Αθηνών, ΕΚΠΑ

## **Επταμελής εξεταστική επιτροπή**

1. Πρωτογέρου Θανάσης, Αναπλ. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
2. Σφηκάκης Πέτρος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
3. Τούτουζας Κωνσταντίνος, Αναπλ. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
4. Βασιλόπουλος Δημήτριος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
5. Βλαχόπουλος Χαράλαμπος, Αναπλ. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
6. Τεκτονίδου Μαρία, Αναπλ. Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
7. Παπαϊωάννου Θεόδωρος, Αναπλ. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

**Ο**ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘΕ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΝΟ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΝ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

*Αφιερωμένο στην οικογένεια μου....*

## **Περιεχόμενα**

Δημοσιεύσεις από στοιχεία της διατριβής	9
Βιογραφικό	10
Πρόλογος - Ευχαριστίες	22
Πίνακας Συντομογραφιών	23
Ελληνική Περίληψη	24
Αγγλική Περίληψη	26

## **Γενικό Μέρος**

### **Κεφάλαιο 1: Συστηματική Σκλήρυνση (ΣΣκ)**

1.1 Ορισμός	28
1.2 Ιστορικά στοιχεία ΣΣκ	28
1.3 Αιτιοπαθογένεια	30
1.3.1 Γενετική προδιάθεση	32
1.3.2 Εκλυτικοί παράγοντες	32
1.3.3 Αγγειοπάθεια	34
1.3.4 Ανοσολογικό σύστημα	35
1.3.5 Ίνωση	35
1.4 Επιδημιολογία	36
1.4.1 Παράγοντες κινδύνου	37
1.4.2 Επιβίωση	38
1.4.3 Προγνωστικοί παράγοντες	38
1.5 Ταξινόμηση	39
1.5.1 Κριτήρια ταξινόμησης	42
1.6 Αυτοαντισώματα	44
1.7 Κλινική έκφραση της νόσου-Προσβολή οργάνων	46
1.7.1 Φαινόμενο Raynaud	46
1.7.2 Δερματική προσβολή	47
1.7.3 Μυοσκελετικό	50
1.7.4 Αναπνευστικό σύστημα	50
1.7.5 Νεφρικό σύστημα	52
1.7.6 Γαστρεντερικό σύστημα	54
1.7.7 Άλλες εκδηλώσεις	55

### **Κεφάλαιο 2: Προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος στη ΣΣκ**

2.1 Εισαγωγή	56
2.2 Επιδημιολογία, επίπτωση και θνησιμότητα της καρδιακής προσβολής	56
2.3 Παθοφυσιολογία	57
2.4 Προσβολή του περικαρδίου	59
2.5 Διαταραχές του ερεθισματοαγωγού συστήματος-Αρρυθμίες	61
2.6 Προσβολή βαλβίδων	62

2.7 Προσβολή του μυοκαρδίου	64
2.7.1 Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	64
2.7.2 Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας	65
2.8 Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση	66
2.9 Αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακός κίνδυνος	73
2.10 Καρδιακές επιπλοκές θεραπείας ΣΣκ	74

### **Κεφάλαιο 3: Απεικονιστικές τεχνικές εκτίμησης της προσβολής της καρδιάς στη ΣΣκ**

3.1 Συμβατική ηχοκαρδιογραφία	76
3.2 Νεότερες τεχνικές ηχοκαρδιογραφίας-Παράμετροι παραμόρφωση	77
3.2.1 Αρχιτεκτονική του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας	77
3.2.2 Αρχιτεκτονική του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας	78
3.2.3 Παράμετροι παραμόρφωσης	79
3.2.4 Τεχνικές εκτίμησης των παραμέτρων παραμόρφωσης	83
3.3 Μαγνητική, Αξονική τομογραφία καρδιάς και Πυρηνική ιατρική	90
3.4 Ο ρόλος των αναίμακτων απεικονιστικών τεχνικών στην εκτίμηση των διαφόρων μορφών προσβολής της καρδιάς στη ΣΣκ	91
Αλγόριθμος για τον ετήσιο έλεγχο των ασθενών με ΣΣκ	95

### **Ειδικό Μέρος**

1.1 Εισαγωγή	96
1.2 Σκοπός της μελέτης	97
1.2.1 Υποσκοποί της μελέτης	97
1.3 Πληθυσμός της μελέτης	98
1.4 Σχεδιασμός της μελέτης	99
1.5 Μέθοδοι-Τεχνικές	
1.5.1 Μελέτη περιφερικού αρτηριακού συστήματος	100
1.5.1.1 Εισαγωγικά-τεχνικά στοιχεία	100
1.5.1.2 Πρωτόκολλο	103
1.5.2 Ηχοκαρδιογραφική μελέτη-παράμετροι παραμόρφωσης	
1.5.2.1 Συμβατική, Doppler και ιστική ηχοκαρδιογραφία	106
1.5.2.2 Παράμετροι παραμόρφωσης-speckle tracking	110
1.6 Στατιστική ανάλυση	114
1.7 Αποτελέσματα	115
Α. Πρώιμες υποκλινικές διαταραχές της λειτουργικότητας της αριστερής και δεξιάς κοιλίας	117
Β. Διαφορές μεταξύ των πρώιμων υποκλινικών διαταραχών της αριστερής και δεξιάς κοιλίας	124
Γ. Διαταραχές της μικροκυκλοφορίας και της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με συνοδό διατηρημένη την μακροκυκλοφορία	129
Δ. Συσχέτιση των πρώιμων ηχοκαρδιογραφικών διαταραχών της αριστερής κοιλίας με την μικρο-μακροκυκλοφορία και του δείκτες καρδιαγγειακής λειτουργικότητας	131

Ε. Προοδευτική επιδείνωση των αρχικών παρατηρούμενων υποκλινικών διαταραχών της αριστερής και δεξιάς κοιλίας	132
1.8 Συζήτηση	135
1.8.1 Πρώιμες διαταραχές αριστερής και δεξιάς κοιλίας, συσχέτιση μεταξύ τους και με ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου, επιδείνωση των πρώιμων διαταραχών κατά την επανακτίμηση	135
1.8.2 Διαταραχές στο περιφερικό αρτηριακό σύστημα- μικροκυκλοφορία, έν απουσία διαταραχών της αορτικής σκληρίας- μακροκυκλοφορίας και ελλείψη εμφανούς κοιλιοαρτηριακής «αποσύνδεσης»	137
1.9 Συμπεράσματα	140
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>141</b>



## **Δημοσιεύσεις από τα στοιχεία της διατριβής**

1. Mechanics of Early Ventricular Impairment in Systemic Sclerosis and the Effects of Peripheral Arterial Hemodynamics

**C Tountas**, AD Protogerou, VK Bournia, S. Panopoulos, M. G. Kostantonis, M. Tektonidou, A. Gournizakis, D. Beldekos, PP. Sfikakis (in preparation)

2. Update on Assessment and Management of Primary Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis.

VK Bournia, **C. Tountas**, A. D. Protogerou, S. Panopoulos, S. Mavrogeni, P. P. Sfikakis

Journal of Scleroderma and Related Disorders (in press)

3. Can echocardiography detect subclinical myocardial damage in the layers of myocardial wall? (The first study in a large population with known inflammatory disease).

**C. Tountas**, D. Beldekos, A. Protogerou, A. Gournizakis, S. Panopoulos, A. Theodosis-Georgilas, S. Fousas, P. Sfikakis  
Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement, December 2015 doi:10.1093/ehjci/jev250

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο	ΤΟΥΝΤΑΣ ΧΡΗΣΤΟΣ
Διεύθυνση	ΚΑΒΑΦΗ Κ. 22, ΑΓΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ, ΑΘΗΝΑ
Τηλέφωνο	6976517080
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο	<a href="mailto:tountasxristos@yahoo.gr">tountasxristos@yahoo.gr</a>
Ημερομηνία γέννησης	29/09/1983

### ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ- ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

Ιούλιος 2007	Πτυχιούχος Ιατρικής σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ.) <u>Βαθμός πτυχίου: «8» (7,51)</u>
Ιούλιος 2001	Απόφοιτος Ενιαίου Λυκείου Μαλεσίνας (βαθμός 18,9)
2011-2017	Μέλος της “European Association of Cardiovascular Imaging”
2017	Μέλος της “American Society of Echocardiography”
2012 έως τώρα	Ενεργό μέλος της Ομάδας νέων Καρδιολόγων του EACVI “Heart Imagers of Tomorrow”
Μάιος 2010 έως τώρα	Παρακολούθηση-Εκτέλεση όλων των εργασιών του Κέντρου Εκπαίδευσης Ηχωκαρδιογραφίας Τζανείου (ΚΕΗΤ)

Μάρτιος 2017	Πιστοποίηση εκτέλεσης Διοισοφάγειων Υπερήχων από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (EACVI TOE certified)
Φεβρουάριος 2014	Πιστοποίηση εκτέλεσης Διαθωρακικών Υπερήχων από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (EACVI TTE certified))
1/1/2013-1/1/2014	Υποτροφία Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρίας (ΕΚΕ) Παρακολούθηση και εκτέλεση διοισοφάγειων και δυναμικών υπερήχων καρδιάς με την προσθήκη νεώτερων τεχνικών (δείκτες παραμλορφωσης-παράγοντες ηχοαντίθεσης) στο ΚΕΗΤ

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΠΕΙΡΑ**

2016 έως τώρα	Εκλεγμένος εκπρόσωπος ειδικευομένων καρδιολογίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας
3/06/2014 έως τώρα	Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στο Γ.Ν.Π. Τζάνειο
10/01/2011-10/07/2012	Ολοκλήρωση της 2ετούς υποχρεωτικής ειδικότητας στην παθολογία για απόκτηση της ειδικότητας της καρδιολογίας στην Α΄ Παθολογική-Ογκολογική κλινική του Ε.Α.Ν.Π «Μεταξά»
13/11/2008-25/02/2009	Ιατρός υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι. Θεσπιών του Κ.Υ. Αλιάρτου με ενεργό συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών της Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν. Λιβαδειάς καλύπτοντας πολλακίς και τις ανάγκες των πρωινών εργασιών της κλινικής
06/05/2008-05/08/2008	Ιατρός μονάδας στη Σχολή Αλεξιπρωτιστών της Διεύθυνσης Ειδικών Δυνάμεων, υπεύθυνος αναρρωτηρίου της ΣΧ.ΑΛ.
13/01/2008-01/05/2008	Ιατρός μονάδας 641 ΤΠ Λυκώφη Έβρου

15-29/07/2005

Παρακολούθηση των εργασιών του ΚΥ και του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών του ΓΝ-ΚΥ Κως

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Δεκέμβριος 2010

Επίπεδο αγγλικής κατάρτισης B2 – κάτοχος του πτυχίου Michigan lower ECCE

### ΓΝΩΣΗ Η/Υ

Χειρισμός Η/Υ-Πληκτρολόγηση (Windows – Mac book)  
MS-Word  
MS-Excel  
MS-Power Point  
Internet

### ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

- 2011-2017 Παρακολούθηση EAE Webinars της European Society of Echocardiography
- 27-19/04/2017 “International Training Course on Rare & Inherited Cardiovascular Disease
- 8/4/2017 1ο Σεμινάριο εξειδικευμένων ηχοκαρδιογραφικών τεχνικών: “Speckle tracking απεικόνιση-3D υπερηχογραφία»
- 28/5/2016 Teaching course on imaging in a variety of cardiac diseases, Cyprus Echo-Imaging Summit 2016
- 15-16/5/2015 Teaching course on imaging in heart failure and cardiomyopathies, Cyprus Echo-Imaging Summit 2015

- 9/11/2013 Teaching Course on Echocardiography, endorsed by EACVI
- 21/9/2013 13<sup>th</sup> Cardiovascular MRI Workshop, Athens
- 17-18/12/2011 Σεμινάριο εκπαιδευτών στην : Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής-Instructor's Development Course
- 12/10/2010 BLS/AED PROVIDER COURSE of European Resuscitation Council
- 17-19/09/2010 Σεμινάριο ανανηπτών στην : Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής-Advanced Cradiac Life Support, eACLS

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-  
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ  
(ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ)**

- Δεκέμβριος 2017** Subclinical cardiac impairment in systemic sclerosis and the effects of arterial hemodynamics  
C Tountas, AD Protogerou, VK Bournia, S. Panopoulos, M. G. Kostantonis, M. Tektonidou, PP. Sfikakis (in preparation)
- Update on Assessment and Management of Primary Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis.  
VK Bournia, C. Tountas, A. D. Protogerou, S. Panopoulos, S. Mavrogeni, P. P. Sfikakis  
Journal of Scleroderma and Related Disorders (in press)
- “An Unusual** case of double-chambered Left Ventricle “  
Destounis A., Tountas C., Theodosis-Georgilas A., Zahos P., Kasinos N. Palios J., Beldekos D.,  
Journal of Echocardiography (in press)

Myocardial changes in recreational marathon runners: a 3-layer speckle tracking echocardiography study  
C. Tountas, A. Destounis, N. Kasinos, P. Zahos, A. Theodosis-Georgilas, K. Kipourou, M. Vassaki, K. Hatzigeorgiou, E. Grigoraki, S. Chaikali, A. Dimopoulos, K. Yiangou, A. Deligeorgis, D. Beldekos, S. Fousas  
European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue suppl\_3, 1 December 2017, Pages iii10-iii12, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex262>

Myocardial changes in early HIV- infected patients: a speckle tracking echocardiography study  
A. Destounis, N. Kasinos, C. Tountas, P. Zahos, A. Theodosis-Georgilas, C. Ioannidis, C. Englezopoulos, K. Kipourou, M. Vassaki, K. Athanasiou, E. Tsaganos, G. Chrysos, D. Beldekos, S. Fousas  
European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue suppl\_3, 1 December 2017, Pages iii268–iii303, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex297>

Effects of recreational marathon training on myocardial structure and function: a speckle tracking echocardiography study  
N. Kasinos, P. Zahos, C. Tountas, A. Destounis, G. Theodosis-Georgilas, N. Miaris, D. Barbagiannis, M. Karakosta, S. Mitsiadis, A. Michelongona, K. Argyrakis, N. Konstantinopoulos, A. Dervetzi, D. Beldekos, S. Fousas  
European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue suppl\_3, 1 December 2017, Pages iii39–iii75, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex278>

Attention to the details. Right coronary artery-right atrium fistula  
K. Englezopoulos, D. Patsouras, C. Tountas, C. Azina, M. Kassianides, A. Theodosis – Georgilas, D. Beldekos, K. Yiangou, M. Papadakis, S. Sharma  
European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue suppl\_3, 1 December 2017, Pages iii365–iii378, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex291>

**Οκτώβριος 2017**

Association of left ventricular structural and functional abnormalities with aortic and brachial blood pressure variability in hypertensive patients: the SAFAR study.  
Chi C, Yu SK, Auckle R, Argyris AA, Nasothimiou E, Tountas C, Aissopou E, Blacher J, Safar ME, Sfikakis PP, Zhang Y, Protogerou AD.  
J Hum Hypertens. 2017 Oct;31(10):633-639. doi: 10.1038/jhh.2017.37. Epub 2017 Jun 1.

Total arterial compliance, estimated by a novel method, is better related to left ventricular mass compared to aortic pulse wave velocity: The SAFAR study.

Papaioannou TG, Protogerou AD, Argyris A, Aissopou E, Georgiopoulos G, Nasothimiou E, Tountas C, Sfikakis PP, Stergiopoulos N, Tousoulis D.

Clin Exp Hypertens. 2017;39(3):271-276. doi: 10.1080/10641963.2016.1247165.

Νοέμβριος 2016

Predictors of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes patients: A 4-year prospective study. Fousteris E, Papazafiropoulou A, Tountas C, Angelidi A, Matsagos S, Theodosis-Georgilas A, Chantanis S, Fousas S, Melidonis A

Hellenic J Cardiol. 2016 Nov 16. pii: S1109-9666(16)30298-6. doi: 10.1016/j.hjc.2016.11.017

4/12/2016

Comparison of the myocardial stiffness of the left ventricle between elite athletes and the general population. Study with the use of tissue Doppler imaging. K. Yiangou, CH. Azina,, M. Kassianides, M. Ioannides, K. Englezopoulos, CH. Tountas, A. Theodosis-Georgilas, D. Beldekos, Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement, December 2016 doi:10.1093/ehjci/jew243

12-16/9/ 2016

“The prognostic role of high sensitivity CRP and triglycerides on the new onset of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes patients: a **4-year prospective study**”, E. Fousteris, A. Angelidi, A. Papazafiropoulou, A. Theodosis-Georgilas, C. Verras, C. Tountas, S. Matsagos, A. Kamaratos, S. Foussas, A. Melidonis. 52nd EASD Annual Meeting, Munich, Germany

Δεκέμβριος 2015

“Effect of dpp-4 inhibitors therapy on left atrial volume index in patients with type 2 diabetes”, A.Papazafiropoulou, A.Trikkalinou, V.Markakis, V.Bampali, **A.Theodosis-Georgilas**, C.Tountas, C.Ioannidis, K.Petropoulou, S.Foussas, **A.Melidonis.**, 52nd EASD Annual Meeting, Munich, Germany & **Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής** 2016; 33:708-709.

22-25/10/2015

Can echocardiography detect subclinical myocardial damage in the **layers of myocardial wall? (The first study in a large population with known inflammatory disease)**. C. Tountas, D. Beldekos, A. Protogerou, A. Gournizakis, S. Panopoulos, A. Theodosis-Georgilas, S. Fousas, P. Sfikakis,

14-28/9/2015

The prognostic role of high sensitivity CRP and triglycerides on the new onset of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes patients

E. Fousteris, C.Verras, A.Theodosis-Georgilas, A.Papazafiropoulou, C.Tountas, D.Samiotou, S.Foussas, A.Melidonis  
20<sup>th</sup> WONCA European Congress, Istanbul, Turkey

Ιούλιος 2015

Correlation of SdDF-1A levels and left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes patients according to treatment with or without DPP4 inhibitors

S. Irklianou, A. Papazafiropoulou, E. Fousteris, E. Trikkalinou, V. Gkizlis, Ganotopoulou, A. Theodosis-Georgilas, C. Tountas, S. Matsagos, P. Spyropoulou, S. Foussas, A. Melidonis  
51<sup>st</sup> Annual Meeting EASD, Stockholm, Sweden

Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study. Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, Papaioannou TG, Tountas C, Konstantonis GD, Achimastos A, Blacher J, Safar ME, Sfikakis PP, Protogerou AD  
J Hum Hypertens. 2015 Jul;29(7):442-8. doi: 10.1038/jhh.2014.101

Οκτώβριος 2014

Aortic is superior to brachial ambulatory blood pressure monitoring for the detection of early damage at the heart and the carotid artery but not at the retinal microcirculation: The non-invasive Aortic ambulatory blood pressure monitoring For the detection of target organ damage (SAFAR) study. ARTERY 2014 meeting, Maastricht Oct 2014

Δεκέμβριος 2012

Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma. Syrios J, Logothetis M, Tountas H, Grivas A, Lianos E, Athanasiou AE. J BUON. 2012 Oct-Dec;17(4):797-8.



11/08/2012 Prospective assessment of atrial electromechanical delay in patients with type II diabetes mellitus.  
Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement, December 2012 doi.org/10.1093/ehjci/jes259

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-  
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ  
(ΕΛΛΗΝΙΚΑ)**

19-21/10/2017 Μυοκαρδιακή βλάβη σε νεοδιαγνωσθέντες HIV ασθενείς, μελέτη με τεχνική μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (speckle tracking)  
Κ.Κηπουρού, Α.Δεστούνης, Ν.Κάσινος, Π.Ζάχος, Χ.Τούντας, Α.Μιχελόγγονα, Κ.Αθανασίου, Ν.Κωνσταντινόπουλος, Α.Δερβεντζής, Κ.Χατζηγεωργίου, Γ.Κυριτσάκης, Δ.Βενετούλης, Μ.Βασσάκη, Δ.Μπελντέκος, Α.Θεοδόσης Γεωργιλιάς, Σ.Φούσας, Ελεύθερες ανακοινώσεις 38<sup>ο</sup> Επετειακό Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Εκτίμηση λειτουργικότητας δεξιάς και αριστερής κοιλίας σε HIV-ασθενείς

Μ.Βασσάκη, Α.Δεστούνης, Ν.Κάσινος, Π.Ζάχος, Χ.Τούντας, Κ.Κηπουρού, Ε.Γρηγοράκη, Ε.Τσαγανός, Δ.Μπαρμπαγιάννης, Ν.Μίαρης, Μ.Καρακώστα, Σ.Μητσιάδης, Α.Θεοδόσης-Γεωργιλιάς, Δ.Μπελντέκος, Σ.Φούσας  
Ελεύθερες ανακοινώσεις 38<sup>ο</sup> Επετειακό Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Επιδράσεις στη μυοκαρδιακή δομή και λειτουργία της ερασιτεχνικής προπόνησης και συμμετοχής σε μαραθώνιο δρόμο: μία μελέτη με speckle tracking υπερηχογραφία

Κ. Κηπουρού, Α. Δεστούνης, Ν. Κάσινος, Π. Ζάχος, Χ. Τούντας, Α.Μιχελόγγονα, Κ. Αθανασίου, Ν. Κωνσταντινόπουλος, Α. Δερβεντζής, Κ. Χατζηγεωργίου, Γ. Κυριτσάκης, Μ. Βασσάκη, Δ. Μπελντέκος, Α.Θεοδόσης-Γεωργιλιάς, Σ. Φούσας  
Ελεύθερες ανακοινώσεις 38<sup>ο</sup> Επετειακό Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

29-31/10/2015 Σύγκριση της αριστερής έναντι της δεξιάς διακερκιδικής προσπέλασης στη διαγνωστική στεφανιογραφία.  
Καλύτερες Περιλήψεις, 36<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Ο ρόλος της εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής στην πρόγνωση ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.

Αναρτημένες Ανακοινώσεις, 36<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

- Η επίδραση της αγωγής DPP-4 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ιιστην καρδιακή λειτουργία.  
Αναρτημένες ανακοινώσεις, 36<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
- 12/10/2013 Διαφοροποιήσεις των βιοχημικών δεικτών σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.  
Αναρτημένες ανακοινώσεις 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
- 09-11/12/2011 Θρόμβοι δεξιών κοιλοτήτων σε ασθενή με φλεβοθρόμβωση άνω άκρου.  
Αναρτημένες ανακοινώσεις, 3<sup>ο</sup> Πανελληνίο Συνέδριο Προνοσοκομειακής Κρδιολογίας
- 22/11/2011 Ο st2 σημαντικά αυξημένος σε διαβητικούς ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας,  
Αναρτημένες ανακοινώσεις, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
- 21/11/2011 Διάγνωση οξέος αορτικού διαχωρισμού τύπου β κατά Sanford με διαθωρακικό ηχωκαρδιογράφημα  
Αναρτημένες ανακοινώσεις, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
- 09/11/2010 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Παροξυσμική Κολπική Μαρμαρυγή. Ελεύθερες ανακοινώσεις 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Κέρκυρα
- 08/11/2010 Αναδρομική μελέτη των νοσηλειών για πρώτο επεισόδιο και υποτροπές Παροξυσμικής Κολπικής Μαρμαρυγής – Αιτιολογική στατιστική συσχέτιση αυτών.  
Ελεύθερες ανακοινώσεις 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Κέρκυρα
- 5-7/5/2006 Στατιστική μελέτη τραυμάτων στο Κ.Υ. – Γ.Ν. Κω,  
Ελεύθερες ανακοινώσεις Ορθοπαιδικής 12<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα

- 5-7/5/2006 Η οξεία μέθη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Τ.Ε.Π. επαρχιακού νοσοκομείου),  
Ελεύθερες Ανακοινώσεις Ορθοπαιδικής 12<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα
- 5-7/5/2006 Διερεύνηση γνώσεων φοιτητών στις πρώτες βοήθειες & ΚΑΡΠΑ  
Ελεύθερες Ανακοινώσεις «Δημόσιας Υγείας-Πρόληψης-Επιδημιολογίας» 12<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα

### **ΟΜΙΛΙΕΣ**

- 13/1/2017 Παρουσίαση ενδιαφέρον περιστατικό, 29ο Συνέδριο,Εξελίξεις στην Καρδιολογία, ΓΝΠ Τζάνειο,Αθήνα
- 28/5/2016 Παρουσίαση περιστατικού: Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα μιτροειδούς βαλβίδας-Από την διάγνωση στην αντιμετώπιση. Cyprus Echo-imaging Summit 2016
- 8/1/2016 Δισδιάστατη Παραμόρφωση (2D Strain), 28ο Συνέδριο,Εξελίξεις στην Καρδιολογία, ΓΝΠ Τζάνειο,Αθήνα
- 1/5/2015 Παρουσίαση περιστατικού στην Απεικονιστική Καρδιολογία, 10<sup>ο</sup> Συνέδριο Κλινικών Καρδιαγγειακών Παθήσεων
- 9/1/2015 Παρουσίαση ενδιαφέρον περιστατικό, 27ο Συνέδριο,Εξελίξεις στην Καρδιολογία, ΓΝΠ Τζάνειο,Αθήνα
- 10/1/2014 Διοισοφάγιος Ηχωκαρδιογραφία: Ενδείξεις και πρωτόκολλο. Παρουσίαση ενδιαφέρον περιστατικό, 26ο Συνέδριο,Εξελίξεις στην Καρδιολογία, ΓΝΠ Τζάνειο,Αθήνα
- 11/1/2013 Εκτίμηση Δεξιάς Κοιλίας. 25ο Συνέδριο,Εξελίξεις στην Καρδιολογία, ΓΝΠ Τζάνειο,Αθήνα
- 06/04/2012 Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού – Αγγειοσάρκωμα καρδιάς. Athens Cardiology Update 2012

14/03/2011	Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού – Μόρφωμα Αριστερού Κόλπου. Ομιλητής στη συνεδρία της Ομάδας Εργασίας Ηχωκαρδιαγραφίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας με θέμα καρδιογενή έμβολα
07/01/2011	Παρουσίαση περιστατικού – Θρόμβος Ωτίου Αριστερού Κόλπου, 23 <sup>ο</sup> συνέδριο «Εξελίξεις στην Καρδιολογία»
<b><u>ΣΥΝΕΔΡΙΑ</u></b>	
6-9/12/2017	Euro-echo Imaging 2017, Lisbon, Portugal
19-21/10/2017	38 <sup>ο</sup> Επετειακό Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
3-4/3/2017	14 <sup>η</sup> Διημερίδα «Εξελίξεις στην Υπερηχοκαρδιογραφία 2011», Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα
16-18/2/2017	Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων Εργασία, Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη
7-10/12/2016	EuroEcho Imaging 2016, Leipzig, Germany
20-22/10/2016	37 <sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
7-8/10/2016	17 <sup>th</sup> Symposium on Echocardiography, Onassis Cardiac Surgery Center
2-5/12/2015	EuroEcho Imaging 2015, Seville, Spain
2-3/10/2015	16 <sup>th</sup> Symposium on Echocardiography, Onassis Cardiac Surgery Center
3-4/10/2014	15 <sup>th</sup> Symposium on Echocardiography, Onassis Cardiac Surgery Center
21-23/06/2012	5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, Κρήτη
03-05/03/2012	13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα

13-14/01/2012	24 <sup>ο</sup> Συνέδριο, Εξελίξεις στην Καρδιολογία, ΓΝΠ Τζάνειο, Αθήνα
11-12/03/2011	8 <sup>η</sup> Διημερίδα «Εξελίξεις στην Υπερηχοκαρδιογραφία 2011», Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα
17-19/02/2011	Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Λουτράκι
07-08/01/2011	23 <sup>ο</sup> συνέδριο «Εξελίξεις στην Καρδιολογία», Καρδιολογική Κλινική, Τζάνειο ΓΝΠ, Αθήνα
16-19/03/2006	20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων Λάρισα
01-04/12/2005	14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη
17-19/11/2005	4 <sup>ο</sup> Ετήσιο Διεθνές Συνέδριο Καρδιολογίας, Θεσσαλονίκη
09-11/05/2003	9 <sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Αθήνα

#### **ΣΥΣΤΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΟΛΕΣ**

Στη διάθεσης σας οιανδήποτε στιγμή

## Πρόλογος - ευχαριστίες

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Σφηκάκη Πέτρο για την εμπιστοσύνη και ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω την διδακτορική διατριβή καθώς και την βοήθεια και συμπαράσταση που μου έδειξε καθ' όλη την διάρκεια αυτή, συμβάλλοντας σημαντικά στην πρόοδο της επιστημονικής μου σκέψης.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Πρωτογέρου Αθανάσιο για την συμπαράσταση και βοήθεια του στην διενέργεια και ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.

Βαθύτατα ευχαριστώ και ευγνωμονώ τον Δάσκαλό μου κ. Μπελντέκο Δημήτρη για την ευκαιρία που μου έδωσε να είμαι δίπλα του για περισσότερα από 7 χρόνια μαθαίνοντάς μου ηχοκαρδιολογία και κυρίως μεταλαμπαδεύοντας μου αρχές, ήθος και ιατρική παιδεία.

Επίσης, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον ιατρό κ. Γουρνιζάκη Αριστείδη, η βοήθεια και η στήριξη του οποίου συνέβαλλαν σημαντικά στην ηχοκαρδιογραφική και ιατρική μου εξέλιξη καθώς και στην πραγματοποίηση της διατριβής μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την γυναίκα μου Βάσω και τους γονείς μου.

## Πίνακας Συντομογραφιών

CMR	Cardiovascular magnetic resonance
CMV	Cytomegalovirus
CREST	Calcinosis Raynaud Sclerodacty Telangiectasias
DLCO	Diffuse capacity of the lung for carbon monoxide
EULAR	European League Against Rheumatism
EUSTAR	European Scleroderma Trials and Research
FVC	Forced vital capacity
GCS	Global circumferential strain
GFR	Glomerular filtration rate
GLS	Global longitudinal strain
HLA	Human leukocyte antigen
MHC	Major histocompatibility complex
PET	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
PWV	Pulse wave velocity
SPECT	Τομογραφικό σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου
TDI	Tissue Doppler imaging
ΑΚ	Αριστερή κοιλία
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
α-MEA	Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
ΔΚ	Δεξιά κοιλία
ΠΑΥ	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
ΠΥ	Πνευμονική υπέρταση
ΣΣκ	Συστηματική σκλήρυνση

## Ελληνική Περίληψη

**Εισαγωγή.** Στη συστηματική σκλήρυνση (ΣΣκ), μια αυτοάνοση νόσος με διαταραχή του αγγειακού συστήματος, η καρδιακή και αγγειακή προσβολή είναι κοινή. Όμως η παρουσία της καρδιακής προσβολής καθώς και η προέλευση και ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της είναι εν πολλίς άγνωστος. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει την ύπαρξη πρώιμης υποκλινικής διαταραχής της αριστερής και δεξιάς κοιλίας και την εξέλιξη της μετά από 3 έτη, καθώς και για πρώτη φορά να εξετάσει την υπόθεση αν σχετίζεται με τις πρώιμες διαταραχές των αγγείων (μικρό και μακροκυκλοφορία) αλλά και με διαταραχές της κοιλιο-αρτηριακής σύζευξης.

**Μέθοδος.** 95 ασθενείς με ΣΣκ, (88.7% γυναίκες, ηλικίας  $53.3 \pm 13.7$ , έτη) και 54 άτομα χωρίς γνωστή και εμφανή καρδιαγγειακή νόσο με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο) καθώς και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου υπεβλήθησαν κατά την αρχική φάση σε πλήρη κλινική εξέταση, αναλυτική ηχοκαρδιογραφική μελέτη περιλαμβάνοντας παραμέτρους παραμόρφωσης (speckle tracking) καθώς και σε μελέτη μακροκυκλοφορίας (tonometry-based pulse wave analysis). Επιπρόσθετοι δείκτες της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, της μικροκυκλοφορίας και της κοιλιο-αρτηριακής σύζευξης υπολογισθήκαν. 66 από αυτούς, ηλικίας  $53 \pm 12.2$  έτη, επανεξετάστηκαν με ηχοκαρδιογράφημα μετά από  $31.6 \pm 6.7$  μήνες.

**Αποτελέσματα.** Οι ασθενείς με ΣΣκ παρουσίαζαν πρώιμη υποκλινική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, καθώς και πρώιμες διαταραχές της συσταλτικότητας της ΑΚ κατά τον επίμηκη (επίμηκες συνολικό συστολικό strain ΑΚ:  $-20.43\% \pm -2.0\%$  vs.  $-21.51\% \pm -1.87\%$ ,  $p=0.001$ ), αλλά και τον κυκλοτερή (κυκλοτερές συνολικό συστολικό strain ΑΚ:  $-22.7\%$  [ $-25.4\%$  -  $-21.2\%$ ] vs.  $-25.3\%$  [ $-28.3\%$  -  $-23.3\%$ ],  $p=0.003$ ) άξονα παρατηρήθηκαν. Όσον αφορά στην δεξιά κοιλία, πρώιμες διαταραχές της συστολικής (επίμηκες συνολικό συστολικό strain ΔΚ:  $-25.72\% \pm -4.3\%$  vs.  $-28.30\% \pm -4.61\%$ ,  $p=0.012$ ) και διαστολικής (ΔΚ E/e':  $4.8$  [ $3.84$ - $5.9$ ] vs.  $4.15$  [ $3.42$ - $4.83$ ]  $p=0.007$ ) λειτουργίας της διαπιστώθηκαν. Οι διαταραχές της αριστερής και δεξιάς κοιλίας δεν συσχετίζονταν μεταξύ τους. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το επίμηκες συνολικό συστολικό strain της ΑΚ σχετίζονταν με την διάρκεια νόσου ( $b=0.14$ ,  $p=0.001$ ) και τη λήψη κορτιζόνης ( $b=1.15$ ,  $p=0.023$ ) ενώ το επίμηκες συνολικό συστολικό κυκλοτερές strain μόνο με την διάρκεια νόσου ( $b=0.17$ ,  $p=0.032$ ). Το επίμηκες συνολικό συστολικό strain του ελευθέρου τοιχώματος της ΔΚ σχετιζόταν με το υπότυπο της ΣΣκ ( $b=2.63$ ,  $p=0.042$ ), με το διάχυτο τύπο να εμφανίζει περισσότερο επηρεασμένες τιμές, και με τη λήψη μεθοτρεξάτης ( $b=3.13$ ,  $p=0.023$ ).

Κατά της διάρκεια της επανεκτίμησης διαπιστώθηκε προοδευτική επιδείνωση των αρχικών παρατηρούμενων υποκλινικών διαταραχών της αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Η μάζα της ΑΚ αυξήθηκε ( $g/m^2$ ) ( $74.26 \pm 14.94$  vs  $69.81 \pm 12.78$ ,  $p<0.001$ ) και το συνολικό συστολικό strain παρουσίασε μείωση μόνο κατά τον επίμηκη άξονα



(%) (-19.8 [-21.1 - -18.4] vs -20.4 [-21.65 - -18.95],  $p < 0.001$ ). Όσον αφορά στη μελέτη της δεξιάς κοιλίας, τόσο οι πιέσεις πλήρωσης και η συστολική πίεση της (αν και εντός φυσιολογικών ορίων) όσο και οι συστολικοί δείκτες όπως ο Tapse (mm) (2.2 [2.1 – 2.3] vs 2.2 [2.1 – 2.4],  $p = 0.018$  και το επίμηκες συνολικό strain (%) (-24.88 [-27.89 - -22.0] vs -25.41 [-28.61 - -22.69],  $p = 0.0019$ ) παρουσίασαν περαιτέρω επιδείνωση.

Επί απουσίας σημαντικών διαταραχών της αορτικής σκληρίας όπως αυτή μελετήθηκε μετρώντας την καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (m/s) (7.6 [6.55-9.3] vs 8.23 [7.3-9.45],  $p = 0.602$ ) αλλά και τον ηχοκαρδιογραφικό δείκτη αορτικής σκλήρυνσης (%) (12.39 (8.28-22.36) vs 12.0 (7.89-21.42),  $p = 0.066$ ), τόσο η συνολική αρτηριακή ευενδοτότητα (mL/mmHg) (1.11 [0.85-1.59] vs 1.13 [0.94-1.47],  $p = 0.032$ ) όσο και τα ανακλώμενα κύματα (πίεση ενίσχυσης (mmHg)  $12.3 \pm 6.6$  vs  $12.1 \pm 5.2$ ,  $p = 0.009$ , δείκτης πίεσης ενίσχυσης (%) 33.0 [26.8-38.0] vs 31.5 [24.0-37.0],  $p = 0.06$ ) ήταν επηρεασμένα στους ασθενείς με ΣΣκ σε σύγκριση με τα άτομα-μάρτυρες. Ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές στην κοιλιο-αρτηριακή σύζευξη, η λειτουργία της αριστερής κοιλίας μέσα από τους δείκτες του έργου παλμού της και της επιφάνειας πίεσης-όγκου (LV stroke work (4.15 (3.6-4.8) vs 5.4 (4.2-6.6),  $p < 0.001$ ), LV stroke work index ( $60.33 \pm 10.29$  vs  $70.05 \pm 11.9$ ,  $p < 0.001$ ) and pressure-volume area (PVA, 5.42 (4.6-6.38) vs 7.35 (5.64-9.03),  $p < 0.001$ ) ήταν μειωμένη. Τέλος, η πρώιμη διαταραχή της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε με παραμέτρους του αγγειακού δικτύου.

**Συμπεράσματα.** Στην πρωτότυπη αυτή μελέτη καταδείχθηκε ότι αμφότερες οι κοιλίες της καρδιάς παρουσιάζουν πρώιμα υποκλινικές διαταραχές, οι οποίες συσχετίζονται μάλιστα με ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου και επιδεινώνονται με την πρόοδο του χρόνου. Επίσης οι μηχανισμοί της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας διαφέρουν από αυτούς της δεξιάς και για πρώτη φορά βρέθηκε ότι σχετίζονται με διαταραχές της μικροκυκλοφορίας οι οποίες μάλιστα προηγούνται αυτών της μακροκυκλοφορίας.

## Αγγλική Περίληψη/ Summary

**Introduction.** In systemic sclerosis (SSc), an autoimmune collagen prototyping vascular disease, cardiac and vascular impairment are common, but the origin and underlying mechanisms remain largely unclear. Our aim was to explore the very early phases of left and right heart impairment in SSc, to assess them after 3 years and to test the hypothesis if this is associated with early peripheral arterial dysfunction and whether it associates with impaired ventricular-arterial coupling.

**Methods.** Ninety-five SSc patients free of cardiovascular disease (89,4% female, age: 53.3±13.7, years) and fifty-four age-and gender-matched controls (87% female, 53.5±12, years), with similar cardiovascular profile underwent, thoroughly clinical examination, complete echocardiography study (including speckle tracking) and tonometry-based pulse wave analysis of the peripheral arteries. Indices of left and right ventricular (LV, RV) and arterial function-structure as well as ventricular-arterial coupling were calculated. Sixty-six SSc patients (100% female, age: 53 ± 12.2) reexamined with echocardiography at follow-up (31.6 ± 6.7 months).

**Results.** At baseline, after adjusting for confounders, SSc patients presented early subclinical LV remodeling and systolic impairment (global longitudinal strain (%) -20.4 ± 2.0 vs. -21.5±1.8, p=0.001 circumferential strain (%) -22.7 [-25.4 - -21.2] vs. -25.3 [-28.3- -23.3], p=0.003), and RV diastolic and systolic impairment (E/e': 4.8 [3.84-5.9] vs. 4.15 [3.42-4.83] p=0.007, longitudinal strain of RV free wall (%) -25.7 ± -4.3 vs. -28.3 ± -4.6 p=0.012). No association was found between LV and RV impaired indices. In multivariate analysis global longitudinal strain of LV was correlated with disease duration and the use of cortisone (b=0.14, p=0.001, b=1.15, p=0.023, respectively) and global circumferential strain with disease duration (b=0.17, p=0.032). The GLS of RV free wall was correlated with SSc subtype (b=2.63, p=0.042) and the use of methotrexate (b=3.13, p=0.023).

Both LV and RV impairment were progressed during follow up. The LV mass index was increased (g/m<sup>2</sup>) (74.26 ± 14.94 vs 69.81 ± 12.78, p<0.001), and the strain of LV was further reduced only in longitudinal level (%) (-19.8 [-21.1 - -18.4] vs -20.4 [-21.65 - -18.95], p<0.001). As far as the RV, a further increased, but in normal ranges, of filling pressures and right ventricular systolic pressure with further reduced of its systolic indices such as Tapse (mm) (2.2 [2.1 – 2.3] vs 2.2 [2.1 – 2.4], p=0.018 and GLS (%) (-24.88 [-27.89 - -22.0] vs -25.41 [-28.61 - -22.69], p=0.0019) was observed.

In the absence of significant aortic stiffening (pulse wave reflections (m/s) 7.6 [6.55-9.3] vs 8.23 [7.3-9.45], p=0.602) and aortic stiffness index (%) 12.39 [8.28-22.36] vs 12.0 [7.89-21.42], p=0.066), total arterial compliance (mL/mmHg) 1.11 [0.85-1.59] vs 1.13 [0.94-1.47], p=0.032) and pressure wave reflections (augmentation pressure (mmHg) 12.3 ± 6.6 vs 12.1 ± 5.2, p=0.009, augmentation index (%) 33.0 [26.8-38.0] vs 31.5 [24.0-37.0], p=0.06) were impaired compared to controls. Ventricular-arterial

coupling was similar between the two groups, but the LV ventricular performance indices (LV stroke work (4.15 (3.6-4.8) vs 5.4 (4.2-6.6),  $p<0.001$ ), LV stroke work index ( $60.33 \pm 10.29$  vs  $70.05 \pm 11.9$ ,  $p<0.001$ ) and pressure-volume area (PVA, 5.42 (4.6-6.38) vs 7.35 (5.64-9.03),  $p<0.001$ ) were reduced in SSc patients. Finally, association between early LV impairment and arterial hemodynamics was found.

**Conclusion.** In this study both ventricles are affected in SSc and correlated with disease's characteristic. These impairment is further deteriorated during the disease course. These impairments are correlated not only with disease specific characteristics but also with the drugs useness. Moreover, mechanisms of early LV ventricle impairment in SSc differ from simultaneously RV impairment and are associated with peripheral microvascular abnormalities in the absence of macrovascular damage.

### **Keyword**

Systemic sclerosis, left/right ventricle, speckle tracking, pulse wave analysis, ventricular-arterial coupling

# Γενικό Μέρος

## Κεφάλαιο 1: Συστηματική Σκλήρυνση (ΣΣκ)

### 1.1 Ορισμός

Η Συστηματική σκλήρυνση ή αλλιώς σκληρόδερμα είναι μία χρόνια, ετερογενής, πολυσυστηματική, αυτοάνοση πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από πάχυνση του δέρματος λόγω συσσώρευσης συνδετικού ιστού και από δομικές αλλοιώσεις και λειτουργικές διαταραχές των εσωτερικών οργάνων που οφείλονται σε αγγειακή βλάβη, ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος και υπερβολική σύνθεση και εναπόθεση κολλαγόνου (εξωκυτάρια ουσία, ιδίως τύπου I και III)<sup>1,2</sup>. Οι περισσότερες διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν σε κάθε ηλικία, εντούτοις ο τύπος προσβολής στην παιδική ηλικία διαφέρει από αυτή στους ενήλικες. Επίσης, ο βαθμός και ο τύπος προσβολής ποικίλλει μεταξύ των ασθενών, ενώ η προσβολή εσωτερικών οργάνων μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε απουσία δερματικής προσβολής (συστηματική σκλήρυνση άνευ σκληροδερμίας)<sup>3</sup>. Πολλές φορές η συστηματική σκλήρυνση έχει μπερδευτεί με άλλες παθήσεις με παρόμοια δερματικά χαρακτηριστικά εμφάνισης όπως σκληρομοιξήδημα, σκληροοίδημα, η πρωτοπαθής αμυλοείδωση<sup>4</sup>.

### 1.2 Ιστορικά στοιχεία ΣΣκ

Η πρώτη περιγραφόμενη περίπτωση πιθανού σκληροδέρματος - αν και πολύ πιστεύουν ότι ήταν περίπτωση σκληροοιδήματος- ήταν το 1753 από τον Cario Curzio (Naples, Italy) ο οποίος περιέγραψε την περίπτωση δερματικών διαταραχών σε μια 17-χρονη νεαρή. Το 1836, ο Fontonetti είναι ο πρώτος ιατρός που χρησιμοποίησε τον όρο «σκληρόδερμα» περιγράφοντας μια πάθηση σε ανήλικα ασθενή που πιθανόν να αφορούσε πάλι σκληροοίδημα. Η πρώτη πειστική αναφορά περίπτωσης σκληροδέρματος ήταν το 1842 και μετά διάφορες περιπτώσεις αναφέρθηκαν πριν το 1847. Μέχρι το 1860 πολυάριθμες περιπτώσεις είχαν αναφερθεί και το πρώτο άρθρο ανασκόπησης για την πάθηση δημοσιεύεται την χρονολογία αυτή<sup>5</sup>.

Ο Maurice Raynaud ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το φαινόμενο Raynaud στη συστηματική σκλήρυνση ενώ ο Sir William Osler πραγματοποίησε τη διάγνωση του σκληροδέρματος στο νοσοκομείο Johns Hopkins μεταξύ 1891 και 1897. Το 1924 ο Matsui υποσήμανε την σημασία της προσβολής των σπλαχνικών οργάνων σε μια σειρά αυτοψιών και το 1945 ο Goetz επιβεβαίωσε τη πολυσυστηματική προσβολή της νόσου και πρότεινε την ονοματολογία της προοδευτικής συστηματικής σκλήρυνσης. Το 1924 έγινε φανερό η σημασία των υποτύπων της νόσου, όταν ο Winterbauer περιέγραψε περιπτώσεις CRST (ασβέστωσης-calcinosis, φαινόμενο Raynaud, σκληροδακτυλία-sclerodactyl και τηλεαγγειακτασίες-telangiectasia) ενώ ο Velayos και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν την σημασία της οισοφαγικής δυσκινησίας στους παραπάνω ασθενείς και έτσι ονομάστηκε σύνδρομο CREST. Το

1943 ο Weiss περιέγραψε την μυοκαρδιακή προσβολή στο σκληρόδερμα. Την δεκαετία του 1980 μία επιτροπή ειδικών καθόρισε τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια<sup>6</sup> και ο LeRoy και οι συνεργάτες του συνέστησαν την ταξινόμηση της νόσου σε δύο κύριες κατηγορίες: περιορισμένο (limited) και διάχυτο (diffuse)<sup>7</sup>. Εν συνεχεία πολλοί ερευνητές αναγνώρισαν τα ειδικά αυτοαντισώματα για την νόσο και την σημασία τους στην πρόγνωση<sup>5</sup>.

Τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς η νόσος αναγνωρίζεται ευρέως, πολλά βήματα πραγματοποιούνται στην ανακάλυψη διάφορων αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών καθώς και στην τροποποίηση τους με τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Επίσης για την καλύτερη αναγνώριση, κατανόηση των μηχανισμών της νόσου, παρακολούθηση αλλά και ανάπτυξη θεραπειών και με κύριο στόχο την καλύτερη έκβαση των ασθενών αρχίζουν να αναπτύσσονται και να εφαρμόζονται συνεργασίες μεταξύ διαφόρων ειδικών κέντρων. Την δεκαετία του 1990 ιδρύεται η πρώτη πολυκεντρική μελέτη “Scleroderma clinical trial consortium” με πάνω από 75 κέντρα να συμμετέχουν. Κατόπιν, ιδρύεται ένα δίκτυο κέντρων παρακολούθησης ασθενών με συστηματική σκλήρυνση “EUSTAR” και εν συνεχεία ιδρύεται ένας οργανισμός για ασθενείς με σκληρόδερμα “FESCA”, ενώ το πιο πρόσφατο κεφάλαιο στην ιστορία της διεθνούς συνεργασίας για ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση είναι η ίδρυση του παγκόσμιου οργανισμού σκληροδέρματος “World Scleroderma Foundation”. Τέλος, το 2010 πραγματοποιείται το πρώτο παγκόσμιο συνέδριο σκληροδέρματος και το 2013 δημοσιεύονται τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της συστηματικής σκλήρυνσης. Στο πίνακα 1 παρουσιάζονται μερικά από τα πιο σημαντικά ιστορικά σημεία αναφοράς στην ιστορία της συστηματικής σκλήρυνσης<sup>8</sup>.

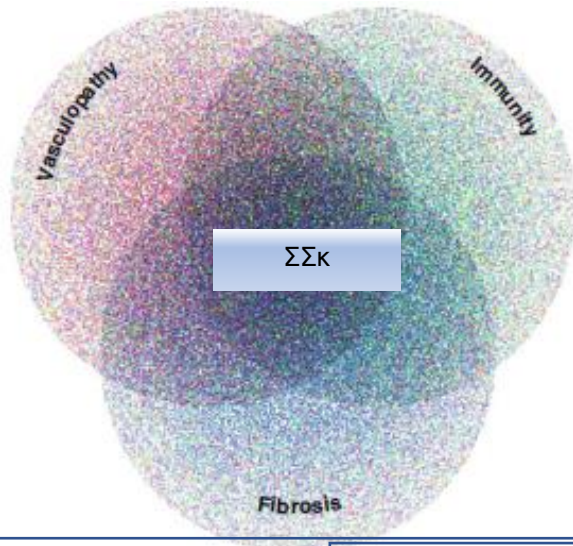
**Πίνακας 1:** Ιστορικά σημεία αναφοράς για την ΣΣκ<sup>8</sup>.

Ημερομηνία	Όνομα	Ιστορικά στοιχεία
400 π.Χ.	Ιπποκράτης	Περιγραφή περίπτωσης δερματικών αλλοιώσεων - Ελλιπή στοιχεία για επιβεβαίωση περίπτωσης σκληροδέρματος
1753	Curzio	Περίπτωση νεαρής γυναίκας με εκσεσημασμένη σκλήρυνση δέρματος αλλά πιθανός αφορά σκληροοίδημα Buschke
1847	Gintrac	Πρώτη περιγραφή του ονόματος "sclerodermie"
1847	Forget	Πρώτη περιγραφή της συμμετοχής των αρθρώσεων στο σκληρόδερμα
1854	Addison	Πρώτη περιγραφή του γραμμικού σκληροδέρματος
1862	Raynaud	Περιγραφή της «τοπικής ασφυξίας και της συμμετρικής γάγγραινας των άκρων»
1878	Weber	Σημείωση της συνύπαρξης του σκληροδέρματος με την ασβέστωση
1892	Osler	Περιγραφή της τάσης των ασθενών με σκληρόδερμα να πεθαίνουν εξαιτίας πνευμονικής ή νεφρικής πάθησης
1893	Hutchinson	Επισήμανση της σχέσης σκληροδέρματος και φαινομένου Raynaud
1903	Ehmann	Επισήμανση της σχέσης σκληροδέρματος και δυσφαγίας
1924	Matsui	Πρώτη ξεκάθαρη περιγραφή της προσβολής σπλαχνικών οργάνων στο σκληρόδερμα
1943	Weiss	Περιγραφή της μυοκαρδιακής προσβολής στο σκληρόδερμα
1964	Winterbauer	Περιέγραψε τον υπότυπο CREST
1980	Masi	Πρωταρχικά κριτήρια ταξινόμησης για την συστηματική σκλήρυνση
2001	Medsgger and LeRoy	Πρώιμα κριτήρια σκληροδέρματος για την ελάχιστη δερματική νόσο
2010		Παγκόσμιο συνέδριο Σκληροδέρματος
2013	Van den Hoogen	Κριτήρια ταξινόμησης συστηματικής σκλήρυνσης

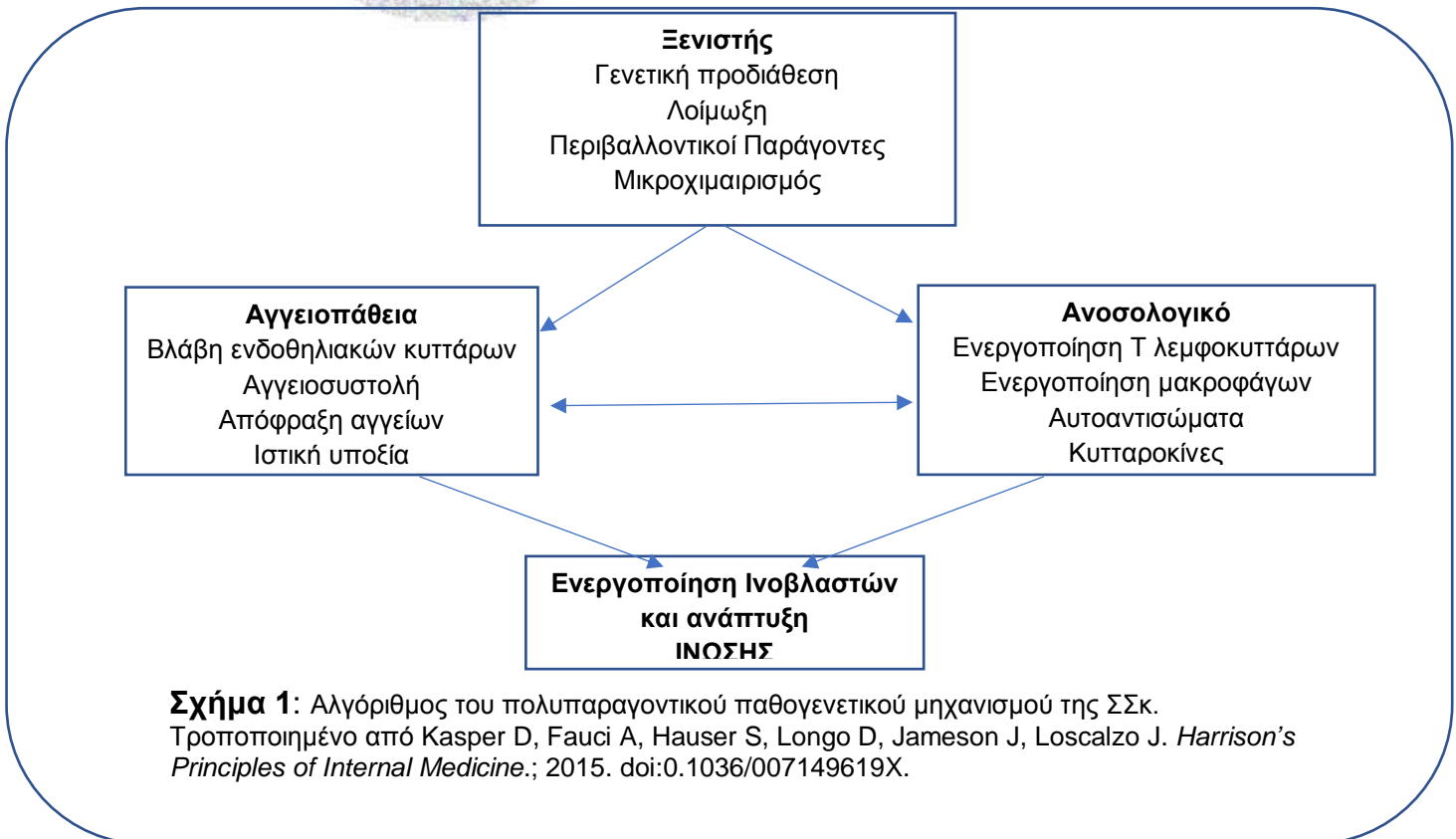
### 1.3 Αιτιοπαθογένεια

Η παθογένεια της ΣΣκ είναι πολύπλοκη και όχι απόλυτα κατανοητή μέχρι σήμερα. Κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η υπερπαραγωγή και συσσώρευση κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (φιμπρονεκτίνη, τενσοδκίνη, φιμπριλλίνη 1 και γλυκοζαμινογλυκάνες), στο δέρμα και σε άλλα όργανα<sup>9</sup>. Στην παθογενετική εξεργασία εμπλέκονται διαφορετικοί μοριακοί σχηματισμοί πολλοί από τους οποίους αποτελούν ακόμα αντικείμενο μελέτης<sup>10</sup>. Με βάση τα έως τώρα δεδομένα οι κλινικές εκδηλώσεις στη ΣΣκ προκύπτουν από την αλληλεπίδραση τριών παθοφυσιολογικών διεργασιών: 1) σοβαρού βαθμού βλάβη

και ινώδη υπερπλασία του αγγειακού ενδοθηλίου των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων, 2) ανεξέλεγκτη παραγωγή και υπερβολική εναπόθεση δομικά φυσιολογικού κολλαγόνου στο δέρμα και τα εσωτερικά όργανα και 3) διαταραχές της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Αλληλεπιδράσεις των μηχανισμών αυτών με γενετικούς και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες θεωρούνται επίσης σημαντικές στην παθογένεια της νόσου<sup>10</sup>.



**Εικ.1:** Τροποποιημένη από Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management 2<sup>nd</sup> edition 2017, Στην εικόνα αποτυπώνονται οι τρεις κύριες βιολογικές διεργασίες υπεύθυνες για την έκφραση της συστηματικής σκλήρυνσης καθώς και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις



### 1.3.1. Γενετική προδιάθεση

Η συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση ΣΣκ υποστηρίζεται εξαιτίας δεδομένων από παρατηρήσεις οικογενούς εμφάνισης της νόσου, της υψηλής συχνότητας άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων και του θετικού τίτλου αυτοαντισωμάτων σε μέλη με ΣΣκ της ίδιας οικογένειας, των διαφορών στην συχνότητα εμφάνισης ΣΣκ και στις κλινικές εκδηλώσεις μεταξύ των διαφορετικών εθνοτήτων και της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρων (HLA) και μείζονων συμπλεγμάτων αλληλίων ανοσοσυμβατότητας (MHC) μεταξύ διαφορετικών εθνοτήτων, διαφορετικών υποτύπων της νόσου και διαφορετικού τύπου αυτοαντισωμάτων<sup>11-14</sup>.

Αν και μελέτες που έγιναν σε διδύμους απέτυχαν να τεκμηριώσουν σαφή γενετική προδιάθεση, επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με άτομα που πάσχουν από ΣΣκ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό<sup>15</sup>. Όπως και αλλά αυτοάνοσα νοσήματα, η ΣΣκ σχετίζεται με γονιδιακούς πολυμορφισμούς του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι το αλληλίο HLA DQB1-0501 σχετίζεται με τα αντικεντρομεριδιακά αντισώματα<sup>16</sup> ενώ τα αλληλία DRB1\*1104 and DPB1\*1301 με τα αντισώματα έναντι τοποϊσομεράσης.<sup>17</sup> Επίσης συσχετισμοί της νόσου έχουν βρεθεί και με γονίδια τα οποία ρυθμίζουν την δράση των κυττάρων της χυμικής ανοσίας όπως είναι το STAT4 που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων<sup>18</sup>, το BANK1 που ρυθμίζει την ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων<sup>19</sup>, το IRF5 που ενεργοποιεί την ιντερφερόνη τύπου 1<sup>20</sup> και το CD247 που ρυθμίζει την έκφραση διαφόρων υποδοχέων στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων. Κάποια από αυτά τα γονίδια σχετίζονται με συγκεκριμένες εκδηλώσεις όπως το STAT4 που σχετίζεται με την εμφάνιση πνευμονικής ίνωσης<sup>21</sup>.

Ισχυρότερες αποδείξεις για το ρόλο των γενετικών παραγόντων στη ΣΣκ προέρχονται από μελέτες στους ιθαγενείς Αμερικάνους Choctaw που έχουν υψηλή συχνότητα ΣΣκ<sup>22</sup>. Τα προσβεβλημένα άτομα έχουν ως κοινά χαρακτηριστικά τη διάχυτη δερματική νόσο, την πνευμονική ίνωση και αντισώματα έναντι της τοποϊσομεράσης 1. Αυτά τα αυτοαντισώματα σχετίζονται με τον απλότυπο DQ7, DR2 (DRB1\*1602) σε αυτό τον πληθυσμό των ιθαγενών. Η συσχέτιση είναι ισχυρότερη για την παρουσία αντισωμάτων έναντι της τοποϊσομεράσης απ' ό,τι για την παρουσία της νόσου, καθώς πολλά άτομα με αυτοαντισώματα δεν έχουν νόσο. Επίσης το γονίδιο της εξωκυττάριας φιμπριλλίνης-1 (FBN1) έχει βρεθεί ότι συνδέεται στενά με την εμφάνιση ΣΣκ στους ιθαγενείς<sup>23</sup>.

### 1.3.2 Εκλυτικοί παράγοντες

Διάφοροι παράγοντες, χημικοί-περιβαλλοντολογικοί, λοιμώδεις και ορμονολογικοί έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί ως το αρχικό εκλυτικό αίτιο που προκαλεί τις



πρώιμες βλάβες στο αγγειακό ενδοθήλιο πυροδοτώντας τον καταρράκτη των παθολογικών διεργασιών που οδηγούν στην εκδήλωση της ΣΣκ.

Από τους χημικούς παράγοντες, η πρώτη ουσία που συνδέθηκε με την εμφάνιση φαινομένου Raynaud και πάχυνση του δέρματος ήταν το πολυβινυλοχλωρίδιο το 1960<sup>24</sup>. Οι ανθρακωρύχοι που εκτίθενται σε πολυβινυλοχλωρίδιο μπορεί να αναπτύξουν φαινόμενο Raynaud, οστεόλυση άκρων, δερματικές βλάβες σαν της ΣΣκ, πνευμονική ίνωση και ανωμαλίες των τριχοειδών του παρωνυχίου. Επίσης στη συνέχεια μπορεί να αναπτύξουν ίνωση του ήπατος και αγγειοσάρκωμα. Βέβαια, η παρατήρηση ότι άτομα που εκτίθενται σε όμοιες ποσότητες βινυλοχλωριδίου δεν αναπτύσσουν τη νόσο στο ίδιο βαθμό υποδηλώνει ότι ίσως γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την επιρρέπεια στη νόσο και τη βαρύτητα της. Έκτοτε διάφοροι άλλοι παράγοντες έχουν προταθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης ΣΣκ σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Η περισσότερο μελετημένη συσχέτιση είναι αυτή μεταξύ της έκθεσης σε οργανικούς διαλύτες και ανάπτυξη ΣΣκ<sup>25</sup>, ιδιαίτερα σε άνδρες, ανεξαρτήτως της δόσης έκθεσης ενώ άλλες χημικές ουσίες που έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη ΣΣκ είναι το κρυσταλλικό πυρίτιο, η τερεβινθίνη, μια ρητίνη από την οποία παράγεται το κοινό νέφτι, οι χημειοθεραπευτικές ουσίες ταξάνες<sup>26</sup>, το επεξεργασμένο κραμβέλαιο και η τρυπτοφάνη<sup>27</sup>. Τέλος, διάφορα προθέματα σιλικόνης, αν και αρχικά συνδέθηκαν αιτιολογικά με την εμφάνιση ΣΣκ, πράγματι μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες δεν ανέδειξαν τέτοια συσχέτιση<sup>28,29</sup>.

Όσον αφορά στους λοιμώδεις παράγοντες, όπως έχει αποδειχθεί και σε αλλά αυτοάνοσα νοσήματα, υπάρχει η θεωρία ότι σε κάποιους ασθενείς με ΣΣκ η νόσος πυροδοτείται μέσω μιας ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή σε έναν λοιμώδη παράγοντα που έχει αντιγονικές ομοιότητες με πρωτεΐνες του ξενιστή. Είναι χαρακτηριστικό ότι έχουν προσδιορισθεί ομοιότητες στην ακολουθία των αμινοξέων ανάμεσα στο αντιγόνο της τοποϊσομεράσης και αντιγόνων της ομάδας των ρετροϊών<sup>30</sup>. Οι λανθάνουσες λοιμώξεις από CMV έχουν ενοχοποιηθεί για την αγγειακή βλάβη στη σκληροδερμία, είτε μέσω άμεσης αγγειακής βλάβης είτε με ανοσιακά διαμεσολαβούμενους μηχανισμούς. Στον ορό των ασθενών με ΣΣκ υπάρχουν αντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν έναν επίτοπο που περιέχεται στην όψιμη πρωτεΐνη UL94 του CMV. Ο παρβοϊός B19 έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη ΣΣκ. Ο πραγματικός ρόλος του ιού αυτού ή άλλων μικροοργανισμών στην παθογένεια της ΣΣκ απαιτεί περαιτέρω έρευνες<sup>3</sup>.

Τέλος, σχετικά με τους ορμονολογικούς παράγοντες, το γεγονός ότι η συστηματική σκληροδερμία είναι πολύ πιο συχνή στις γυναίκες με αναλογία έως 8:1, αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι κάποιες ορμόνες του φύλου επηρεάζουν την παθογένεια της νόσου και συγκεκριμένα έχει αναφερθεί ότι η ορμόνη εστραδιόλη αυξάνει την ινωτική δράση ορισμένων μεσολαβητών όπως είναι η ιντερφερόνη- $\gamma$ , η ιντερλευκίνη-1 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων<sup>31</sup>.

### 1.3.3 Αγγειοπάθεια

Η αγγειακή βλάβη αποτελεί το πιο πρώιμο γεγονός στην παθογένεια της νόσου και προηγείται της ίνωσης<sup>32,33</sup>. Παρατηρείται σε μικρές αρτηρίες, αρτηρίδια και τριχοειδή του δέρματος, του γαστρεντερικού σωλήνα, των νεφρών, της καρδιάς και των πνευμόνων. Το φαινόμενο Raynaud αποτελεί κλινική έκφραση της ανώμαλης ροής του αίματος που επιφέρουν οι αγγειακές βλάβες.

Η αγγειοπάθεια στη ΣΣκ είναι η συνισταμένη της βλάβης του ενδοθηλίου των αρτηριολίων, της υπερέκκρισης των διαφόρων αγγειοσυσπαστικών και υποέκκρισης των αγγειοδιασταλτικών ουσιών, της ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης και της απορρύθμισης των αγγειογενετικών και αγγειοστατικών μηχανισμών που έχουν ως καταληκτικό σημείο την υπερτροφία του έσω και του μέσου χιτώνα, την θρόμβωση και κατ' επέκταση την ισχαιμία και τη μείωση της αιματικής ροής<sup>33</sup>. Το εναρκτήριο γεγονός σε αυτή τη διαδικασία θεωρείται πως είναι η διαταραχή στη δομή και τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων που προκαλείται από την επίδραση ποικίλων παραγόντων. Κυριότεροι παράγοντες πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης είναι τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, τα αυτοαντισώματα που έχουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ επιτόπων του μεγαλοκυτταροϊού, αυτοαντισώματα έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>34</sup>, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αλλά και οι βλάβες που προκαλούνται κατά την φάση επαναιμάτωσης μετά από επεισόδια ισχαιμίας<sup>35</sup>. Υπό των επίδραση αυτών των παραγόντων τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποπίπτουν και δημιουργούνται ρήγματα στην συνέχεια του ενδοθηλιακού φραγμού που σε συνδυασμό με την υπερέκκριση από γειτονικά ενδοθηλιακά κύτταρα πολλαπλών μορίων προσκόλλησης προκαλούν τη χημειοταξία φλεγμονωδών κυττάρων (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα) και αιμοπεταλίων και την διαπίδυση τους από την κυκλοφορία στην περιοχή της ιστικής βλάβης. Εκεί τα φλεγμονώδη κύτταρα, παράγουν και απελευθερώνουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές, αυξητικούς παράγοντες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αφενός μεν προκαλούν απόπτωση περισσότερων ενδοθηλιακών κυττάρων αφετέρου αναστέλλουν την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και οι προστακυκλίνες που σε συνδυασμό με την έκκριση ενδοθηλίνης-1 (ET-1) και άλλων αγγειοσυσπαστικών ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα επιτείνει την αγγειοσύσπασση και την ισχαιμία. Παράλληλα τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται ενδοθηλιακά και σχηματίζουν θρόμβους με αποτέλεσμα την ισχαιμία, την ιστική υποξία και την περαιτέρω βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>36</sup>.

Σε δεύτερο χρόνο η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων κινητοποιεί τους μηχανισμούς αγγειογένεσης προς αποκατάσταση των βλαβών, οι οποίοι ωστόσο λόγω ακόμα άγνωστων μηχανισμών, υπερλειτουργούν με συνέπεια την υπερέκκριση διαφόρων αγγειογενετικών παραγόντων όπως είναι PDGF, VEGF, ET-1, TGF- $\beta$ , MCP-1. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη υπολειτουργία των αγγειοστατικών μηχανισμών καταλήγουν τελικά στην υπερπλασία του

ενδοθηλίου, τη συγκεντρική υπερτροφία του έσω και μέσου χιτώνα, τη στένωση του αγγειακού αυλού και τελικά τη μειωμένη αιμάτωση των ιστών.

#### 1.3.4 Ανοσολογικό Σύστημα

Το ανοσολογικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Τα Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και άλλα κύτταρα, μαζί με κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες, αλληλοεπιδρούν με περίπλοκο τρόπο για να διεγείρουν την ίνωση.

Τα λεμφοκύτταρα όσο και τα μονοκύτταρα παράγουν και απελευθερώνουν κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που προκαλούν την χημειοταξία και την ενεργοποίηση-διαφοροποίηση των ινοβλαστών<sup>37,38</sup>. Στους ασθενείς με ΣΣκ ανευρίσκονται τόσο στο αίμα όσο και στους ιστούς αυξημένοι αριθμοί CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων<sup>39</sup> τα οποία διαφοροποιούνται κυρίως προς Th1, ενώ ένα ποσοστό διαφοροποιείται προς Th2 τα οποία από τη πλευρά τους συμβάλλουν στη ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων. Τα Th1 μέσω έκκρισης IL-2 επάγουν την διαφοροποίηση των Τ κυτταροτοξικών (CD8+) λεμφοκυττάρων και μέσω IL-2 και IFN-γ τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων ενώ η έκκριση IFN-γ προκαλεί συγχρόνως την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, γεγονότα που συνολικά προκαλούν την βλάβη και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>40,41</sup>. Παράλληλα ενδεικτικό της ανοσολογικής διαταραχής στους ασθενείς με σκληρόδερμα είναι η υπερέκφραση στα κυκλοφορούντα Β-λεμφοκύτταρα ορισμένων μεμβρανικών πρωτεϊνικών μορίων όπως τα CD19 και CD80<sup>42</sup> και παράλληλα η ανεύρεση αυξημένων τίτλων υψηλής ειδίκευσης αυτοαντισωμάτων. Από αυτά τα αντισώματα άλλα κατευθύνονται έναντι πυρηνικών αυτοαντιγόνων, άλλα έναντι ινοβλαστών<sup>43</sup> επάγοντας την ενεργοποίησή τους και αλλά έναντι ειδικών κυττάρων στόχων όπως π.χ. αντισώματα έναντι του υποδοχέα του PDGF<sup>44</sup> που διεγείρουν τους ινοβλάστες, αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ενδοθηλίνης<sup>45</sup>, και αντισώματα έναντι της φιμπριλίνης. Τα τελευταία είναι θετικά σε ποσοστό >50% των ασθενών με ΣΣκ και φαίνεται ότι επάγουν την ενεργοποίηση των ινοβλαστών μέσω της έκκρισης TGF-β<sup>46</sup>. Τέλος, ενισχυτικό στοιχείο για τη συμμετοχή του ανοσολογικού συστήματος στην παθογένεια της ΣΣκ είναι η παρουσία βλαβών σαν τις σκληροδερματικές, σε ασθενείς με νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή<sup>3</sup>.

#### 1.3.5 Ίνωση

Η ίνωση του δέρματος και των σπλαχνικών οργάνων αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΣΣκ. Είναι αποτέλεσμα της ανεξέλεγκτης δράσης των ενεργοποιημένων ινοβλαστών και της συνεχούς παραγωγής και εναπόθεσης κολλαγόνου.

Οι ενεργοποιημένοι ινοβλάστες στους ασθενείς με ΣΣκ μπορεί να προέρχονται από πρόδρομα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού που προσελκύνονται στην περιοχή

της βλάβης με την αιματική κυκλοφορία, από περικύτταρα, από επιθηλιακά κύτταρα και από επιχώριους ινοβλάστες<sup>47</sup>. Τον κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων διαδραματίζει ο αυξητικός παράγοντας TGF-β υπό την επίδραση του οποίου α) μονοπύρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος που εκφράζουν CD14 και CD34 διαφοροποιούνται σε ενεργοποιημένα ινοκύτταρα που περιέχουν την πρωτεΐνη α-SMA (alpha smooth-actin protein) και παράγουν κολλαγόνο, β) επιχώριοι ινοβλάστες και περικύτταρα διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες και γ) επιθηλιακά κύτταρα διαφοροποιούνται προς μεσεγχυματικά κύτταρα. Έκτος από τον TGF-β, πληθώρα άλλων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων επιδρούν σε διάφορα κύτταρα και μεσολαβούν στην όλη διαδικασία της ίνωσης όπως είναι ο PDGF (αιμοπετάλια, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα), οι CTGF, IGF, FGF (ινοβλάστες), ET-1 (ενδοθηλιακά κύτταρα), IL-4 και IL-13 (Th2 λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα) και IL-6 (μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες). Οι ενεργοποιημένοι ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες φαινοτυπικά χαρακτηρίζονται από την υπερπαραγωγή κολλαγόνου τύπου I και III, φιμπρονεκτίνης και άλλων μακρομοριακών συστατικών ενώ παράλληλα αναστέλλουν την αποδόμηση της μέσω μειωμένης παραγωγής μεταλλοπρωτεϊνάσης I και μέσω παραγωγής αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνάσων όπως είναι οι πρωτεΐνες TIMP (tissue inhibition of metalloproteinase) -1 και 2<sup>48</sup>.

#### 1.4 Επιδημιολογία

Η ΣΣκ είναι μια σπάνια επίκτητη νόσος με σποραδική παγκόσμια κατανομή που προσβάλλει όλες τις φυλές. Λόγω των διαφορετικών κριτήριων ταξινόμησης κατά καιρούς τα διαφορά επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση και τον επιπολασμό της νόσου που υπάρχουν είναι περιορισμένα και διαφέρουν.

Δεδομένα από διάφορες σειρές έχουν δείξει διακύμανση της επίπτωσης της νόσου από 0,1 έως 4,3 ασθενείς ανά 100000 άτομα, το οποίο συμβαδίζει και με τα ποσοστά επιπολασμού της νόσου, τα οποία έχουν αυξηθεί από 1,4 σε 35 ασθενείς ανά 100000 άτομα/χρόνο. Μάλιστα, φαίνεται η ΣΣκ να είναι πιο συχνή στην Αμερική και στην Αυστραλία από ότι στην Ευρώπη, το Ηνωμένο Βασίλειο και την Ιαπωνία. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος στις χώρες της Νότιας Ευρώπης<sup>49</sup>. Οι διαφορές αυτές στην γεωγραφική κατανομή μπορεί να είναι αποτέλεσμα γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Μάλιστα, ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος από κάθε άλλη περιοχή στους ιθαγενείς Choctaw της Αμερικής με 469 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα, ενοχοποιώντας το γενετικό υπόβαθρο ως πιθανή εξήγηση. Για τον ελλαδικό χώρο υπάρχουν δεδομένα μόνο από μια μελέτη (Αλαμάνος και συν., 1981-2002) σύμφωνα με την οποία ο επιπολασμός της ΣΣκ στην Ελλάδα είναι 154 περιπτώσεις ανά 10<sup>6</sup> και η επίπτωση 11 ανά 10<sup>6</sup>.<sup>50</sup>

#### 1.4.1 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΣκ

Παράγοντες κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί και συσχετισθεί με την εμφάνιση της νόσου είναι το φύλο, η εθνικότητα, η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, η σειρά γέννησης, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως προαναφέρθηκαν.

##### A) Φύλο

Όλες οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη επίπτωση της νόσου στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες με λόγο που κυμαίνεται από 4:1 έως 6:1. Επίσης οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά προς το τέλος της αναπαραγωγικής του ηλικίας (8:1). Οι λόγοι της υπεροχής αυτής στις γυναίκες δεν είναι πλήρως εξακριβωμένοι και έχουν γίνει υποθέσεις σχετικά με το ρόλο των ορμονών, για γεγονότα σχετιζόμενα με την εγκυμοσύνη ή και για περιβαλλοντικές επιδράσεις ειδικές του φύλου<sup>8</sup>. Επίσης, ο μικροχιμαιρισμός που αποτελεί τη παραμονή εμβρυικών κυττάρων στους ιστούς της μητέρας έχεις επίσης προταθεί παρόλο που υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα<sup>51</sup>.

##### B) Εθνικότητα

Οι μαύροι Αμερικάνοι προσβάλλονται δύο φορές πιο συχνά, έχουν μικρότερη ηλικία έναρξης και εμφανίζουν πιο συχνά διάχυτη δερματική προσβολή και πνευμονική ίνωση σε σχέση με τους Καυκάσιους<sup>52,53</sup>.

##### Γ) Ηλικία

Η ΣΣκ είναι εξαιρετικά σπάνια νόσος στην παιδική ηλικία. Οι Αφροαμερικανοί εμφανίζουν τη νόσο σε νεαρότερη ηλικία σε σχέση με τους Ευρωπαϊούς-Αμερικανούς ασθενείς. Η μέγιστη επίπτωση της νόσου για τους Αφροαμερικανούς εμφανίζεται στην ηλικιακή ομάδα των 45-54 ετών ενώ αντίστοιχα για τις λευκές γυναίκες εμφανίζεται στην ηλικιακή ομάδα των 65-74 ετών<sup>54</sup>.

##### Δ) Οικογενειακό ιστορικό

Παρόλο που υπάρχουν αναφορές για προσβολή πολλών μελών σε οικογένειες μόνο τέσσερις μελέτες έχουν μελετήσει την κληρονομικότητα της νόσου χωρίς να υπάρχουν σαφή δεδομένα. Μάλιστα το ποσοστό της συνύπαρξης της ΣΣκ σε μονοζυγωτικούς διδύμους ήταν μόλις 4.7% που είναι το ίδιο με των διζυγωτικών<sup>55</sup>. Έτσι, παρότι οι οικογένειες με ΣΣκ έχουν την τάση να έχουν συμφωνία ως προς τα ειδικά αυτοαντισώματα της νόσου και τους HLA- υπότυπους, η οικογενής μορφή ΣΣκ δεν φαίνεται να έχει αποδειχθεί και να αποτελεί ξεχωριστό φαινότυπο<sup>56-58</sup>.

##### E) Σειρά γέννησης

Η σειρά γέννησης έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για αλλεργίες και ατοπία, με το πρώτο παιδί να έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξει ατοπία σε

σχέση με τα υπόλοιπα παιδιά. Το θέμα αυτό έχει αναλυθεί σε δύο μελέτες, με την μια να δείχνει μια αντίστροφη σχέση όσον αφορά στο πρότυπο της ανάπτυξης ατοπίας<sup>59</sup> και η δεύτερη να μην δείχνει στατιστική σημαντική διαφορά όσον αφορά στη σειρά γέννησης και την εμφάνιση ΣΣκ<sup>60</sup>.

#### 1.4.2 Επιβίωση

Οι ασθενείς με ΣΣκ έχουν σημαντικά μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η πιο αξιόπιστη παράμετρος που αντανάκλα την επίπτωση της ΣΣκ στην επιβίωση των ασθενών είναι ο τυποποιημένος συντελεστής θνησιμότητας (standardized mortality ratio-SMR), που ορίζεται ως ο λόγος του “αναμενόμενου” αριθμού θανάτων του τυπικού πληθυσμού, αν ο πληθυσμός αυτός βίωνε τα ίδια κατά ηλικία επίπεδα θνησιμότητας με αυτά του υπό εξέταση, προς το συνολικό μέγεθος του τυπικού πληθυσμού. Σύμφωνα με 2 μεγάλες μετα-αναλύσεις του 2012 και του 2014 που συμπεριέλαβαν μελέτες από το 1960 έως και το 2010, ο συντελεστής θνησιμότητας στη ΣΣκ υπολογίζεται 2.72 και 3.59 αντίστοιχα<sup>61,62</sup>. Παράλληλα ο SMR ήταν μεγαλύτερος στο διάχυτο τύπο (4.73) έναντι του περιορισμένου (2.04) και στο ανδρικό (3.14) έναντι του γυναικείου φύλου (2.93). Επίσης με βάση διάφορες μελέτες,<sup>61,63,64</sup> τα τελευταία 20 έτη έχει σημειωθεί αύξηση στη συνολική επιβίωση των ασθενών σε σχέση με τις προηγούμενες δεκαετίες και συγκεκριμένα υπολογίζεται ότι η 5ετής επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 84% και 92% και η 10ετής από 76 % έως 85% αντίστοιχα, έναντι 60% που ήταν η 10ετής επιβίωση πριν το 1980<sup>65</sup>.

Παράλληλα εκτός από διαφορές στη θνησιμότητα, αναφέρονται επίσης μεταβολές τόσο στη νοσηρότητα όσο και στις αιτίες θανάτου των ασθενών με ΣΣκ κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Συγκεκριμένα, το 1980 η νεφραγγειακή κρίση αποτελούσε την πιο συχνή αιτία θανάτου (40%) και η πνευμονική ίνωση ήταν υπεύθυνη μόνο για το 6% των θανάτων. Μετά από 30 χρόνια η πνευμονική ίνωση και η πνευμονική υπέρταση θεωρούνται πλέον οι δυο πιο σημαντικές αιτίες θανάτου (30% και 14%, αντίστοιχα) ενώ η νεφραγγειακή κρίση ευθύνεται μόνο για το 6% των θανάτων<sup>66</sup>.

#### 1.4.3 Προγνωστικοί παράγοντες

Σε μια πρόσφατη ανάλυση από τη βάση δεδομένων της EUSTAR [(EULAR, European League Against Rheumatism), Scleroderma Trials and Research] οι Tyndal και οι συνεργάτες του<sup>67</sup> ανέφεραν τους παρακάτω ανεξάρτητους παράγοντες θνησιμότητας: πρωτεϊνουρία, πνευμονική αγγειακή υπέρταση, περιοριστική πνευμονική πάθηση, δύσπνοια μεγαλύτερη από κλάσης NYHA II, μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης φαινομένου Raynaud, και μεγαλύτερη βαθμολογία του τροποποιημένου συστήματος δερματικής βαθμονόμησης Rodnan.

Σε μία μελέτη πρώιμη θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΣΣκ οι οποίοι είχαν σημαντική προσβολή του μυϊκού συστήματος και της καρδιάς. Επίσης σε μια μελέτη από Νορβηγούς ερευνητές, παράγοντες που είχαν την τάση να προσδίδουν χειρότερη πρόγνωση ήταν η πνευμονική υπέρταση, το άρρεν φύλο, η διάχυτη νόσος, και η διάμεση πνευμονική ίνωση. Μάλιστα υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν ότι η διάμεση πνευμονική ίνωση αποτελεί κύριο προγνωστικό παράγοντα σχετιζόμενο με το θάνατο<sup>68</sup>.

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η διάχυτη δερματική προσβολή σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και μάλιστα ο μεγαλύτερος βαθμός προόδου της δερματικής πάχυνσης είναι παράγοντας θνησιμότητας και πρώιμης προσβολής των εσωτερικών οργάνων και ιδίως της νεφρικής κρίσης<sup>69</sup>. Επίσης στη μελέτη από τους Hashimoto και συνεργάτες του, βρέθηκε ότι η προσβολή τους γαστρεντερικού σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση παρόμοιας με αυτή της διάχυτης νόσου<sup>70</sup>.

Όσον αφορά στην πνευμονική αγγειακή υπέρταση και τη σχέση με την θνητότητα ο Chung και οι συνεργάτες ανέφεραν ότι σημαντικά μειωμένα επίπεδα της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων (DLCO) και λειτουργική κλάση σταδίου IV κατά την διάγνωση της πνευμονικής αγγειακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση<sup>71</sup>. Επίσης σε ασθενείς με ΣΣκ και πνευμονική νόσο, η παρουσία και έκταση της πνευμονικής ίνωσης στην αξονική τομογραφία σχετίζεται επίσης με χειρότερη πρόγνωση<sup>72</sup>. Επιπλέον, παρόλο που η θεραπεία για την πνευμονική αρτηριακή νόσο σε ασθενείς με ΣΣκ εφαρμόζεται, δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν κάποιο όφελος επιβίωσης και μάλιστα είναι γνωστό ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση.

Τέλος, τα αυτοαντισώματα σχετίζονται τόσο με αυξημένο κίνδυνο όσο και όφελος στην επιβίωση. Για παράδειγμα ασθενείς με αντικεντρομεριδικά αντισώματα εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση<sup>73</sup> ενώ τα αντί-RNA πολυμέρασης II αντισώματα σχετίζονται με εμφάνιση νεφρικής κρίσης και αυξημένη θνητότητα<sup>74</sup>.

## 1.5 Ταξινόμηση

Στη ΣΣκ αναγνωρίζονται κυρίως δυο υποομάδες, έστω και με μικρή αλληλοεπικάλυψη (πίνακας 2, απεικονίζει τα χαρακτηριστικά των υποομάδων). Η μία υποομάδα αποκαλείται διάχυτη δερματική σκληροδερμία και χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη συμμετρικής πάχυνσης του δέρματος, των εγγύς και άπω τμημάτων των άκρων, του προσώπου και του κορμού. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν νεφρική και άλλη σπλαχνική προσβολή νωρίτερα στη διαδρομή της νόσου. Η άλλη υποομάδα είναι η περιορισμένη δερματική σκληροδερμία, η οποία χαρακτηρίζεται από συμμετρική πάχυνση του δέρματος που περιορίζεται στα άπω τμήματα των άκρων και στο πρόσωπο. Συχνά έχει χαρακτηριστικά του συνδρόμου CREST (ακρωνύμιο των όρων ασβέστωσης-Calcinosis, φαινόμενο Raynaud, οισοφαγική-Esophageal δυσκινησία,

σκληροδακτυλία-Sclerodaktyl και τελαγγειεκτασία-Telangiectasia). Η πρόγνωση είναι καλύτερη εκτός από μερικές περιπτώσεις όπου μετά από χρόνια αναπτύσσεται πνευμονική υπέρταση ή χολική κίρρωση<sup>4</sup>.

Επίσης, υπάρχουν και άλλες μορφές συστηματικής σκλήρυνσης (πίνακας 3). Η περιορισμένη σκληροδερμία που εμφανίζεται με εντοπισμένη μορφή, περιοριζόμενη στο δέρμα, στον υποδόριο ιστό και στους μύες, χωρίς συστηματική προσβολή απαντάται συχνότερα σε παιδιά και νεαρές γυναίκες αλλά μπορεί να προσβάλει όλες τις ηλικίες. Οι δύο εντοπισμένες μορφές είναι η «Μορφέα», που εμφανίζεται ως μία ή πολλαπλές πλάκες δερματικής σκλήρυνσης, και η γραμμική σκληροδερμία, η οποία προσβάλλει ένα άκρο ή το πρόσωπο με το χαρακτηριστικό εύρημα στο μέτωπο που αναφέρεται ως «χτύπημα σπαθιού». Τέλος, η ΣΣκ εμφανίζεται σε συνδυασμό με χαρακτηριστικά άλλων νόσων του συνδετικού ιστού και ο όρος σύνδρομο επικάλυψης χρησιμοποιείται για να περιγράψει τέτοιους ασθενείς<sup>75</sup>.

**Πίνακας 2:** Χαρακτηριστικά των δύο βασικών υποομάδων της ΣΣκ<sup>3</sup>

<b>Υποομάδες ΣΣκ</b>		
	<b>Διάχυτη</b>	<b>Περιορισμένη</b>
Δέρμα	Εγγύτερα και απώτερα τμήματα των άκρων, πρόσωπο και θώρακας	Απώτερα των αγκώνων, πρόσωπο
Φαινόμενο Raynaud	Έναρξη μέσα σε ένα χρόνο ή ταυτόχρονα με τις δερματικές βλάβες	Μπορεί να προηγείται της δερματικής νόσου κατά χρόνια
Προσβολή οργάνων	Αναπνευστικό, νεφρικό, γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό σύστημα	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση μετά από 10-15 έτη νόσου σε <10% των ασθενών, χολική κίρρωση
Τριχοειδή κοίτης ονύχων	Διαστολή και μείωση	Διαστολή χωρίς σημαντική μείωση
Αντιπυρηνικά αντισώματα	Αντί-τοποϊσομεράσης 1 (10-15%), anti-SCL-70 (30%)	Αντικεντρομεριδικά (70-80%)



**Πίνακας 3:** Ταξινόμηση ΣΣκ και άλλων συναφών νοσημάτων<sup>3,4</sup>

<b>Συστηματική σκλήρυνση</b>
Περιορισμένη δερματική νόσος
Διάχυτη δερματική νόσος
Άνευ σκληροδερμίας
Αδιαφοροποίητη νόσος του συνδετικού ιστού
Σύνδρομο επικάλυψης
<b>Εντοπισμένη σκληροδερμία</b>
Μορφέα
Γραμμική σκληροδερμία
Σαν από κτύπημα σπάθης
<b>Παθήσεις τύπου σκληροδερμίας από χημικές ουσίες</b>
Σύνδρομο από τοξικό έλαιο
Νόσος από βινυλοχλωρίδιο
Ίνωση από μπλεομυκίνη
Ίνωση από υποξυ- και αρωματικοί υδρογονάνθρακες
Σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας
<b>Άλλες παθήσεις τύπου σκληροδερμίας</b>
Σκληρόδερμα των ενηλίκων του Buscke
Σκληρομυξοίδημα
Χρόνια νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή
Ηωσινοφιλική περιτονίτιδα
Διαβητική σκλήρυνση των δακτύλων
Πρωτοπαθής αμυλοείδωση και αμυλοείδωση που σχετίζεται με πολλαπλούν μυέλωμα

### 1.5.1 Κριτήρια Ταξινόμησης

Σκοπός της ταξινόμησης της ΣΣκ είναι η διευκόλυνση της ακριβούς διάγνωσης, η παροχή ομοιογενών δεδομένων για τις μελέτες και η καλύτερη πρόβλεψη της πρόγνωσης. Βέβαια στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμες ταξινομήσεις που πολλές φορές προκαλούν σύγχυση.

Λόγω της απουσίας ειδικών διαγνωστικών δοκιμασιών για την τεκμηρίωση ή όχι της παρουσίας ΣΣκ, το 1980 το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας εισήγαγε κριτήρια ταξινόμησης για τη ΣΣ (πίνακας 4)<sup>76</sup>. Λόγω της μέτριας ευαισθησίας (75%) και ειδικότητας (71%) αυτών των κριτηρίων και του γεγονότος ότι αρκετές περιπτώσεις πρώιμης ΣΣκ και περιορισμένου τύπου ΣΣκ δεν εκπλήρωναν αυτά τα κριτήρια και υποδιαγιγνώσκονταν, το 2013 το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή ένωση έναντι των ρευματολογικών νόσων αναθεώρησαν τα κριτήρια του 1980 με βάση 7 κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους με αποτέλεσμα τα νέα κριτήρια ταξινόμησης (πίνακας 5) να έχουν πολύ μεγαλύτερη ευαισθησία (91%) και ειδικότητα (92%)<sup>77</sup>. Πρέπει να αναφερθεί ότι και στις 2 περιπτώσεις τα κριτήρια δεν είναι διαγνωστικά αλλά κριτήρια ταξινόμησης που ορίστηκαν με σκοπό αρχικά να διευκολύνουν την ένταξη ασθενών σε κλινικές μελέτες ωστόσο ουσιαστικά πολλές φορές χρησιμοποιούνται από τους κλινικούς ιατρούς στην καθημερινή κλινική πρακτική.

**Πίνακας 4:** Κριτήρια Ταξινόμησης Συστηματικής σκληροδερμίας (1980) του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR)

<b>Μείζονα Κριτήρια</b>
1. Εγγύς σκληροδερμία: Τυπικές σκληροδερματικές αλλοιώσεις (πάχυνση, διάταση και μη στικτό οίδημα – τοπικές μορφές σκληροδερμίας αποκλείονται) σε περιοχές εγγύτερα των μετακαρπιοφαλαγγικών ή μεταταρσιοφαλαγγικών αρθρώσεων
<b>Ελάσσονα κριτήρια</b>
1. Σκληροδακτυλία: Σκληροδερματικές αλλοιώσεις περιορισμένες στις φάλαγγες
2. Στικτές ουλές των φαλάγγων σαν αποτέλεσμα δακτυλικής ισχαιμίας
3. Αμφοτερόπλευρη ίνωση πνευμονικών βάσεων που δεν οφείλεται σε πρωτοπαθή πνευμονική νόσο

**Πίνακας 5:** Αναθεωρημένα κριτήρια ταξινόμησης Συστηματικής σκληροδερμίας 2013 κατά ACR-EULAR

		Βαθμολογία
Πάχυνση δέρματος των δακτύλων, η οποία εκτείνεται μέχρι τις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις		9
Πάχυνση δέρματος των δακτύλων	Οιδηματώδη δάκτυλα	2
	Σκληροδακτυλία	4
Βλάβες ακροδαχτύλων	Έλκη ακροδαχτύλων	2
	Στικτές ουλές των φαλάγγων	3
Τηλεαγγεκτασίες		2
Διαταραχές τριχοειδών στη βάση των ονύχων		2
Διάμεση πνευμονική νόσος ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση	Πνευμονική ίνωση	2
	Πνευμονική υπέρταση	2
Φαινόμενο Raynaud		3
Αντισώματα σχετικά με ΣΣ	Τοποϊσομεράσης έναντι κεντρομεριδίου RNA πολυμεράσης III	3
<b>Η διάγνωση της ΣΣκ θεωρείται σίγουρη σε ασθενείς με συνολική βαθμολογία <math>\geq 9</math></b>		

## 1.6 Αυτοαντισώματα

Η ΣΣκ ως αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια στην ανεύρεση αυτοαντισωμάτων τα οποία πολλά σχετίζονται με τις κλινικές εκδηλώσεις, την βαρύτητα και την πορεία της νόσου. Δεν είναι απολύτως εξακριβωμένο αν τα αυτοαντισώματα συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου, φαίνεται ωστόσο να χαρακτηρίζουν κλινικά και γενετικά διάφορες ομάδες ασθενών. Έχουν ανευρεθεί τουλάχιστον 7 ειδικά αυτοαντισώματα, τα οποία σπανίως απαντώνται σε αλλά αυτοάνοσα νοσήματα και ακόμη περισσότερο τα οποία είναι λιγότερα συχνά, μη ειδικά και δύσκολα αναγνωρίσιμα. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα ειδικά αυτοαντισώματα εμφανίζονται στην έναρξη της νόσου και δεν αλλάζουν τύπο ενώ οι ασθενείς σπάνια εμφανίζουν πολλαπλούς τύπους<sup>78</sup>.

Τα αυτοαντισώματα ανευρίσκονται σε περισσότερο από 95% των ασθενών με τα πιο συχνά να είναι τα αντισώματα έναντι κεντρομεριδίου (ACA) και τα αντισώματα έναντι της τοποϊσομεράσης I (anti-topo I ή anti-ScI-70). Τα αντικεντρομεριδιακά αυτοαντισώματα αντιδρούν με πρωτεϊνικά αντιγόνα που βρίσκονται στην περιοχή του κινητοχώρου του χρωμοσώματος και έχουν υψηλή ειδικότητα για το περιορισμένο τύπο ΣΣκ (40-80%), αλλά μπορεί να εμφανισθούν και στο 5-7% σε ασθενείς με διάχυτο τύπο. Έχουν σχετισθεί με μεγάλη διάρκεια πριν την διάγνωση της νόσου και ασθενείς με τα αυτοαντισώματα αυτά έχουν μεγαλύτερη παρουσία ελκών ακρών, γάγγραινα και ασβέστωση. Επίσης έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη πνευμονικής αγγειακή υπέρτασης. Τα έναντι της τοποϊσομεράσης 1 αντισώματα αναγνωρίζουν το πυρηνικό ένζυμο τοποϊσομεράση 1 του DNA, το οποίο λαμβάνει μέρος στην εκτύλιξη του DNA για αντιγραφή και μεταγραφή σε RNA. Αυτά βρίσκονται στο 20% περίπου του συνόλου των ασθενών με ΣΣκ και στο 40% περίπου αυτών με διάχυτη ΣΣκ. Συνδέονται με διάχυτη προσβολή του δέρματος, διάμεση πνευμονική νόσο και προσβολή νεφρών και άλλων εσωτερικών οργάνων. Τα αντισώματα έναντι του πυρηνίσκου είναι εν μέρει ειδικά για τη ΣΣκ και ανευρίσκονται στο 20-30% περίπου των ασθενών. Αρκετά έχουν βρεθεί σε περιορισμένη ΣΣκ. Anti-RNA πολυμεράσες I, II, και III έχουν βρεθεί σε ασθενείς με διάχυτη ΣΣκ, οι οποίοι έχουν υψηλότερο επιπολασμό νεφρικής και καρδιακής προσβολής<sup>79</sup>.

Τα διάφορα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν έχουν καταλήξει για τον ακριβή ρόλο των αυτοαντισωμάτων αυτών και μάλιστα δεν έχει εξακριβωθεί αν αποτελούν μέρος της παθολογίας της νόσου ή είναι ένα επιφαινόμενο της προόδου της νόσου. Μάλιστα πολλές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση τους με την διάγνωση, τις κλινικές εκδηλώσεις και την προσβολή οργάνων καθώς και την πρόγνωση των ασθενών (πίνακας 6)<sup>80</sup>.

**Πίνακας 6:** Αυτοαντισώματα στη ΣΣΚ (Τροποποιημένο από Διδακτορική Διατριβή Πλαστήρα Δ.)

Αυτοαντισώματα	Συχνότητα εμφάνισης	Συσχέτιση με κλινικές εκδηλώσεις	Πρόγνωση
<b>Anti-centromere</b>	20–30%	CREST, ISSc, Πνευμονική υπέρταση χωρίς πνευμονική ίνωση	Καλύτερη πρόγνωση-επιβίωση
<b>Anti-Scl-70</b>	~15–20%	dSSc, πνευμονική ίνωση	Χειρότερη πρόγνωση
<b>Anti-PM-Scl</b>	~3%	ISSc, συνύπαρξη πολυμυοσίτιδας-σκληροδερμίας	Καλοήθης χρόνια πορεία
<b>Anti-Th/To</b>	~2–5%	ISSc, προσβολή λεπτού εντέρου, υποθυρεοειδισμός	Πτωχή πρόγνωση με επιβίωση <10 έτη
<b>Antifibrillar/anti-U3-RNP</b>	~4% 16–22% σε Αφρικανούς 4% σε Καυκάσια φυλή	Αποκλειστικά με ACA, anti-Scl-70, anti-RNP dSSc Μυοσίτιδα, Πνευμονική υπέρταση, Νεφρική νόσος	Σε μικρές ηλικίες με μεγάλη συχνότητα προσβολής εσωτερικών οργάνων
<b>Anti-RNAP</b>	~20%	dcSSc, Anti-RNAP II με ↓ αναπνευστικής λειτουργίας, Πνευμονική καρδιά μη σχετιζόμενη με πνευμονική ίνωση	Αυξημένη θνητότητα
<b>Anti-Ku</b>	Σπάνια	Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης	
<b>Anti-Sm</b>	Σπάνια	Αλληλοεπικάλυψη με ΣΕΛ	Πτωχή πρόγνωση
<b>Antiribonucleoprotein</b>	~8%	MCTD, Raynaud 's, λεία χέρια, sicca, μυοσίτιδα, νόσος οισοφάγου, IcSSc, πνευμονική καρδιά δευτεροπαθούς σε πνευμονική υπέρταση	Καλοήθης πορεία
<b>Αντιφωσφολιπιδικά</b>	~20–25%	Πνευμονική υπέρταση	Λίγα δεδομένα

## 1.7 Κλινική έκφραση της νόσου-Προσβολή οργάνων

Η ΣΣκ ως μία πολυσυστηματική νόσος χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία στην κλινική της έκφραση με κύρια χαρακτηριστικά την δερματική προσβολή και το φαινόμενο Raynaud καθώς και την προσβολή πολλών εσωτερικών οργάνων ανάλογα την διάφορη υποομάδα της νόσου. Στο πίνακα 7 περιγράφονται επιγραμματικά οι διάφορες κλινικές εκφάνσεις της νόσου και εν συνεχεία ακολουθεί πιο λεπτομερή περιγραφή.

**Πίνακας 7:** Κλινικές εκφάνσεις της ΣΣΚ

Κλινικές εκφάνσεις της ΣΣΚ	% Ασθενείς	
	Περιορισμένη ΣΣκ	Διάχυτη ΣΣκ
Φαινόμενο Raynaud	95-100	90-95
Πάχυνση δέρματος	98	100
Υποδόριες επασβεστώσεις	50	10
Τηλεαγγειεκτασία	85	40
Αρθραλγίες/αρθρίτιδα	40	70
Μυοπάθεια	5	50
Δυσκινησία οισοφάγου	80	80
Πνευμονική ίνωση	35	40
Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση	<10	<1
Προσβολή καρδιάς	<1	20
Νεφρική Κρίση	<1	15

### 1.7.1 Φαινόμενο Raynaud

Το φαινόμενο Raynaud (εικ. 2) αποτελεί την πρώτη εκδήλωση στους ασθενείς με ΣΣκ και σε αρκετές περιπτώσεις, κυρίως περιορισμένης δερματικής προσβολής, μπορεί να μεσολαβήσουν μήνες ή και χρόνια από την εμφάνιση του μέχρι την εκδήλωση άλλων συμπτωμάτων. Το φαινόμενο Raynaud οφείλεται σε σπασμό των μικρών αγγείων των άκρων χειρών μετά από έκθεση στο κρύο και παρατηρείται συχνότερα στα δάκτυλα των χεριών και σπανιότερα των ποδιών, και περιστασιακά στη μύτη, τα πτερύγια των αυτιών, τα χείλη και την γλώσσα. Εμφανίζεται σε ποσοστό 5-10% του γενικού πληθυσμού και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων

πρόκειται για ιδιοπαθές φαινόμενο Raynaud που δεν σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού και δε συ-



**Εικόνα 2.** Φαινόμενο Raynaud



**Εικόνα 3.** Έλκη δακτύλων

νοδεύεται από ιστική βλάβη σε αντίθεση με το δευτεροπαθές που αποτελεί εκδήλωση συστηματικών νοσημάτων. Κλινικά εκδηλώνεται με διαδοχική διφασική ή τριφασική μεταβολή του χρώματος του δέρματος στις προσβληθείσες περιοχές. Αρχικά, το δέρμα γίνεται ωχρό - λευκό (φάση αρτηριακού σπασμού), και στη συνέχεια διαδοχικά κυανού (φάση κυάνωσης) και εξέρυθρο (φάση αντιδραστικής υπεραιμίας). Οι φάσεις των τριών χρωμάτων δεν εμφανίζονται σε όλους τους ασθενείς, ενώ το ιστορικό ωχρότητας των δακτύλων αποτελεί το πιο αξιόπιστο σύμπτωμα για την ύπαρξη του φαινομένου. Στα χέρια, η ωχρότητα είναι διάχυτη, αρχίζοντας από το περιφερικό άκρο ενός δακτύλου και διακόπτεται απότομα στην εγγύς φάλαγγα ή στην μετακαρπιοφαλαγγική. Η προσβολή μπορεί να αφορά όλα τα δάκτυλα των χεριών ή των ποδιών ή ένα μόνο δάκτυλο και να έχει συμμετρική ή ασύμμετρη κατανομή. Οι χρωματικές μεταβολές μπορεί να ακολουθούνται από παραισθησία, αιμωδία ή πόνο, ιδιαίτερα στη διάρκεια της υπεραιμίας. Οι μεταβολές της χροιάς του δέρματος μπορεί να διαρκέσουν από λίγα λεπτά μέχρι ώρες, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις, συνυπάρχουν συχνά αλλοιώσεις ισχαιμικής νέκρωσης του δέρματος (εξελκώσεις, γάγγραινα) (εικ.3), με βαρύτητα εξαρτώμενη από την συνοδό νόσο. Το φαινόμενο Raynaud μπορεί να προηγείται των δερματικών αλλοιώσεων κατά αρκετούς μήνες ή ακόμα και χρόνια στους ασθενείς εκείνους που ακολούθως θα αναπτύξουν περιορισμένη ΣΣκ. Αντιθέτως, στη διάχυτη ΣΣκ οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται εντός ενός έτους από την έναρξη του φαινομένου<sup>8</sup>.

### 1.7.2 Δερματική Προσβολή

Η προσβολή του δέρματος στη ΣΣκ χαρακτηρίζεται από 3 στάδια ανάλογα με τις υποκείμενες παθογενετικές διεργασίες. Στην πρώτη φάση, που μπορεί να διαρκέσει αρκετούς μήνες, το κύριο γεγονός είναι μια έντονη φλεγμονώδης διαδικασία κατά την οποία παρατηρείται έντονο οίδημα του δέρματος, των άκρων χεριών και των δακτύλων με απώλεια των φυσιολογικών πτυχών και αυλάκων, δυστροφικές αλλοιώσεις των ονύχων, μειωμένη παραγωγή ιδρώτα και σμήγματος και έντονη ξηρότητα του δέρματος. Επίσης σε αυτή τη φάση μια αρκετή συχνή εκδήλωση (>40% των ασθενών) είναι και ο έντονος κνησμός, αποτέλεσμα της υπερπαραγωγής προφλεγμονώδων διαβιβαστών όπως η ισταμίνη και η βραδυκινίνη<sup>81</sup>.

Την πρώτη φάση της έντονης φλεγμονώδους διήθησης ακολουθεί μια δεύτερη φάση που χαρακτηρίζεται από προοδευτική ίνωση και σκλήρυνση του δέρματος λόγω υπέρμετρης παραγωγής και εναπόθεσης κολλαγόνου τύπου I και III. Το δέρμα αποκτά κηρώδη υφή, σκληρύνεται, διατείνεται και συμφύεται με τους υποδόριους ιστούς και παρατηρείται τριχόπτωση και ανιδρωσία λόγω εκφύλισης των εξαρτημάτων από την περιβάλλουσα ίνωση. Η σκλήρυνση του δέρματος ξεκινά συνήθως από τις άκρες χείρες, περιφερικότερα των μετακαρπιοφαλλαγικών αρθρώσεων και εν συνέχεια μπορεί να επεκταθεί στα άνω και κάτω άκρα, στο θώρακα, στην κοιλία, στη ράχη και στο πρόσωπο. Ανάλογα με την έκταση της δερματικής σκλήρυνσης, η ΣΣκ μπορεί να διακριθεί σε περιορισμένου τύπου, όταν η σκλήρυνση περιορίζεται στα άκρα από τους αγκώνες και τα γόνατα και περιφερικότερα, στο πρόσωπο και στο λαιμό και σε διάχυτου τύπου όταν η προσβολή των άκρων επεκτείνεται κεντρικότερα των αγκώνων και των γονάτων σε συνδυασμό με προσβολή του κορμού και του προσώπου<sup>82</sup>.

Η έκταση της δερματικής προσβολής είναι ένας χρήσιμος δείκτης της ενεργότητας της νόσου και είναι δυνατό να ποσοτικοποιηθεί εύκολα στην καθημερινή κλινική πράξη με τη χρήση της τροποποιημένης βαθμολόγησης κατά Rodnan (σχήμα 2) με βάση την οποία το σώμα χωρίζεται σε 17 περιοχές καθεμία από τις οποίες βαθμολογείται ανάλογα με το βαθμό πάχυνσης του δέρματος με 0 (φυσιολογικό), 1 (μικρού βαθμού), 2 (μετρίου βαθμού) ή 3 (σοβαρού βαθμού) και στο τέλος γίνεται άθροιση για τον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας<sup>83</sup>. Η βαθμολόγηση κατά Rodnan εκτός από δείκτης ενεργότητας αποτελεί και προγνωστικό δείκτη καθώς όπως έχει αναφερθεί, ασθενείς με πρώιμη νόσο (διάρκεια < 3 έτη) που είχαν σταθερή ή αυξημένη τιμή του Rodnan score σε διάστημα παρακολούθησης 2 ετών είχαν σημαντικά χειρότερη επιβίωση σε σχέση με ασθενείς που παρουσίασαν μείωση του Rodnan score<sup>84</sup>. Κατά τη διάρκεια της τρίτης φάσης, που συνήθως ξεκινά 2-3 έτη μετά τις αρχικές δερματικές εκδηλώσεις, παρατηρείται λέπτυνση και σε τελικά στάδια ατροφία του δέρματος.

Λόγω της δερματικής προσβολής και σκλήρυνσης του δέρματος οι ασθενείς με ΣΣκ έχουν χαρακτηριστικές δερματικές εκδηλώσεις όπως είναι η καθηλωμένη, αρυτίδωτη και ανέκφραστη, παρόμοια με μάσκα, όψη, η συρρίκνωση της ρινός, η μικροχειλία και η μικρογλωσσία, ο περιορισμός της διάνοιξης της στοματικής πηγής, οι ακτινωτές αυλακώσεις των χειλέων και οι κάθετες ραβδώσεις της περιοχής του λαιμού κατά την υπερέκταση του (Barnett sign). Άλλα χαρακτηριστικά σημεία είναι η στίλβουσα όψη του δέρματος με εναλλαγή αποχρωματισμένων ή υπερχρωστικών περιοχών (εικόνα «αλατοπίπερου»), οι τηλεαγγειεκτασίες (διευρυμένα τριχοειδή κυρίως στο πρόσωπο, στο στοματικό βλεννογόνο και στο θώρακα), οι ασβεστώσεις και τα έλκη των δακτύλων. Οι ασβεστώσεις, που είναι πιο συχνές στο περιορισμένο σκληρόδερμα, αναπτύσσονται στους υποδόριους ιστούς, συνήθως των εκτατικών επιφανειών των άνω και κάτω άκρων και μπορεί να διαρραγούν παροχετεύοντας λευκωπό κρεμώδες σαν κιμωλία υλικό ή ακόμα και να διαπυηθούν.

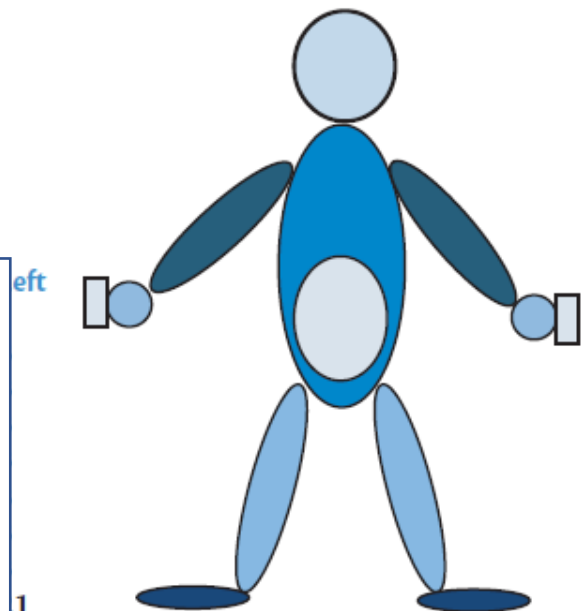


Τα έλκη των δακτύλων παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ΣΣκ και υπολογίζεται ότι τουλάχιστον το 50% των ασθενών θα αναπτύξουν δακτυλικά έλκη σε κάποιο στάδιο της νόσου<sup>65</sup> ενώ το 30% των ασθενών με εμμένοντα δακτυλικά έλκη αναπτύσσουν τελικά γάγγραινα<sup>85</sup>. Τα δακτυλικά έλκη ορίζονται ως νεκρωτικές βλάβες που εντοπίζονται ιδιαίτερα στις ράγες των δακτύλων και πάνω από τις αρθρώσεις των φαλάγγων, αποτελούν μία εκδήλωση της αγγειακής δυσλειτουργίας και σχετίζονται με την προκαλούμενη ιστική ισχαιμία. Τα δακτυλικά έλκη είναι ιδιαίτερα επώδυνα και δύσκολα στην επούλωση, συχνά επιμολύνονται, και όπως αναφέρθηκε μπορεί να καταλήξουν σε γάγγραινα και απορρόφηση τελικών φαλάγγων προκαλώντας σημαντική αναπηρία και αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

**Σχήμα 2:** Βαθμολόγηση κατά Rodnan

Θέση	Μέγιστο Βαθμός
Πρόσωπο	3
Πρόσθιος Θώρακας	3
Κοιλιά	3
Σύνολο	9

	Δεξιά	Αριστερά
Άνω άκρο	3	3
Αντιβράχιο/πήχυς	3	3
Άκρα χείρα	3	3
Δάχτυλα	3	3
Μήρος	3	3
Κνήμη	3	3
Άκρο Πόδι	3	3
Σύνολο	21	21



**Σύνολο**

**51**

0=φυσιολογικό, 1=πιθανή πάχυνση, 2=σίγουρη πάχυνση αλλά κινητό, 3=περισσότερη πάχυνση του δέρματος και συνένωση με βαθύτερους ιστούς

### 1.7.3 Μυοσκελετικό

Οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα είναι πολύ συχνές στη ΣΣκ και από τα πρώιμα στάδια της νόσου οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν αρθραλγίες και μυαλγίες ενώ ορισμένοι από αυτούς αναπτύσσουν φλεγμονώδη αρθρίτιδα και/ή μυοπάθεια. Οι πιο συχνά προσβεβλημένες αρθρώσεις είναι οι εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές, οι μετακαρπιοφαλαγγικές, οι πηχεοκαρπικές και οι ποδοκνημικές ενώ κατά την πορεία της νόσου λόγω της υποκείμενης πάχυνσης του δέρματος μπορεί να παρατηρηθούν συγκάψεις και περιορισμός της κινητικότητας. Επίσης, στη ΣΣκ είναι συχνή η προσβολή των τενόντων και των τενόντιων ελύτρων. Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα είναι ο *κριγμός των τενόντων* που αποδίδεται σε ήπια τενοντοελυτρίτιδα ή σε οίδημα των προσβληθέντων τενόντων ή σε εναποθέσεις ινικής στην επιφάνεια του υμένα των αρθρώσεων και των τενόντιων ελύτρων. Είναι παράδοξος και τραχύς και ψηλαφάται (ή/και ακούγεται) κατά την παθητική ή ενεργητική διέλευση των τενόντων μέσω του τενόντιου ελύτρου. Προσβάλλονται ιδιαίτερα οι τένοντες της περιοχής των γονάτων, των φαλάγγων, των πηχεοκαρπικών και των ποδιών<sup>4</sup>.

Η μυϊκή αδυναμία και η κόπωση είναι κύριες κλινικές εκδηλώσεις στη ΣΣκ και μπορεί να είναι αποτέλεσμα μυϊκής ατροφίας, μυοπάθειας ή μυοσίτιδος. Αρκετοί ασθενείς αναπτύσσουν μυϊκή ατροφία και είναι πιθανώς αποτέλεσμα αχρησίας των μυών και πτωχής διατροφής. Η μυοπάθεια αποτελεί το συχνότερο τύπο προσβολής των μυών και εκδηλώνεται με χρόνια, ήπια κεντρομυελική μυϊκή αδυναμία, η οποία γενικά δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοειδή ή τα ανοσοκατασταλτικά. Εργαστηριακά χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά έως ελαφρώς αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφατάσης (CPK) και αλδολάσης ορού, το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) μπορεί να είναι φυσιολογικό, η δε βιοψία μπορεί να δείξει ήπια μυϊκή ατροφία, αλλά όχι φλεγμονώδεις διηθήσεις ή εκφύλιση των μυϊκών ινών. Έχει συνήθως ήπια κλινική διαδρομή, χαρακτηριζόμενη από περιόδους έξαρσης και υποχώρησης των κλινικών εκδηλώσεων και των εργαστηριακών ευρημάτων. Οι χαρακτήρες αυτοί επιτρέπουν τη διάκριση της απλής μυοπάθειας που συνοδεύει την ΣΣκ από τη φλεγμονώδη μυοσίτιδα που παρατηρείται στα σύνδρομα επικάλυψης. Η τελευταία συνδέεται συχνά με αντί-PM-Scl αντισώματα και ενίοτε συνοδεύεται από μυοκαρδίτιδα<sup>86</sup>. Εργαστηριακά παρατηρείται σημαντική αύξηση της CPK και της αλδολάσης του ορού, ενώ τόσο στο ΗΜΓ όσο και στη βιοψία μύος ανευρίσκονται ευρήματα παρόμοια με τα παρατηρούμενα στη δερματομυοσίτιδα.

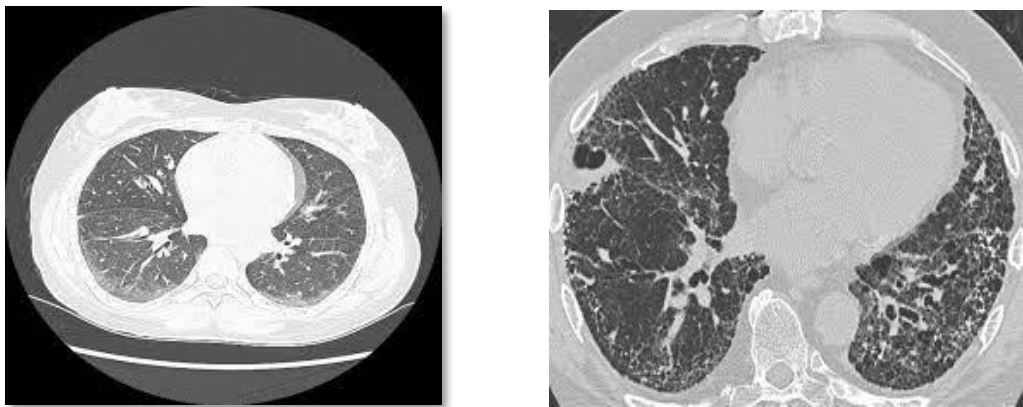
### 1.7.4 Αναπνευστικό σύστημα

Η προσβολή του πνεύμονα παρατηρείται στα 2/3 τουλάχιστον των ασθενών με ΣΣκ και αποτελεί σήμερα την κυρία αιτία θανάτου υποσκελίζοντας την νεφρική νόσο, η οποία πλέον αντιμετωπίζεται πιο αποτελεσματικά. Το πιο σύνηθες σύμπτωμα είναι η δύσπνοια στην άσκηση η οποία μπορεί να συνοδεύεται από ξηρό ή παραγωγικό βήχα. Στην πλειονότητα των ασθενών τα συμπτώματα συνήθως συνδέονται και με

ακτινολογικά ευρήματα πνευμονικής ίνωσης και με περιοριστική πνευμονοπάθεια στις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα.

Όσον αφορά στην έκταση και τη βαρύτητα της πνευμονικής ίνωσης, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ασθενών με ΣΣκ και παράγοντες όπως ο διάχυτος τύπος, η παρουσία αντισωμάτων έναντι της τοποϊσομεράσης, το αυξημένο Rodnan score και η προσβολή της καρδιάς αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης πνευμονικής ίνωσης<sup>53</sup>. Επίσης, σε μια πρόσφατη μετά-ανάλυση του 2014 αναφέρεται ότι η μεγαλύτερη ηλικία, οι χαμηλότερες τιμές αναπνευστικών λειτουργικών δοκιμασιών και η έκταση της νόσου στην αξονική τομογραφία θώρακος αποτελούν παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν την πιθανότητα εξέλιξης της νόσου και αυξάνουν επίσης τη θνησιμότητα<sup>87</sup>.

Διαγνωστικά, η αξονική τομογραφία θώρακος και οι αναπνευστικές λειτουργικές δοκιμασίες αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στην διάγνωση και στην πρόγνωση της πνευμονικής ίνωσης. Το πιο συχνό πρότυπο στην αξονική τομογραφία θώρακος είναι η μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP) που χαρακτηρίζεται από την παρουσία περιοχών δίκην «θαμβής υάλου» στην περιφέρεια και στις βάσεις των πνευμόνων και στις πιο σοβαρές περιπτώσεις συνυπάρχουν δικτυοζώδεις σκιάσεις και βρογχεκτασίες εξ έλξεως (εικ.4,5). Επίσης σε ένα ποσοστό 25-40% παρατηρείται το πρότυπο της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (UIP) με τη χαρακτηριστική εικόνα δίκην μελισσοκυρήθρας, την παρουσία δικτυοζιδιακών σκιάσεων και βρογχεκτασιών<sup>88</sup>.



**Εικόνα 4,5.** Πρότυπο NSIP και UIP στην αξονική τομογραφία θώρακος σε ασθενείς με ΣΣκ.

Οι αναπνευστικές δοκιμασίες είναι πολύ χρήσιμες για την παρακολούθηση των ασθενών και τιμές βιαίως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) και διαχυτικής ικανότητας για το μονοξείδιο του αζώτου (DLCO) >80% της προβλεπόμενης τιμής θεωρούνται εντός φυσιολογικών ορίων. Η μειωμένη τιμή DLCO αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη της πνευμονικής λειτουργίας αλλά αποτελεί επίσης δείκτη της πνευμονικής υπέρτασης ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από φυσιολογική τιμή FVC και

γι' αυτό το λόγο η αξιολόγηση της τιμής DLCO θα πρέπει πάντα να γίνεται σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες λειτουργικές δοκιμασίες. Στους ασθενείς με ΣΣκ και πνευμονική ίνωση το πιο συχνό εύρημα είναι το περιοριστικό σύνδρομο με μείωση της τιμής της FVC και ελάττωση της τιμής DLCO.

Δεδομένου ότι τα πρώτα 5-6 έτη μετά την έναρξη της νόσου είναι πολύ κρίσιμα για την εκδήλωση και την εξέλιξη της πνευμονικής ίνωσης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια αυτών των ετών. Γενικώς συνίσταται κλινική εκτίμηση των ασθενών κάθε 3-6 μήνες και αναζήτηση ύποπτων συμπτωμάτων όπως δύσπνοια ή βήχας. Αν δεν αναφέρονται καινούργια συμπτώματα, οι αναπνευστικές δοκιμασίες συνιστάται να γίνονται κάθε έτος. Αν αντίθετα υπάρχουν νέα συμπτώματα ή επιδείνωση υπαρχόντων, οι αναπνευστικές δοκιμασίες θα πρέπει να γίνονται κάθε 6 μήνες και αν οι δοκιμασίες είναι επηρεασμένες ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω έλεγχο με αξονική τομογραφία θώρακος<sup>8</sup>.

#### 1.7.5 Νεφρικό σύστημα

Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελούσε την κύρια αίτια θανάτου από ΣΣκ μέχρι την ανακάλυψη αποτελεσματικής θεραπείας. Μελέτες αυτοψίας έδειξαν ότι το 60-80% των ασθενών με ΣΣκ έχουν ευρήματα νεφρικής προσβολής. Κλινική συμπτωματολογία απαντάται σε μικρότερο ποσοστό. Σημεία νεφρικής δυσλειτουργίας όπως ήπια πρωτεϊνουρία, ήπια αύξηση της κρεατινίνης του πλάσματος ή/και αρτηριακή υπέρταση, απαντώνται στο 50%. Η πλειονότητα των ασθενών έχουν καλή γενική πρόγνωση. Σοβαρή και απειλητική για τη ζωή νεφρική νόσος απαντάται σε ένα ποσοστό 10-15% των ασθενών με ΣΣκ. Σημαντική νεφρική νόσος εμφανίζεται σε ασθενείς με διάχυτη ΣΣκ. Νεφρική νόσος εμφανίζεται σχετικά πρώιμα στην πορεία της νόσου, εντός των πρώτων 5 ετών. Ο σπουδαιότερος παράγοντας κινδύνου προσβολής των νεφρών αποτελεί ο διάχυτος υπότυπος της νόσου. Μελέτες έδειξαν ότι σοβαρή νεφρική νόσος απαντάται σε ένα ποσοστό 12,4% ασθενών με διάχυτη μορφή σκληροδέρματος συγκριτικά με 1,6% ασθενών με περιορισμένο σκληρόδερμα.

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις λόγω της νεφρικής προσβολής στη ΣΣκ είναι η αρτηριακή υπέρταση, η εκδήλωση νεφραγγειακής κρίσης και εργαστηριακά: η αύξηση της κρεατινίνης και η ανεύρεση πρωτεϊνουρίας. Η νεφραγγειακή κρίση συνιστά μια πολύ σοβαρή και επικίνδυνη επιπλοκή στη ΣΣκ και εκτιμάται ότι εκδηλώνεται σε ποσοστό 5-10% των ασθενών. Σύμφωνα με μελέτες, πάνω από 60% των περιπτώσεων νεφρικής κρίσης εκδηλώνονται εντός 12 μηνών από τη διάγνωση και περίπου 85% εντός 4 ετών από τη διάγνωση ενώ είναι ενδιαφέρον ότι σε ένα 20% των περιπτώσεων η νεφρική κρίση αποτελεί την πρώτη εκδήλωση πριν ακόμη τεθεί η διάγνωση της συστηματικής σκληροδερμίας<sup>89</sup>. Η νεφραγγειακή κρίση αποτελεί μια επείγουσα κατάσταση που απαιτεί την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της λόγω της μεγάλης πιθανότητας εξέλιξης αρχικά σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και εν συνεχεία σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο και του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας που ξεπερνά το 40% στη δεκαετία. Η εμφάνιση νεφραγγειακής κρίσης είναι πιο συχνή σε ασθενείς με διάχυτο τύπο δερματικής προσβολής ενώ άλλοι

παράγοντες κινδύνου είναι η χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών<sup>90</sup>, η παρουσία μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, η καρδιακή ανεπάρκεια, η περικαρδιακή συλλογή, το υψηλό Rodnan score, η παρουσία αρθρικών συγκάψεων και τα αντισώματα έναντι πολυμεράσης III<sup>91</sup>.

Η νεφραγγειακή κρίση συνήθως εκδηλώνεται με απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (>150/85 mm/Hg) και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (μείωση του GFR>10% ή GFR<90ml/min) που μπορεί να καταλήξει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με νεφραγγειακή κρίση μπορεί να παρουσιάσουν κεφαλαλγία, υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια με συνοδούς διαταραχές όρασης, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και οξύ πνευμονικό οίδημα λόγω του αυξημένου προφορτίου και της ολιγουρίας. Η παρουσία αρρυθμιών, μυοκαρδίτιδος ή περικαρδίτιδος αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα<sup>92</sup>. Τα πιο συχνά εργαστηριακά ευρήματα είναι η αύξηση της κρεατινίνης, η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, η θρομβοπενία και η υπερρενιναιμία. Ιστοπαθολογικά, τις περισσότερες φορές παρατηρείται εναπόθεση γλυκοπρωτεϊνών και βλεννοπολυσακχαριδών στις μεσολόβιες και μικρές τοξοειδείς αρτηρίες, υπερπλασία του έσω αγγειακού χιτώνα και ινιδιοειδής νέκρωση των αρτηριολίων με σχηματισμό θρόμβου, αλλοιώσεις που οδηγούν σε στένωση ή/και απόφραξη του αυλού των αγγείων και τελικά σε έμφρακτο των σπείραμάτων και των νεφρικών σωληναρίων<sup>93</sup>.

Από τους ασθενείς που θα εκδηλώσουν νεφρική κρίση, περίπου 25% θα χρειαστούν αιμοκάθαρση κατά την αρχική εκδήλωση της κρίσης λόγω της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας αλλά περισσότεροι από τους μισούς θα έχουν σταδιακή αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας εντός έτους με την πιθανότητα να συμβεί αυτό να μειώνεται μετά το 2<sup>ο</sup> έτος και πρακτικά να μηδενίζεται μετά το 3<sup>ο</sup> έτος. Από αυτούς τους ασθενείς, περισσότερες πιθανότητες αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας έχουν εκείνοι που κατά την εκδήλωση της νεφρικής κρίσης είχαν μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογική τιμή αρτηριακής πίεσης<sup>92</sup>. Τελικά ένα ποσοστό 40-60% από τους ασθενείς που αρχικά χρειάστηκαν αιμοκάθαρση θα χρειαστούν χρόνια αιμοκάθαρση ή και μεταμόσχευση νεφρού<sup>89,92</sup>. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι υπάρχουν μελέτες σύμφωνα με τις οποίες ένα ποσοστό 20 με 25% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού θα εκδηλώσουν εκ νέου νεφραγγειακή κρίση και αυτό κατά κανόνα συμβαίνει μερικούς μήνες μέχρι 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση<sup>94</sup>.

Μέχρι το 1970 πριν την εισαγωγή στην κλινική πράξη των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA), η πρόγνωση της νεφραγγειακής κρίσης ήταν πολύ κακή και η θνητότητα ξεπερνούσε το 70%<sup>95</sup>. Πλέον με την χρήση των α-MEA η πρόγνωση έχει βελτιωθεί κατά πολύ και με βάση μελέτες, η επιβίωση υπολογίζεται σε 80% το 1<sup>ο</sup> χρόνο, 75% τον 2<sup>ο</sup>, 70% τον 3<sup>ο</sup>, 60% τον 5<sup>ο</sup> και 45% μετά από 10 έτη<sup>89</sup>. Η πρόγνωση είναι χειρότερη στους άνδρες, με δεκαετή επιβίωση περίπου 15-20% σε σχέση με τις γυναίκες και στους ασθενείς που κατά την εκδήλωση της κρίσης

είχαν φυσιολογική τιμή αρτηριακής πίεσης. Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι ηλικία >53 έτη, η μη καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>96</sup>.

#### 1.7.6 Γαστρεντερικό Σύστημα

Η πλειονότητα των ασθενών και από τις δύο υποομάδες ΣΣκ παρουσιάζουν προσβολή της γαστρεντερικής οδού. Το γαστρεντερικό σύστημα είναι το 2<sup>ο</sup> πιο συχνά προσβεβλημένο σύστημα στη ΣΣκ και οι επιπλοκές από την προσβολή του, ευθύνονται για 6-12% των θανάτων των ασθενών αυτών. Μπορεί να προσβληθεί ο ανώτερος και ο κατώτερος γαστρεντερικός σωλήνας.

##### A) Ανώτερος γαστρεντερικός σωλήνας

Ο οισοφάγος προσβάλλεται σε ποσοστό 70-90% και όπως αναφέρθηκε ιστολογικά παρατηρείται αντικατάσταση των λείων μυϊκών ινών του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τριτημορίου και του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ) από κολλαγόνο με αποτέλεσμα μειωμένη περισταλτική ικανότητα και δυσλειτουργία του ΚΟΣ. Τα πιο συχνά συμπτώματα αφορούν δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) και οπισθοστερνικό καύσο. Η παλινδρόμηση όξινων γαστρικών υγρών, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, μπορεί να καταλήξει στην εκδήλωση αρχικά οισοφαγίτιδας που μπορεί να εξελιχτεί σε ελκωτική και διαβρωτική οισοφαγίτιδα και τελικά στην ανάπτυξη ουλής, στενώσεων και τελικά πλήρους αχαλασίας ενώ λόγω της χρόνιας παλινδρόμησης οι ασθενείς με ΣΣκ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οισοφάγου Barrett<sup>97</sup>. Στις πιο βαριές περιπτώσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ασύγχρονη περίσταση ή πλήρης παράλυση του οισοφάγου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μειωμένη σίτιση που οδηγεί σε απώλεια βάρους και καχεξία. Επίσης, τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η ΓΟΠ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας καθώς οι μικροεισροφήσεις γαστρικών οξέων μπορεί να αποτελέσουν το αρχικό ερέθισμα που πυροδοτεί τη φλεγμονώδη διαδικασία στο πνευμονικό παρέγχυμα με τελικό επακόλουθο την ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης<sup>98-100</sup>.

Η προσβολή του στομάχου χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη γαστρική κένωση που σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια του ΚΟΣ επιτείνει το φαινόμενο της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Μια σοβαρή επιπλοκή της προσβολής του στομάχου είναι οι αγγειεκτασίες του άντρου που ενδοσκοπικά δίνουν την χαρακτηριστική εικόνα πολλαπλών παράλληλων κόκκινων γραμμώσεων (δίκην εικόνας καρπουζιού-water melon stomach)<sup>101</sup>. Η ύπαρξη αγγειεκτασιών έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση αιμορραγιών και την εμφάνιση ανθεκτικής σιδηροπενικής αναιμίας.

## B) Κατώτερος γαστρεντερικός σωλήνας

Η προσβολή του λεπτού εντέρου εκδηλώνεται με σύνδρομο δυσαπορρόφησης που είναι συνέπεια αφενός μεν της υπερανάπτυξης μικροβίων λόγω της διαταραγμένης κινητικότητας και της μειωμένης προώθησης του εντερικού περιεχομένου, αφετέρου δε λόγω της μειωμένης αιμάτωσης στα πλαίσια της αγγειοπάθειας<sup>102</sup>. Επίσης, η υποκινησία του λεπτού εντέρου μπορεί να προκαλέσει διάταση του εντερικού σωλήνα και σύνδρομο ψευδοαπόφραξης<sup>103</sup>. Συνολικά το αποτέλεσμα είναι έντονο κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, ναυτία, εμετοί και αδυναμία σίτισης. Η προσβολή του κόλου σχετίζεται με την εκδήλωση δυσκοιλιότητας λόγω της καθυστερημένης προώθησης του εντερικού περιεχομένου. Επίσης όπως και στο στομάχι, στο κόλον είναι πιθανή η εμφάνιση αγγειεκτασιών που οδηγούν σε αιμορραγία ή αναιμία και εμφάνιση ψευδοεκκολπωμάτων<sup>104</sup>. Τέλος, η προσβολή του πρωκτικού δακτυλίου και εσωτερικά του πρωκτικού σφιγκτήρα έχει ως αποτέλεσμα ακράτεια κοπράνων

### 1.7.7 Άλλες εκδηλώσεις

Συμπτώματα ξηροφθαλμίας και/ή ξηροστομίας είναι συνήθης στους ασθενείς με ΣΣκ. Επίσης, σε σημαντικό αριθμό ασθενών υπάρχει υποθυροειδισμός που μπορεί να συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα αντιθυροειδικών αντισωμάτων. Είναι πιθανόν να παρατηρηθεί και ίνωση του θυροειδούς. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν νευραλγία τριδύμου και δευτεροπαθή ανδρική ανικανότητα λόγω στυτικής δυσλειτουργίας. Μάλιστα, οι άνδρες αυτοί έχουν φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης και γοναδοτροπίνων ορού. Τέλος, χολική κίρρωση μπορεί να παρατηρηθεί ενίοτε σε ασθενείς με περιορισμένη ΣΣκ<sup>8</sup>.

## **Κεφάλαιο 2: Προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος στη ΣΣκ**

### **2.1 Εισαγωγή**

Η προσβολή της καρδιάς είναι κοινή και μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική επιπλοκή στην πορεία της νόσου της ΣΣκ. Η προσβολή μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις δομές της καρδιάς περιλαμβάνοντας το περικάρδιο, το μυοκάρδιο, τις βαλβίδες, το ερεθισματοαγωγό σύστημα αλλά και τα μεγάλα και μικρά αγγεία αυτής. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής (άμεση προσβολή από τις εξελικτικές διεργασίες της νόσου) ή δευτεροπαθής στα πλαίσια πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, διάμεσης πνευμονοπάθειας ή σημαντικής νεφρικής νόσου. Αν και τις περισσότερες φορές είναι ασυμπτωματική, όταν αναπτυχθούν συμπτώματα σχετίζεται με χαμηλή πρόγνωση. Επίσης, οι ασθενείς με ΣΣκ εμφανίζουν σχεδόν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σχεδόν το ¼ των θανάτων αποδίδεται σε καρδιακές επιπλοκές. Στη σύγχρονη εποχή νέες απεικονιστικές τεχνικές όπως η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, έχουν την δυνατότητα να ανιχνεύσουν τις πρώιμες διαταραχές που στο παρελθόν γινόταν φανερές συνήθως κατά την νεκροψία. Βέβαια, λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών, συστάσεις για την ορθή αντιμετώπιση των διαταραχών αυτών δεν υπάρχουν και τις περισσότερες φορές η αντιμετώπιση στηρίζεται σε απόψεις ειδικών και την εμπειρία, εκτός από τις περιπτώσεις ανάπτυξης συμπτωματικής καρδιακής νόσου, όπου τότε εφαρμόζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες της καρδιολογικής εταιρίας σύμφωνα με το καρδιακό σύστημα προσβολής. Στο κεφάλαιο που ακολουθεί θα περιγράψουν οι διάφορες μορφές προσβολής της καρδιάς στη ΣΣκ μέσα από την χρήση των νεότερων απεικονιστικών τεχνικών και θα γίνει μία προσπάθεια να δοθούν γενικές οδηγίες εκτίμησης και αντιμετώπισης των διαφόρων καρδιακών διαταραχών.

### **2.2 Επιδημιολογία, επίπτωση και θνησιμότητα της καρδιακής προσβολής**

Η επίπτωση της καρδιακής προσβολής στη ΣΣκ ποικίλει και εξαρτάται από το πως ορίζεται και με ποια μέθοδο διερευνάται. Για παράδειγμα, σε διάφορες σειρές μελετών με τη χρήση μαγνητικής τομογραφία καρδιάς, έως τα 2/3 των ασθενών με ΣΣκ παρουσιάζουν καρδιακή συμμετοχή<sup>105</sup>. Σε μια μεταανάλυση που περιλάμβανε 11256 ασθενείς-έτη, οι συγγραφείς κατέγραψαν καρδιακή συμμετοχή στο 10% των ασθενών με ΣΣκ<sup>106</sup>, οι οποίοι μετά από διόρθωση για την ηλικία και το φύλο, βρήκαν ότι ο κίνδυνος θανάτου ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς αυτούς (λόγος επιπτώσεων 2,8) σε σύγκριση με αυτούς που είχαν νεφρική (λόγος επιπτώσεων 1,9) ή πνευμονική προσβολή (λόγος επιπτώσεων 1,6). Επίσης, σε μία πρόσφατη μελέτη από τους Fernandez-Codina και συνεργάτες του, καρδιακή συμμετοχή ανευρέθη στο 44%, η οποία μάλιστα ήταν υπεύθυνη για το 20% των θανάτων και



αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα θνησιμότητας (λόγος πιθανοτήτων 2,1)<sup>107</sup>. Ανάλυση δεδομένων από το ευρωπαϊκό σύστημα καταγραφής και έρευνας για ασθενείς με ΣΣκ, η οποία περιλάμβανε 5860 ασθενείς, διεπίστωσε ότι το 26% των σχετιζόμενων με την ΣΣκ θανάτων οφειλόταν σε καρδιακή δυσλειτουργία κυρίως καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες. Για τους θανάτους μη σχετιζόμενους με ΣΣκ, το ποσοστό που αποδιδόταν σε καρδιακή συμμετοχή ήταν ακόμα μεγαλύτερο (έως 29%) και οφειλόταν κυρίως σε περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αρρυθμίες, και μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια<sup>67</sup>. Σε μία επίσης πρόσφατη μελέτη κοορτής, η οποία είχε ως κύριο σκοπό να καθορίσει την θνησιμότητα και τις αιτίες θανάτου σε πολυεθνικό επίπεδο, η μυοκαρδιακή προσβολή ήταν αίτιο για το 14,9% των σχετιζόμενων με την ΣΣκ θανάτων και η καρδιαγγειακή νόσος για το 11,8% των μη σχετιζόμενων με την ΣΣκ θανάτων. Βέβαια, μελέτες κοορτής νόσου (prevalent cohort) έχουν καταδείξει μικρότερα ποσοστά θανάτων οφειλόμενα σε καρδιακά αίτια, ωστόσο οι μελέτες αυτές αποτυγχάνουν να συμπεριλάβουν τους πρώιμους θανάτους και πιθανόν έτσι υποεκτιμούν την καρδιακή θνησιμότητα στη ΣΣκ<sup>108</sup>. Σε μικρότερες μελέτες η καρδιακή προσβολή αποτελούσε το 11 έως 33% των θανάτων σε ασθενείς με ΣΣκ. Επίσης, λόγω των δυσκολιών στην πραγματική εκτίμηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της νόσου, διχογνωμίες υπάρχουν αναφορικά με την συχνότητα προσβολής της καρδιάς μεταξύ των διαφόρων τύπων ΣΣκ. Δεδομένα από διάφορες μελέτες καταλήγουν ότι η καρδιά προσβάλλεται τόσο στο περιορισμένο όσο και στο διάχυτο τύπο ΣΣκ, με τον τελευταίο να εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα και ασθενείς αυξημένου κινδύνου (επιταχυνόμενη προσβολή δέρματος, θετικά αυτοαντισώματα anti-U3RNP, και ή σκελετική μυοπάθεια) εμφανίζουν πιο συχνά και πιο εκτεταμένη προσβολή<sup>79,109-111</sup>.

### 2.3 Παθοφυσιολογία

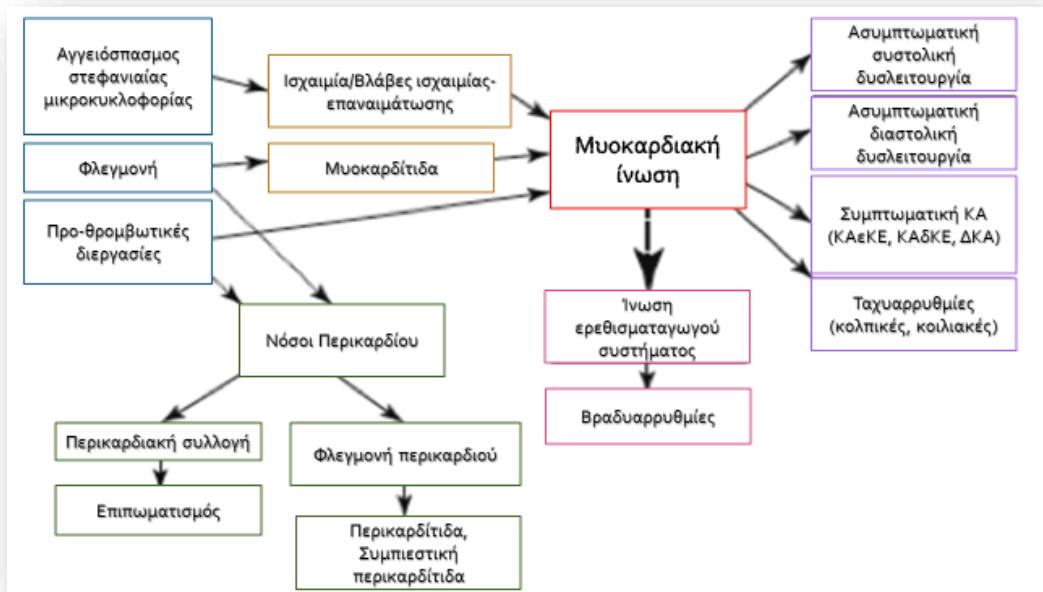
Η ιστοπαθολογική «σφραγίδα» της προσβολής του μυοκαρδίου στη ΣΣκ είναι η παρουσία εστιακής νέκρωσης και ίνωσης<sup>112</sup>. Η ίνωση έχει βρεθεί να κατανέμεται περίπου στο 8-12% του σύνολο των κοιλιών της καρδιάς<sup>113</sup>. Διαφόρου βαθμού φλεγμονή αποτελούμενη κυρίως από CD-3 T λεμφοκύτταρα και ενεργοποιημένα MCH II-θετικά μακροφαγά συνυπάρχουν στις περισσότερες περιπτώσεις και εντοπίζονται στις περιοχές της ίνωσης. Επίσης και με ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει περιγραφεί η αναδιαμόρφωση των μικρών αγγείων που αιματώνουν το μυοκάρδιο και η οποία αποτελείται από υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και ίνωση, οδηγώντας σε σοβαρό συγκεντρικό περιορισμό της διαμέτρου του αυλού των αγγείων αυτών<sup>113</sup>. Αν και τα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία θεωρείται ότι δεν προσβάλλονται από την κλασική παθολογία της νόσου όπως η μικροκυκλοφορία (βλέπε υπερπλασία και λείων μυϊκών κυττάρων και ίνωση), υπάρχουν αρκετές αναφορές που υποστηρίζουν αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου στη ΣΣκ<sup>114</sup>.

Όσο αφορά την παθοφυσιολογία, η μυοκαρδιακή βλάβη στη ΣΣκ θεωρείται ότι οφείλεται σε ελαττωματική μικροκυκλοφορία, η οποία περιλαμβάνει αγγειόσπασμο καθώς και επανειλημμένα επεισόδια ισχαιμίας και συνοδού επαιναμάτωσης, με

αποτέλεσμα την ανάπτυξη ίνωσης, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως ασυμπτωματική συστολική ή και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή ως έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια. Τα ιστολογικά ευρήματα της εστιακής ίνωσης και νέκρωσης τα οποία δεν οφείλονται σε στεφανιαία νόσο, υποδηλώνουν έντονα την παρουσία βλαβών επαναιμάτωσης, πιθανώς προκαλούμενη από ένα λειτουργικό «φαινόμενο Raynaud» της καρδιάς<sup>112</sup>. Στην πραγματικότητα, το σοβαρό «φαινόμενο Raynaud» της καρδιάς αποτελεί μακροπρόθεσμο προγνωστικό παράγοντα συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΣΣκ<sup>115</sup>. Αναστρέψιμα ελλείματα μυοκαρδιακής αιμάτωσης στο τομογραφικό σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου (SPECT) με θάλλιο στην ηρεμία, μετά από κόπωση ή κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας πρόκλησης με χρήση κρύων διαλυμάτων, ενισχύουν περαιτέρω την υπόθεση του φαινομένου Raynaud της καρδιάς. Επιπρόσθετα, διαταραχές της μικροκυκλοφορίας με βάση την μειωμένη εφεδρεία ροής των φυσιολογικών στεφανιαίων αγγείων έχει αποδειχθεί όχι μόνο με το καθετηριασμό της καρδιάς αλλά και με την ηχωκαρδιογραφία αντίθεσης κατά τη διάρκεια χορήγησης αδενοσίνης<sup>116</sup>. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία καρδιάς με τη χορήγηση παράγοντα αντίθεσης (contrast enhanced CMR), μπορεί επίσης να αναγνωρίσει ελλείματα αιμάτωσης με ακρίβεια και μάλιστα νωρίς στην πορεία νόσου της ΣΣκ. Σε μια πρόσφατη μελέτη, περιοχές μειωμένης μυοκαρδιακής αιμάτωσης διαπιστώθηκε στο 53,8% των ασθενών σε σύγκριση με κανέναν από τους μάρτυρες και στις οποίες συνυπήρχε και αυξημένο σήμα ενίσχυσης με γαδολίνιο, ενδεικτικό ίνωσης<sup>117</sup>. Τέλος, η δοκιμασία φόρτισης με την μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχει χρησιμοποιηθεί σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΣΣκ παρουσιάζοντας σημαντική μείωση στο δείκτη εφεδρείας της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (MPRI) πάντα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες<sup>118</sup>.

Έτσι λοιπόν ο επαναλαμβανόμενος αγγειόσπασμος, η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής, η εστιακή ισχαιμία και η βλάβη από υποτροπιάζουσα ισχαιμία-επαναιμάτωση τελικά καταλήγουν στην ανάπτυξη ίνωσης. Συνολικά, όλες αυτές οι παθολογικές διεργασίες οδηγούν σε υποκλινικές ή συμπτωματικές μορφές καρδιακής προσβολής (σχήμα 3).

**Σχήμα 3:** απεικόνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των αναπτυσσόμενων μορφών προσβολής της καρδιάς (τροποποιημένο από *Scleroderma*. From pathogenesis to comprehensive management 2<sup>nd</sup> edition 2017)



Εκτός από νόσο των μικρών αγγείων, υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα και για μακροαγγειακή βλάβη της καρδιάς<sup>119</sup>, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στις ρευματικές παθήσεις, όπως για παράδειγμα στην ρευματοειδή αρθρίτιδα ή το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, παρόλο που οι ασθενείς με ΣΣκ έχουν μικρότερο ποσοστό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη που μελέτησε 308452 εισαγωγές στο νοσοκομείο των ασθενών με ΣΣκ στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξε ότι το 5,4% των εισαγωγών αφορούσε περιπτώσεις καρδιαγγειακής νόσου που οφείλεται σε αθηρωμάτωση. Μάλιστα, οι ασθενείς αυτοί είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αποβιώσουν σε σχέση με ασθενείς με ερυθηματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή μάρτυρες που εισήχθησαν για το ίδιο λόγο<sup>120</sup>. Διάφορες άλλες αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει επίσης αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο στους ασθενείς με ΣΣκ με ένα εκτιμώμενο επιπολασμό 10-56%, συγκριτικά αυξημένο με αυτό των αντιστοίχων μαρτύρων (2-44%)<sup>114,121,122</sup>. Βέβαια η σχέση μεταξύ των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων και της ελαττωματικής μικροκυκλοφορίας χρήζει περαιτέρω διερεύνηση.

## 2.4 Προσβολή του περικαρδίου

Η περικαρδιακή νόσος, περιλαμβάνοντας τόσο την οξεία περικαρδίτιδα όσο και την χρόνια περικαρδιακή συλλογή, αν και είναι αρκετά συχνή στη ΣΣκ, δεν εμφανίζει πάντα συμπτωματολογία και εξελίσσεται σπάνια σε συμπιεστική περικαρδίτιδα και καρδιακό επιπωματισμό. Ασθενείς με διάχυτη ΣΣκ έχουν αυξημένη τάση να αναπτύξουν περικαρδίτιδα σε σύγκριση με αυτούς με περιορισμένη ΣΣκ<sup>107</sup>. Στη

βάση δεδομένων της ευρωπαϊκής ομάδας μελετών και έρευνας στο σκληρόδερμα, κλινικώς εμφανής περικαρδιακή συλλογή βρέθηκε στο 8,4% (695) των ασθενών με πρώιμη ΣΣκ και στο 6% στους υπολοίπους (9196), ενώ σε άλλες μικρότερες μελέτες ο επιπολασμός της περικαρδιακής συλλογής κυμαίνεται από 13 έως 26%<sup>107,108,123</sup>. Επειδή η προσβολή του περικαρδίου στη ΣΣκ είναι κυρίως ασυμπτωματική, νεκροτομικά ευρήματα από 44 ασθενείς με ΣΣκ και 19 άτομα-μάρτυρες με ίδια χαρακτηριστικά ως προς την ηλικία και το φύλο, υποδεικνύουν μεγαλύτερο επιπολασμό (77,5%) χρόνιας περικαρδίτιδας στους ασθενείς με ΣΣκ σε σύγκριση με τους μάρτυρες (5,2%)<sup>124</sup>. Επίσης, σε προγενέστερες μελέτες αυτοψίας, η προσβολή του περικαρδίου κυμαινόταν από 33 έως 72%. Ιστολογικά, το προσβεβλημένο περικάρδιο χαρακτηριζόταν από στοιχεία χρόνιας φλεγμονώδους διήθησης και από σημαντική αύξηση του ινώδους ιστού<sup>124</sup>. Μάλιστα, σε μια μικρή μελέτη από τους Kitchongcharoenying P. και συνεργάτες του, η ανάλυση του περικαρδιακού υγρού αποκάλυψε κυρίως χαρακτηριστικά εξιδρώματος<sup>125</sup>.

Η παρουσία περικαρδιακής συλλογής δεν θα πρέπει να αγνοείται διότι μπορεί να υποσημαίνει επικείμενη νεφρική κρίση ή να είναι ενδεικτική της ύπαρξης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, που στην περίπτωση αυτή σχετίζεται και με πτωχή πρόγνωση<sup>126</sup>. Ο καρδιακός επιπωματισμός αποτελεί μία σπάνια αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή της ΣΣκ, με θνησιμότητα που φτάνει το 55%. Η μεγαλύτερη σειρά περιστατικών που έχει ανακοινωθεί μέχρι σήμερα περιλαμβάνει 4 ασθενείς με ΣΣκ<sup>126</sup>, ενώ στη βιβλιογραφία έχουν περιγράψει συνολικά 33 περιστατικά<sup>126-129</sup>. Η συμπίεστική περικαρδίτιδα, επίσης, αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή της ΣΣκ, κυρίως ως επιπλοκή χρόνιας ενεργούς περικαρδίτιδας, με ελάχιστα περιστατικά να περιγράφονται στη βιβλιογραφία<sup>130</sup>.

Όσο αφορά στην αντιμετώπιση, η σχετιζόμενη με την ΣΣκ οξεία περικαρδίτιδα ανταποκρίνεται ικανοποιητικά με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή σε συνδυασμό με την κολχικίνη<sup>131,132</sup>. Η χρήση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή κυρίως σε ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες περιπτώσεις καθώς είναι γνωστό ότι προάγουν την εμφάνιση νεφρικής κρίσης και αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας συμπτωματικής περικαρδίτιδας<sup>129,133</sup>. Η αζαθιοπρίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η μυκοφеноλάτη έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα κορτικοστεροειδή<sup>134</sup>. Πτωχή έκβαση έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις μεγάλων περικαρδιακών συλλογών ή επιπωματισμού που παρακεντήθηκαν, ιδίως όταν αυτές σχετιζόταν με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι απόλυτα κατανοητός, πάρα ταύτα έχει προταθεί ότι η αφαίρεση του περικαρδιακού υγρού επιτρέπει την δεξιά κοιλία να διαταθεί περαιτέρω και να εμποδίσει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας οδηγώντας σε βαριά υπόταση και θάνατο<sup>126</sup>.

## 2.5 Διαταραχές του ερεθισματοαγωγού συστήματος-Αρρυθμίες

Το αίσθημα παλμών αποτελεί ένα από τα συχνότερα αναφερόμενα συμπτώματα των ασθενών με ΣΣκ. Από την βάση δεδομένων της ευρωπαϊκής ομάδας μελετών και έρευνας στο σκληρόδερμα, το 6% των σχετιζόμενων με την ΣΣκ θανάτων και λιγότερο από το 1% των μη σχετιζόμενων με την ΣΣκ αποδίδεται σε αρρυθμιολογικά γεγονότα<sup>67</sup>. Παθολογικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα έχουν αναφερθεί στο 25-75% των ασθενών, τα οποία εμφανίζονται νωρίς στην πορεία νόσου της ΣΣκ και έχουν σχετισθεί με μεγαλύτερη ηλικία, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και πιο εκτεταμένη προσβολή της καρδιάς και των πνευμόνων<sup>135,136</sup>. Σε μια αναδρομική μελέτη 16 στους 50 (32%) ασθενείς με ΣΣκ παρουσίαζαν ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές με την πιο συχνή διαταραχή να είναι ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους, ακολουθούμενο από πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (8%) ενώ δευτέρου ή και τρίτου βαθμού παρατηρήθηκε σε μικρότερο του 2% των ασθενών<sup>137</sup>. Στη μελέτη κοορτής «GENISOS, Genetics Versus Environment In Scleroderma Outcome study», η πιο κοινή παρατηρούμενη ηλεκτροκαρδιογραφική διαταραχή ήταν μη ειδικές αλλοιώσεις του διαστήματος ST και του κύματος T (12,1%), ακολουθούμενη από ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ενδεικτικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (11,3%). Στην ίδια μελέτη η παρουσία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα δεξιού αποκλεισμού σκέλους αποτελούσε ένα ισχυρό προβλεπτικό παράγοντα θνησιμότητας ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο<sup>135</sup>. Σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη η ευρύτερη χωρική γωνιά μεταξύ των συμπλεγμάτων QRS-T στο κλασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα αναγνωρίστηκε ως ισχυρός δείκτης μέτρησης της ετερογένειας της κοιλιακής αποδιέγερσης και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά ως εξέταση βαθμολόγησης που θα αναγνωρίζει ασθενείς με ΣΣκ που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για επικίνδυνες για την ζωή κοιλιακές αρρυθμίες<sup>138</sup>.

Όσον αφορά στα ευρήματα από την 24 καταγραφή Holter, μία μελέτη από τους Nordin A. Και συνεργάτες του, κατέδειξε περισσότερες διαταραχές στους ασθενείς με ΣΣκ σε σύγκριση με τα άτομα-μάρτυρες που χρησιμοποιήθηκαν (38% έναντι 17% αντίστοιχα,  $p=0.05$ )<sup>139</sup>. Η μέση και η χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα ήταν σημαντικά υψηλότερες στη ΣΣκ, ενώ οι πιο συχνές παρατηρούμενες διαταραχές ήταν η υπερκοιλιακές και οι κοιλιακές έκτακτες συστολές καθώς και η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία<sup>139</sup>. Επιπλέον, έχει δειχθεί από μελέτη ότι ασθενείς με ΣΣκ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής κυρίως επί παρουσίας διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με συνοδό υπερφόρτωση του αριστερού κόλπου. Μάλιστα στην μελέτη αυτή, το νατριουρητικό πεπτιδίο του εγκεφάλου ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής στον υπό μελέτη πληθυσμό<sup>140</sup>. Σε μία προοπτική μελέτη κοορτής η οποία εκτιμούσε το ρόλο της 24ώρης καταγραφής ρυθμού (24ώρο Holter) στην αντιμετώπιση ασθενών με ΣΣκ, σε 56% από τους ασθενείς καταγράφηκαν διαταραχές και 24% είχαν συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές, οι οποίες

συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα υψηλής ευαισθησίας καρδιακής τροπονίνης T και με χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας στο ηχοκαρδιογράφημα<sup>141</sup>. Επίσης, έχειδειχθεί ότι η μεταβλητότητα και η διακύμανση των σφύξεων στο 24ώρο Holter μπορεί να αποτελέσει ένα τρόπο εκτίμησης της διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς. Μάλιστα, η διακύμανση μπορεί να αποβεί χρήσιμος δείκτης στην εκτίμηση του κίνδυνου για κοιλιακές αρρυθμίες<sup>136,142</sup>. Σε μια μελέτη από τους Ferrì και συνεργάτες, διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας παρατηρήθηκαν στο 42% των ασθενών με ΣΣκ, ενώ στο 24ώρο Holter ρυθμού 66% εμφάνισαν υπερκοιλιακή αρρυθμία και 90% κοιλιακές αρρυθμίες από τις οποίες το 40% ήταν πολυεστιακές, το 28% ζεύγη και το 13% ένα ή περισσότερα ριπίδια κοιλιακών αρρυθμιών<sup>143</sup>. Στην ίδια μελέτη 33% εμφάνισε διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής κυρίως πρώτου ή δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό<sup>143</sup>. Βέβαια στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα για το κατά πόσο οι διαταραχές αγωγής οφείλονται σε ίνωση του ερεθισματογωγού συστήματος ή σε ίνωση του μυοκαρδίου<sup>8</sup>.

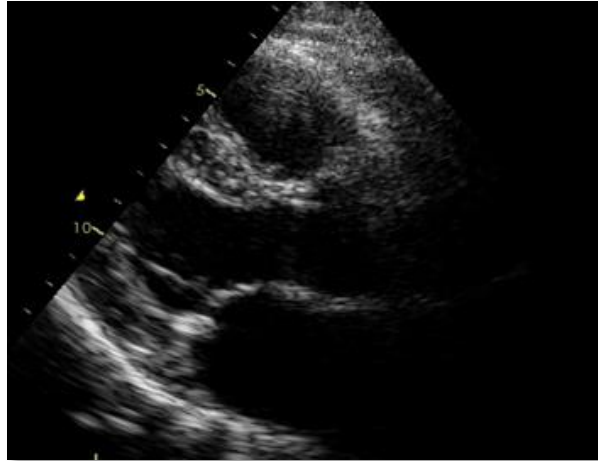
Η αντιαρρυθμική αγωγή αποτελεί την κυρία θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με αρρυθμίες και λόγω απουσίας τυχαίοποιημένων μελετών στους ασθενείς αυτούς, η αγωγή θα πρέπει να εξατομικεύεται<sup>144</sup>. Σε ασθενείς με εκτεταμένο φαινόμενο Raynaud, οι αγγειοδραστικοί βήτα αποκλειστές όπως η καρβεδιδόλη θα πρέπει να προτιμώνται. Σπάνια, ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες περιπτώσεις αρρυθμιών μπορούν να αντιμετωπισθούν και με μεθόδους κατάλυσης<sup>136</sup>. Επίσης, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί συνήθως χρειάζονται τοποθέτηση μόνιμου τεχνητού βηματοδότη, με ενδείξεις όμοιες με αυτές του γενικού πληθυσμού<sup>145</sup>. Τέλος, υπάρχει τεκμηρίωση ότι ασθενείς με κοιλιακές αρρυθμίες και κατ' επέκταση αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, η τοποθέτηση απινιδιστή μπορεί να αποτελέσει σωτήρια παρέμβαση<sup>146</sup>.

Εν κατακλείδι, οι αρρυθμίες και οι διαταραχές αγωγής επιδεινώνουν την συνολική πρόγνωση των ασθενών με ΣΣκ, τοπικές περιοχές ίνωσης του ερεθισματογωγού συστήματος μπορεί να ενέχονται στην γένεση των διαταραχών αυτών και η αντιαρρυθμική αγωγή θα πρέπει να εξατομικεύεται ανά περίπτωση<sup>136</sup>.

## 2.6 Προσβολή βαλβίδων

Κλινικώς σοβαρές βαλβιδοπάθειες σε ασθενείς με ΣΣκ είναι σπάνιο εύρημα όπως έχει δειχθεί με ηχοκαρδιογραφικές αλλά και με μελέτες αυτοψίας. Σύμφωνα με μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από τους Faccini A. και συνεργάτες, η οποία περιλάμβανε 570 ασθενείς με ΣΣκ, μετρίου και μετρίου προς σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας παρατηρήθηκε στο 6,7% και 0,4% αντίστοιχα, ενώ μετρίου βαθμού ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας βρέθηκε στο 2,5% των ασθενών χωρίς να βρεθεί ασθενής με μετρίου προς σοβαρού βαθμού αυτής. Επιπλέον, σοβαρού βαθμού στένωση αορτής (στόμιο αορτικής βαλβίδας <1cm<sup>2</sup>)

παρατηρήθηκε μόνο στο 3,3% των ασθενών αυτών<sup>147</sup>. Αντίθετα, μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού βαλβιδοπαθειών αναφέρεται σε μία άλλη μελέτη από τους Fernández-Codina A. και συνεργάτες, η οποία όμως δεν είχε σχεδιαστεί να εκτιμήσει το βαθμό της βαλβιδικής νόσου (ανεπάρκεια μιτροειδούς 67%, ανεπάρκεια αορτής 30%)<sup>107</sup>. Η πιο κοινή διαταραχή που περιγράφεται στην βιβλιογραφία είναι η δίκην κομβίων πάχυνση των βαλβίδων<sup>148</sup> (εικόνα 6).



**Εικόνα 6:** Απεικονίζεται η δίκην κομβίων πάχυνση στην οπίσθια γλωχίνα της μιτροειδούς.

Όπως και στο γενικό πληθυσμό, η αντιμετώπιση των βαλβιδοπαθειών στους ασθενείς με ΣΣκ εξαρτάται από το τύπο και τη σοβαρότητα της βαλβιδικής νόσου. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να εμφανίσουν ενδείξεις χειρουργείου. Καμία φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί να βελτιώνει την κλινική έκβαση σε ασθενείς με χρόνια βαλβιδική νόσο, όμως μερικά φάρμακα μπορούν χρησιμοποιηθούν σε οξείες περιπτώσεις ή ως γέφυρα μέχρι το χειρουργείο<sup>149</sup>. Σύμφωνα με δύο προσφάτως δημοσιευμένα περιστατικά ασθενών με ΣΣκ και σοβαρή αορτική στένωση, η χειρουργική αντικατάσταση είναι τεκμηριωμένη αλλά θα πρέπει να προτιμάται η όσο το δυνατόν περιορισμένη στερνοτομή εξαιτίας της καθυστερημένης επούλωσης αλλά και των αυξημένων επιπλοκών του δέρματος που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή τόσο κατά την διασωλήνωση λόγω των αυξημένων αιμορραγικών επιπλοκών όσο και κατά την εισαγωγή στην υποθερμία κατά τη διάρκεια της επέμβασης διότι επιτείνεται το φαινόμενο Raynaud<sup>150,151</sup>. Τέλος, μία μελέτη σειράς περιστατικών, 6 στο σύνολο, με σοβαρή αορτική στένωση, περιγράφει την επιτυχή αντιμετώπιση τους με διακαθετηριακή τοποθέτηση βαλβίδων, συστήνοντας ότι όπου ενδείκνυται, η μέθοδος αυτή είναι μια εφικτή εναλλακτική επιλογή αντιμετώπισης<sup>152</sup>.

## 2.7 Προσβολή του μυοκαρδίου

### 2.7.1 Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Διάφορες μελέτες με τη χρήση ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας αλλά και με την ηχοκαρδιογραφία έχουν δείξει μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε μικρό ποσοστό ασθενών με ΣΣκ, παρόλο που τμηματικές διαταραχές και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από φόρτιση είναι πιο συχνές<sup>153,154,155</sup>. Βέβαια, νεότερες μέθοδοι της ηχοκαρδιογραφίας ή της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς, που είναι πιο ευαίσθητες στην ανίχνευση πρώιμων διαταραχών, κατέδειξαν τα τελευταία χρόνια, ποσοστά υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας παρόμοια με τα ιστολογικά ευρήματα των προγενέστερων νεκροτομικών μελετών, οι οποίες έκαναν λόγο για έως 80% προσβολή του μυοκαρδίου<sup>156</sup>. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στους διάφορους μηχανισμούς που περιεγράφηκαν στο κεφάλαιο 2.3, ενώ σπανίως μπορεί να προκληθεί οξεία μυοκαρδίτιδα ή χρόνια ενεργός μυοκαρδίτιδα λόγω φλεγμονής.

Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ως πρώιμη συνέπεια της ίνωσης του μυοκαρδίου, είναι πιο συχνή στη ΣΣκ, αλλά ο επιπολασμός της ποικίλει ανάλογα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της<sup>154,155</sup>. Παρόλο που υπάρχει ακόμη διχογνωμία για το αν η διαστολική δυσλειτουργία είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής εξαιτίας άλλων καρδιακών ανωμαλιών<sup>157</sup>, η παρουσία της σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση<sup>154</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη με 300 ασθενείς με ΣΣκ, διαστολική δυσλειτουργία αναγνωρίστηκε στο 44% αυτών και σχετίστηκε με μεγαλύτερη ηλικία, συστηματική αρτηριακή υπέρταση και αναπνευστικές επιπλοκές ενώ αναφέρθηκαν και περισσότεροι θάνατοι στους ασθενείς αυτούς<sup>158</sup>. Αντίθετα, συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης <50% με το ηχοκαρδιογράφημα ή το σπινθηρογράφημα) έχει αναφερθεί περίπου στο 5% των ασθενών με ΣΣκ, παρόλο που ευρήματα ίνωσης ανευρίσκονται έως στο 80% του μυοκαρδιακού ιστού σε νεκροτομικές μελέτες<sup>156</sup>.

Παρά τον αυξημένο επιπολασμό και την υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα που έχει η προσβολή του μυοκαρδίου στη ΣΣκ, πολύ λίγες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αντιμετώπιση και κατευθυντήριες τεκμηριωμένες οδηγίες δεν υπάρχουν. Αρκετές παλαιότερες μελέτες με σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου με θάλλιο<sup>159</sup> αλλά και νεότερες με μαγνητική τομογραφία καρδιάς<sup>160</sup> και ηχοκαρδιογράφημα<sup>161</sup> έχουν δείξει την υποσχόμενη δράση των ανταγωνιστών ασβεστίου, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη<sup>162</sup> αλλά και της καπτοπρίλης<sup>163</sup> τόσο στην βελτίωση των υποκλινικών ελλειμάτων αιμάτωσης, όσο και στην βελτίωση του κλάσματος εξώθησης και των τμηματικών διαταραχών της αριστερής κοιλίας. Ο σημαντικός ρόλος των αγγειοδιασταλτικών στη θεραπεία και την ενδεχόμενη πρόληψη της προόδου της μικροαγγειακής βλάβης στη ΣΣκ επιβεβαιώθηκε σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη (7073 ασθενείς) στην οποία φαίνεται οι ανταγωνιστές ασβεστίου να έχουν προστατευτική δράση στη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας<sup>164</sup>. Βέβαια προσοχή χρειάζεται στην χρήση των αγγειοδιασταλτικών αυτών φαρμάκων



σε περιπτώσεις πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με αρνητική την δοκιμασία αγγειοδραστικότητας, καθώς μπορούν να επιδεινώσουν την κλινική εικόνα. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν μυοκαρδίτιδα, η έγκαιρη έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, όπως η κυκλοφωσφαμίδη και τα κορτικοστεροειδή, θεωρείται ότι σταματούν ή καθυστερούν την πρόοδο της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας<sup>165</sup>. Είναι πιθανόν χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών να βελτιώνουν υποκλινικές διαταραχές της αριστερής κοιλίας αλλά αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, λαμβάνοντας βέβαια και το κίνδυνο που ενέχουν στην πρόκληση νεφρικής κρίσης. Επίσης, βελτίωση περίπτωσης μυοκαρδίτιδας σε ΣΣκ έχει περιγραφεί και μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων<sup>166</sup>. Τέλος, σε περιπτώσεις συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας με ελαττωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, εφαρμόζεται η ενδεδειγμένη φαρμακευτική αλλά και μηχανική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

### 2.7.2 Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας

Η δεξιά κοιλία, με αναγνωρισμένη πλέον την σημασία της στην θνησιμότητα πολλών καρδιακών παθήσεων<sup>167,168</sup>, μπορεί να δυσλειτουργεί είτε πρωτοπαθώς από άμεση προσβολή της από τη νόσο είτε δευτεροπαθώς λόγω πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, διάμεσης πνευμονοπάθειας ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (συστολική/διαστολική δυσλειτουργία, βαλβιδοπάθειες μιτροειδούς και αορτής)<sup>169</sup>. Αρκετές μελέτες σε ασθενείς με ΣΣκ έχουν δείξει συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ανεξάρτητα από δευτεροπαθείς παθήσεις, υποδηλώνοντας άμεση προσβολή της, με πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς παρόμοιους με αυτούς της προσβολής της αριστερής κοιλίας<sup>170-173</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη η διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ήταν περισσότερο επικρατέστερη από την συστολική και πολλοί παράγοντες όπως η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η πνευμονική υπέρταση αλλά και η πνευμονοπάθεια συνέβαλαν σε αυτό<sup>171</sup>. Επίσης, άλλες μελέτες έχουν δείξει μειωμένο κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας και διάταση αυτής ενισχύοντας την υπόθεση της πρωτοπαθούς προσβολής της, αν και ορισμένοι ερευνητές αμφισβητούν αυτήν την υπόθεση και υποστηρίζουν ότι πρόκειται για δυσλειτουργία που οφείλεται σε λανθάνουσα πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η οποία πιθανότατα θα μπορούσε να αποκαλυφθεί με ηχοκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης<sup>174</sup>.

Όσο αφορά στη θεραπεία, αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις εμφανούς δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας ή σε περιπτώσεις πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σύμφωνα πάντα βέβαια με τις κατευθυντήριες οδηγίες δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή διότι λανθασμένες επιλογές μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω επιδείνωση της όλης κατάστασης.

## 2.8 Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Η πνευμονική υπέρταση περιλαμβάνει ένα σύνολο παθήσεων οι οποίες χαρακτηρίζονται από προοδευτική αύξηση των πνευμονικών αγγειακών πιέσεων και αντιστάσεων. Διακρίνεται σε προ-τριχοειδική που είναι πρωτίστως μία πάθηση των πνευμονικού αγγειακού δικτύου με διάμετρο <500μm και μετα-τριχοειδική, η οποία αποτελεί και την κυριότερη αιτία. Οι αυξημένες πιέσεις και αντιστάσεις στο πνευμονικό δίκτυο οδηγεί σε υπερφόρτωση πίεσης της δεξιάς κοιλίας, εν συνεχεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια με επακόλουθη παρεμπόδιση της λειτουργία της αριστερής κοιλίας και τελικά στο θάνατο. Στο παρελθόν, πριν τις σύγχρονες μεθόδους θεραπείες η μέση επιβίωση έφτανε μόνο τα 2,8 έτη<sup>175</sup>.

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) ορίζεται όταν υπάρχει αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας  $\geq 25$  mmHg με συνοδό αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων  $> 3$  Woods και πίεση ενσφήνωσης των τριχοειδών  $\leq 15$  mmHg (πίνακας 7). Είναι μία σπάνια νόσος με εκτιμώμενο επιπολασμό (συχνότητα) περί τα 30-50 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Η ΠΑΥ περιλαμβάνει διάφορες μορφές, διαφορετικής αιτιολογίας αλλά με ίδια κλινική συμπτωματολογία, ιστοπαθολογία και σε μερικές περιπτώσεις με όμοια ανταπόκριση στη θεραπεία. Η Ιδιοπαθής ευθύνεται για το 40% περίπου των περιπτώσεων ενώ η συστηματική σκλήρυνση αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία αλλά και παράγοντα κίνδυνου της ΠΑΥ που παρατηρείται στις νόσους του συνδετικού ιστού<sup>175,176</sup>.

**Πίνακας 7: Αιμοδυναμική ταξινόμηση ΠΥ**

Ορισμός	Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά	Κλινικές κατηγορίες
Πνευμονική υπέρταση (ΠΥ)	ΜΑΠ $\geq 25$ mmHg	Όλες
Προ-τριχοειδική ΠΥ	ΜΑΠ $\geq 25$ mmHg ΠΕΤ $\leq 15$ mmHg	1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση 3. ΠΥ εξαιτίας παθήσεων του πνεύμονα 4. Χρόνια θρομβοεμβολική νόσος 5. ΠΥ με ακαθόριστο και/ή πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς
Μετά-τριχοειδική ΠΥ  Αμιγής  Μικτή	ΜΑΠ $\geq 25$ mmHg ΠΕΤ $\geq 15$ mmHg  ΔΚΠ $< 7$ mmHg και/ή ΠΑΑ $\leq 3$ Woods  ΔΚΠ $\geq 7$ mmHg ΠΑΑ $> 3$ Woods	2. ΠΥ εξαιτίας παθήσεων της αριστερής καρδιακής λειτουργίας 5. ΠΥ με ακαθόριστους και/ή πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς
ΜΑΠ= μέση πίεση πνευμονικής, ΠΑΑ= πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, ΠΕΤ= πίεση ενσφήνωσης τριχοειδών, ΔΚΠ= δια πνευμονική κλίση πίεσης (διαστολική πίεσης πνευμονικής αρτηρίας-ΜΑΠ)		

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η πνευμονική ίνωση και η ΠΑΥ αποτελούν τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στη ΣΣκ<sup>177</sup>. Η εκτιμώμενη 3τής επιβίωσης των ασθενών με ΣΣκ και ΠΑΥ ανέρχεται σε περίπου 50% και είναι μάλιστα χαμηλότερη αυτής της ιδιοπαθούς ΠΑΥ, λόγω κυρίως των συ νοσηροτήτων αλλά και της συνυπάρχουσας δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας<sup>178</sup>. Η συχνότητα της σε μία πρόσφατη μετανάλυση που περιλάμβανε περισσότερους από 3500 ασθενείς με ΣΣκ και η εκτίμηση της ΠΑΥ έγινε με δεξιό καθετηριασμό, υπολογίσθηκε λίγο χαμηλότερα του 10%<sup>179</sup>. Βέβαια, άλλες μελέτες από την Ιταλία<sup>180</sup> αλλά και την Γαλλία<sup>181</sup> έχουν δείξει χαμηλότερα ποσοστά συχνότητας, υποδηλώνοντας μια πιθανή διαφορετική τάση μεταξύ των χωρών της Μεσογείου σε σύγκριση με τις αγγλοσαξονικές χώρες αλλά και την προσοχή που πρέπει να δίδεται στον ορισμό

και στην μέθοδο αξιολόγησης της ΠΑΥ. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η επίδραση των ανταγωνιστών της φωσφοδιεστεράσης-5-φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της ΠΑΥ, που χρησιμοποιούνται πλέον και στην αμιγώς θεραπεία των ελκών, στην αλλαγή της επιδημιολογικής εικόνας της ΠΑΥ στη ΣΣκ. Σε μία πρόσφατη μελέτη καταδείχθηκε ότι τα φάρμακα αυτά όχι μόνο μειώνουν την σοβαρότητα της εικόνας της ΠΑΥ αλλά μειώνουν και την συχνότητα εμφάνισης της<sup>182</sup>.

Η ΠΑΥ αν και θεωρούνταν ότι εμφανίζεται σε μεταγενέστερα χρόνια στην πορεία της νόσου της ΣΣκ, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε χρονικό σημείο, με τις μισές περιπτώσεις να εμφανίζονται στη πενταετία από την πρώτη εκδήλωση συμπτωμάτων της νόσου, πλην του Raynaud φαινομένου<sup>183,184</sup>. Επίσης, ασθενείς με περιορισμένο τύπο ΣΣκ θεωρούνται ότι είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΠΑΥ, σε σχέση με τον διάχυτο τύπο, όμως αυτό απόρρεε από μελέτες που δεν στηρίχτηκαν στο δεξιό καθετηριασμό και έτσι δεν μπορούσε να αποκλείσει την ΠΥ που οφείλεται σε παθήσεις της αριστερής κοιλίας<sup>185</sup>. Δεδομένου ότι ο διάχυτος τύπος αποτελούσε το 25% του συνόλου των υπό μελέτη πληθυσμών, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν μπορούν να καταδείξουν ότι η ΠΑΥ είναι ειδική αγγειακή επιπλοκή του περιορισμένου τύπου της ΣΣκ<sup>183,185</sup>.

Η ΠΑΥ στη ΣΣκ θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε παθήσεις της αριστερής κοιλίας καθώς και σε παθήσεις των πνευμόνων, δύο κατηγορίες που αντιπροσωπεύουν έως και τις μισές περιπτώσεις ΠΥ που παρατηρούνται στη ΣΣκ<sup>186</sup> (πίνακας 8). Επίσης θα πρέπει να αποκλεισθεί από σπάνιες περιπτώσεις φλεβοαποφρακτικής ΠΥ που έχουν περιγραφεί<sup>187</sup>. Για το λόγο αυτό εξέταση εκλογής για την διάγνωση της ΠΑΥ είναι ο δεξιός καθετηριασμός, ο οποίος πρέπει να γίνεται σε κέντρα αναφοράς και να περιλαμβάνει τον υπολογισμό των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων καθώς και της διαπνευμονικής κλίσης πίεσης<sup>175</sup>, ενώ η ηχοκαρδιογραφία, η αξονική τομογραφία θώρακα και οι αναπνευστικές δοκιμασίες μπορούν να προσφέρουν επιπρόσθετα στοιχεία που να βοηθήσουν στην διάκριση<sup>175</sup>.

**Πίνακας 8:** Μορφές ΠΥ που απαντώνται στη ΣΣκ

Μορφή ΠΥ	Χαρακτηριστικά	Βοηθητικά στοιχεία διάκρισης
ΠΥ παθήσεων αριστερής κοιλίας	ΜΑΠ $\geq 25$ mmHg ΠΕΤ $\geq 15$ mmHg	Παθολογικά ευρήματα στην ηχωκαρδιογραφία (μειωμένο ΚΕ, διαστολική δυσλειτουργία και/ή εμφανώς αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, παθήσεις μιτροειδούς, διάταση αριστερού κόλπου, κολπική μαρμαρυγή)
ΠΥ παθήσεων πνευμόνων	ΜΑΠ $\geq 25$ mmHg ΠΑΑ $\leq 3$ Woods (στην πλειοψηφία)	FVC και/ή TLC $< 60\%$ της προβλεπόμενης τιμής και ΜΑΠ $< 35$ mmHg τότε πιθανή αιτιολογία η πνευμονική ίνωση
ΠΑΥ	ΜΑΠ $\geq 25$ mmHg ΠΕΤ $\leq 15$ mmHg ΠΑΑ $> 3$ Woods	Ηχωκαρδιογράφημα, αξονική τομογραφία θώρακα αναπνευστικές δοκιμασίες (FVC, TLC $> 70\%$ ) εντός φυσιολογικών ορίων  DLCO $> 80\%$ αποκλείει την ΠΑΥ
Πνευμονική φλεβοαποφρακτική υπέρταση	ΜΑΠ $\geq 25$ mmHg ΠΕΤ $\leq 15$ mmHg ΠΑΑ $> 3$ Woods	Ιδιαίτερα απεικονιστικά χαρακτηριστικά στην αξονική τομογραφία θώρακα  Επιδείνωση της κλινικής εικόνας με την θεραπεία εκλογής για την ΠΑΥ
ΜΑΠ= μέση πίεση πνευμονικής, ΠΑΑ= πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, ΠΕΤ= πίεση ενσφύνησης τριχοειδών, FVC= forced vital capacity, TLC= total lung capacity, DLCO= diffusing capacity of carbon monoxide)		

Λόγω της σχετικά αυξημένης συχνότητας της ΠΑΥ στη ΣΣκ, της δυσμενούς της πρόγνωσης και δεδομένου του επεμβατικού χαρακτήρα του δεξιού καθετηριασμού, η ηχωκαρδιογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής για να εκτιμήσει την πιθανότητα ύπαρξης ΠΑΥ. Διάφορα πρωτόκολλα αξιολόγησης έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς στηριζόμενα κυρίως στην μέγιστη ταχύτητα που λαμβάνεται από την ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Το 2013 η μελέτη Detect, μέσα από ένα αλγόριθμο 2 βημάτων, προσπάθησε να ελαχιστοποιήσει τα περιστατικά που δεν διαγιγνώσκονται με ΠΑΥ μέσω της ηχωκαρδιογραφίας αυξάνοντας όμως τον αριθμό

των δεξιών καθετηριασμών<sup>188</sup>. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για την περαιτέρω αξιολόγηση του αλγορίθμου αυτού στην κλινική πράξη. Το 2015 οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την ΠΑΥ προτείνουν έναν σύστημα αξιολόγησης της ΠΑΥ βασισμένο αρχικά στη πιθανότητα ύπαρξης ΠΑΥ μέσα από παράγοντες κινδύνου και συνοδούς καταστάσεις και εν συνέχεια σε ηχοκαρδιογραφικά δεδομένα, εφαρμόζοντας για πρώτη φορά δευτερεύοντα ηχοκαρδιογραφικά σημεία ενισχυτικά της ύπαρξης ΠΑΥ<sup>175</sup> (πίνακας 9,10 και 11).

**Πίνακας 9:** Ηχοκαρδιογραφική πιθανότητα ύπαρξης ΠΥ σε συμπτωματικούς ασθενείς με υποψία ΠΟΥ (τροποποιημένο από 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

Μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας (m/s)	Παρουσία άλλων ηχοκαρδιογραφικών σημείων*	Ηχοκαρδιογραφική πιθανότητα για ΠΥ
≤2,8 ή μη ανιχνεύσιμη	ΟΧΙ	ΧΑΜΗΛΗ
≤2,8 ή μη ανιχνεύσιμη	ΝΑΙ	ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ
2,9-3,4	ΟΧΙ	
2,9-3,4	ΝΑΙ	ΥΨΗΛΗ
>3,4	Δεν απαιτείται	

\*βασική διάμετρος ΔΚ/ΑΚ>1, επιπέδωση ΜΚΔ, χρόνος επιτάχυνσης της συστολικής ροής στην πνευμονική <105ms ± μεσοσυστολική εντομή, πρωτοδιαστολική ταχύτητα της ανεπάρκειας πνευμονικής >2,2m/s, διάταση κάτω κοίλης φλέβας με <20% μείωση του μεγέθους με τις αναπνευστικές κινήσεις, διάταση δεξιού κόλπου (επιφάνεια >18cm<sup>2</sup>), διάταση πνευμονικής αρτηρίας >25 mm

**Πίνακας 10:** Προτεινόμενη διαγνωστική αντιμετώπιση σύμφωνα με την ηχωκαρδιογραφική πιθανότητα ΠΥ σε ασθενείς με συμπτώματα συμβατά με ΠΥ, με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου για ΠΑΥ ή χρόνια θρομβοεμβολική ΠΟΥ (τροποποιημένο από 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

Ηχωκαρδιογραφική πιθανότητα για ΠΥ	Χωρίς παράγοντες κινδύνου	Σύσταση	Με παράγοντες κινδύνου	Σύσταση
Χαμηλή	Άλλη διάγνωση	IIa C	Ηχωκαρδιογραφική παρακολούθηση	IIa C
Ενδιάμεση	Άλλη διάγνωση, ηχωκαρδιογραφική παρακολούθηση	IIa C	Επιπρόσθετη διερεύνηση συμπεριλαμβανόμενου και του δεξιού καθετηριασμού	IIa B
	Επιπρόσθετη διερεύνηση για ΠΥ	IIb C		
Υψηλή	Επιπρόσθετη διερεύνηση συμπεριλαμβανόμενου και του δεξιού καθετηριασμού	I C	Επιπρόσθετη διερεύνηση συμπεριλαμβανόμενου και του δεξιού καθετηριασμού	I C

**Πίνακας 11:** Συστάσεις για την εκτίμηση της ΠΑΥ στη ΣΣκ (τροποποιημένο από 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

	ΣΥΣΤΑΣΗ
Το ηχωκαρδιογράφημα ηρεμίας συστήνεται ως μέθοδος αξιολόγησης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΣΣκ	I B
Μια συνδυασμένη προσέγγιση (βιοδείκτες, πνευμονικά τεστ, ηχωκαρδιογράφημα) θα πρέπει να πραγματοποιείται για να προβλέψει την πιθανότητα ΠΥ στη ΣΣκ	IIa B
Ασθενείς με ΣΣκ και ΜΑΠ 21-24 θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εξαιτίας του υψηλού κινδύνου για ΠΑΥ	IIa B
Η χρήση του αλγορίθμου "DETECT" μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΣΣκ, διάρκεια νόσου >3 έτη και DLCO < 60%	IIb B
Ετήσια παρακολούθηση με ηχωκαρδιογράφημα, πνευμονικά τεστ και βιοδείκτες μπορεί να επιχειρείτε σε ασθενείς με ΣΣκ	IIb B
Ηχωκαρδιογράφημα άσκησης δεν συστήνεται για να προβλέψει την ΠΥ	III

Η ηχοκαρδιογραφία όμως δεν είναι πάντα καταληκτική στην αξιολόγηση της πιθανότητας για ΠΥ. Σε ένα ποσοστό που μπορεί να ξεπερνά και το 20% δεν είναι δυνατή η ανεύρεση ανεπάρκειας της τριγλωχίννας και κατ' επέκταση εκτίμηση της ταχύτητας της, ενώ πολλές φορές η αυθαίρετη εκτίμηση της πίεσης του δεξιού κόλπου οδηγεί σε διαγνωστικά λάθη<sup>189,190</sup>. Σε κάθε περίπτωση υποψίας, παρόλο που και άλλες απεικονιστικές τεχνικές όπως η μαγνητική ή η αξονική τομογραφία έχουν την δυνατότητα έμμεσης εκτίμησης της ύπαρξης ΠΥ, *ο δεξιός καθετηριασμός είναι μέθοδος εκλογής για την διάγνωση και για την έναρξη και καθοδήγηση της θεραπείας*<sup>175</sup>.

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι ακριβής και θεωρείται και μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση του μεγέθους, της μορφολογίας και της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας, επιτρέποντας μάλιστα και την μη επεμβατική αξιολόγηση της ροής του αίματος όπως τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή, την μάζα της δεξιάς κοιλίας καθώς και την διατασιμότητα της πνευμονικής αρτηρίας. Σε ασθενείς με υποπτευόμενη ΠΥ, η παρουσία καθυστερημένης ενίσχυσης του σήματος μετά από χορήγηση γαδολινίου, η μειωμένη διατασιμότητα της πνευμονικής αρτηρίας και η ανάδρομη ροή έχουν υψηλή προγνωστική αξία για την παρουσία ΠΥ, χωρίς όμως καμία μέτρηση από μόνη της να μπορεί να αποκλείσει την ΠΥ. Επιπλέον είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις που η ηχοκαρδιογραφία είναι μη καταληκτική, ενώ η μαγνητική αγγειογραφία μπορεί να δώσει πληροφορίες για το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο σε περιπτώσεις που η χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού αντενδείκνυται. Τέλος, όπως και η ηχοκαρδιογραφία, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να προσφέρει χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες για την παρακολούθηση ασθενών με ΠΑΥ<sup>191</sup>.

Είναι γνωστό από αρκετές μελέτες ότι η πρόγνωση των ασθενών με ΣΣκ και ΠΑΥ είναι χειρότερη από αυτούς με ιδιοπαθή ΠΑΥ και αυτό αποδίδεται αφενός στις συνοσηρότητες που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣΣκ και αφετέρου στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ΠΑΥ που οδηγούν σε πιο σοβαρές μορφές ΠΑΥ στη ΣΣκ<sup>192,193</sup>. Επίσης πολλοί προγνωστικοί παράγοντες δεν ισχύουν στη ΣΣκ-ΠΑΥ όπως για παράδειγμα η 6-λεπτή δοκιμασία κόπωσης που μπορεί να είναι μειωμένη λόγω μυοπάθειας ή διάμεσης πνευμονοπάθειας<sup>194</sup> και η περικαρδιακή συλλογή που μπορεί να οφείλεται είτε στην ΠΑΥ είτε σε προσβολή του περικαρδίου.

Γενικά υποστηρικτικά μέτρα όπως η χρήση διουρητικών για την αποσυμφόρηση της δεξιάς κοιλίας και η χορήγηση οξυγόνου για διατήρηση κορεσμού αρτηριακού αίματος >90%, θα πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς με ΣΣκ-ΠΑΥ. Αν και ελάχιστες μελέτες υπάρχουν που να συγκρίνουν τις ειδικές θεραπείες απευθείας στους ασθενείς με ΣΣκ, πάρα ταύτα όλες σχεδόν οι πολυκεντρικές μελέτες που μελέτησαν τις ειδικές θεραπείες στην ΠΑΥ έχουν συμπεριλάβει ικανοποιητικό ποσοστό ασθενών με ΣΣκ-ΠΑΥ και παρόλο τα αντικρουόμενα ή μη αναφερόμενα συμπεράσματα για τον πληθυσμό αυτό, η θεραπεία της ΠΑΥ στη ΣΣκ ακολουθεί τις συστάσεις για την ΠΑΥ με γνώμονα την προσεκτικότερη χορήγηση λόγω των συνοδών προβλημάτων στους ασθενείς αυτούς και την κατά ομολογούμενη



χειρότερη πορεία και έκβαση των ασθενών αυτών δίνοντας ίσως την ευκαιρία για πρωιμότερη χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας<sup>175</sup>.

## 2.9 Αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Αν και πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την εξελισσόμενη αθηρωμάτωση και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε πολλές ρευματολογικές νόσους, όπως για παράδειγμα την ρευματοειδή αρθρίτιδα και το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, εντούτοις ο κίνδυνος αυτός σε ασθενείς με ΣΣκ παραμένει ακόμα ασαφής, με αντικρουόμενα βιβλιογραφικά δεδομένα<sup>195-199</sup>. Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία παρόλο που επικρατούν περισσότερο στις ρευματολογικές παθήσεις, από μόνοι τους δεν μπορούν να αιτιολογήσουν τον παρατηρούμενο αυξημένο κίνδυνο και πολύπλοκοι και ετερογενείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, όπως η φλεγμονή, οι αγγειοπαθητικές βλάβες, η μικροαγγειακή νόσος, η αυτοανοσία ενοχοποιούνται ολοένα και περισσότερο.

Όπως περιεγράφηκε και στο υποκεφάλαιο της παθοφυσιολογίας της καρδιακής προσβολής στη ΣΣκ, οι βλάβες στην μικροκυκλοφορία των στεφανιαίων αγγείων και η ανάπτυξη ίνωσης του μυοκαρδίου είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας στη ΣΣκ. Μολονότι, αρχικά η μακροαγγειοπάθεια θεωρήθηκε πως έχει μικρότερη εμπλοκή στη ΣΣκ, πρόσφατα στοιχεία και αναφορές υποδηλώνουν ότι βλάβες των μεγάλων αγγείων της στεφανιαίας και εγκεφαλικής κυκλοφορίας μπορεί να είναι μερικώς υπεύθυνες για τα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με την καρδιακή νόσο στους ασθενείς με ΣΣκ<sup>119,200</sup>. Μία μετανάλυση από τους Au και συνεργάτες, επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς με ΣΣκ, έχουν πράγματι υψηλότερο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης, αλλά το πρότυπο φαίνεται να είναι λιγότερο επιθετικό σε σύγκριση με άλλες ρευματικές ασθένειες (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΣΕΛ)<sup>67</sup>. Επίσης επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η μακροαγγειακή νόσος αποτελεί ένα σημαντικό αίτιο θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς και υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν ότι ασθενείς με ΣΣκ έχουν έως και 4 φορές μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό<sup>121,122,201</sup>.

Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση, μέσα από μικρές βέβαια μελέτες, δεν φαίνεται να επικρατούν περισσότερο στους ασθενείς με ΣΣκ και να συνδέονται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ μελέτες για την στεφανιαία, την καρωτιδική και την περιφερική νόσο των μεγάλων αγγείων δείχνουν αντικρουόμενα δεδομένα χωρίς σαφή καταληκτικά συμπεράσματα<sup>119</sup>.

Το 1969, πραγματοποιήθηκε η πρώτη μελέτη αυτοψίας των στεφανιαίων αγγείων, σε 58 ασθενείς με ΣΣκ και 58 μάρτυρες και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση των αθηροσκληρωτικών βλαβών στις μικρές στεφανιαίες αρτηρίες και αρτηριόλια, χωρίς όμως διαφορές στις μεσαίου μεγέθους στεφανιαίες αρτηρίες<sup>202</sup>. Επίσης, μια μεταγενέστερη μελέτη, η οποία διερεύνησε την μακροαγγειακή νόσο σε

γυναίκες με περιορισμένη ΣΣκ, έδειξε υψηλότερο σχετικό κίνδυνο για περιφερική αγγειοπάθεια, χωρίς όμως διαφορά στον επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τους μάρτυρες<sup>203</sup>. Αντίθετα, μια μικρή μελέτη μελετώντας το ασβέστιο των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με ΣΣκ, έδειξε ότι ο επιπολασμός της υποκλινικής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης είναι μεγαλύτερος στη ΣΣκ<sup>204</sup>, και επιπρόσθετα σε μια μελέτη με χρήση στεφανιογραφικών δεδομένων, βρέθηκαν αθηρωσκληρωτικές βλάβες σε αυξημένο ποσοστό ασθενών με ΣΣκ<sup>205</sup>. Δεδομένου λοιπόν των αντικρουόμενων αυτών στοιχείων, δεν υπάρχει ασφαλή κατάληξη για την εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου στη ΣΣκ.

Αναφορικά με την καρωτιδική νόσο, αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την αθηροσκλήρωση μελετώντας το αυξημένο πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων με την υπερηχογραφία, το οποίο βρέθηκε σημαντικά αυξημένο και φάνηκε να σχετιζόταν με διαφορετικές παραμέτρους όπως, ηλικία, λιπιδαιμικό προφίλ, αυτοαντισώματα αντιτοποϊσομεράσης ή ακόμα και γενετικά χαρακτηριστικά<sup>206–209</sup>. Αντιθέτως, άλλες μελέτες απέτυχαν να επιδείξουν διαφορές στις τιμές του πάχους μεταξύ των ασθενών με ΣΣκ<sup>210–212</sup>. Όσο αφορά την αθηρωματική πλάκα στις καρωτίδες, μελέτη από το Ho και τους συνεργάτες, έδειξε ότι το 64% του συνόλου των 52 ασθενών με ΣΣκ είχε καρωτιδική αρτηριακή νόσο σε σύγκριση με μόνο το 35% των μαρτύρων, χωρίς να αναφερθούν διαφορές στους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>213</sup>. Τέλος, ενδιαφέρον έχει μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, στην οποία διαπιστώθηκε ότι η υποκλινική αθηροσκλήρωση, εκτιμώμενη με την υπερηχογραφία των καρωτιδικών αρτηριών, κυριάρχησε εξίσου στους υπό μελέτη πληθυσμούς της ΣΣκ, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας καθώς και στα ηλικιωμένα άτομα χωρίς ρευματική νόσο, υποστηρίζοντας με αυτόν το τρόπο ότι η αθηροσκλήρωση, παρά τα αντικρουόμενα δεδομένα, θα πρέπει να διερευνάται με προσοχή στη ΣΣκ<sup>214</sup>.

Διάφορες τεχνικές και μέθοδοι, όπως ο κνημιοβραχιόνιος δείκτης, η ταχύτητα και η ανάλυση του σφυγμικού κύματος έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της περιφερικής αγγειοπάθειας σε ασθενείς με ΣΣκ χωρίς όμως καταληκτικά συμπεράσματα λόγω και εδώ αντικρουόμενων δεδομένων<sup>215–218</sup>. Μάλιστα, μία προσφάτως μελέτη που εκτίμησε την αιμοδυναμική των περιφερικών αγγείων μελετώντας τις κεντρικές αορτικές πιέσεις και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος έδειξε ότι ασθενείς με ΣΣκ έχουν ένα δυσμενές κεντρικό αιμοδυναμικό προφίλ, χαρακτηριζόμενο από αυξημένο τον αορτικό δείκτη επαύξησης και μειωμένη την αορτοβραχιόνια διαφορά πίεσης ενίσχυσης χωρίς διαφορά στις ταχύτητες του σφυγμικού κύματος, στοιχεία δηλωτικά ότι σε ασθενείς με ΣΣκ οι βλάβες στα μικρά αγγεία προηγούνται αυτών των μεγάλων<sup>219</sup>.

## **2.10 Καρδιακές επιπλοκές θεραπείας ΣΣκ**

Αν και υπάρχουν λίγα δεδομένα, φαίνεται ότι η σύγχρονη ανοσοκατασταλτική θεραπεία στη ΣΣκ έχει καρδιοτοξική επίδραση. Η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να προκαλέσει οξεία καρδιοτοξικότητα<sup>220</sup> κυρίως μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων,

όπως αυτές που χρησιμοποιούνται στα περισσότερα σκευάσματα προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων<sup>221-223</sup>. Στην πιο σοβαρή της μορφή η καρδιοτοξικότητα από κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να εκδηλωθεί ως αιμορραγική νεκρωτική περιμυοκαρδίτιδα, η οποία έχει αυξημένο κίνδυνο για θάνατο<sup>224</sup>. Οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με ΣΣκ και αυτοί με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής ή δεξιάς κοιλίας εμφανίζουν και το μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας. Η νατριούχος μυκοφενολάτη φαίνεται να είναι μια ασφαλής επιλογή στη θεραπεία της ΣΣκ ενώ η μεθοτρεξάτη σχετίζεται σπάνια με δυνητικά θανατηφόρες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, αποτέλεσμα ανεξάρτητο από την δόσολογία του φαρμάκου και πιθανώς οφείλεται σε μια ιδιοσυγκρασιακή προδιάθεση των ασθενών σε αρρυθμία. Αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις περικαρδίτιδας και περικαρδιακής συλλογής από μεθοτρεξάτη, καμία από αυτές τις παρενέργειες δεν έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΣΣκ. Επίσης, για τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, φάρμακα που χρησιμοποιούνται σχεδόν καθολικά στη ΣΣκ, υπάρχουν δεδομένα, αν και αντικρουόμενα, για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών ανεπιθύμητων παρενεργειών. Μεταξύ των αγγειοδραστικών φαρμάκων που χορηγούνται συνήθως για την αγγειοπάθεια στη ΣΣκ, η μποσεντάνη, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αίσθημα παλμών, υπόταση και κατακράτηση υγρών και απαιτεί προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με ταυτόχρονη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Παρομοίως, η ιλοπροστόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο, πρόσφατα καρδιαγγειακά ή εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια ή σοβαρές αρρυθμίες καθώς μπορεί να επιδείνωση αυτές τις παθήσεις. Τέλος, η θεραπεία με imatinib mesylate, αν και σε πειραματικό στάδιο για τη θεραπεία της ΣΣκ, έχει αναφερθεί να προκαλεί καρδιοτοξικότητα ως χημειοθεραπευτικό σε ογκολογικούς ασθενείς<sup>225,226</sup>.

## Κεφάλαιο 3: Απεικονιστικές τεχνικές εκτίμησης της προσβολής της καρδιάς στη ΣΣκ

### 3.1 Συμβατική ηχοκαρδιογραφία

Η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία θεωρείται η πρώτη γραμμής απεικονιστική μέθοδος για όλες σχεδόν τις παθήσεις της καρδιάς διότι είναι απλή και εύκολη στην εφαρμογή της, ευρέως διαδεδομένη και ασφαλής. Η απεικόνιση όμως με το δισδιάστατο ηχοκαρδιογράφημα εξαρτάται από το ακουστικό παράθυρο και τον χειριστή ενώ αδυνατεί να απεικονίσει ταυτόχρονα ορισμένα μέρη της καρδιάς όπως για παράδειγμα την δεξιά κοιλία. Η ποιότητα της απεικόνισης έχει βελτιωθεί σημαντικά τόσο με του νεότερους ηχοβολείς, που διαθέτουν ισχυρότερους κρυστάλλους, παρέχοντας καλύτερη χωρική διακριτική ικανότητα και βελτιωμένο λόγο σήματος/θορύβου, όσο και με την χρήση των αρμονικών συχνοτήτων, με αποτέλεσμα ελάττωση του αριθμού των ανεπαρκών εξετάσεων στο 5-10%<sup>227</sup>. Επιπρόσθετα, η χρήση παραγόντων ηχοαντίθεσης οι οποίοι διασχίζουν τα πνευμονικά τριχοειδή χωρίς να καταστραφούν, εισέρχονται στην αριστερή κοιλία και επιτρέπουν την καλύτερη οριοθέτηση του ενδοκαρδίου (opacification) αλλά και την εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (perfusion).

Η δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία ηρεμίας με ή χωρίς τη χρήση παραγόντων ηχοαντίθεσης αποτελεί το πλέον αναπόσπαστο εργαλείο στην καθ' ήμερα κλινική πράξη για την εκτίμηση, την διάγνωση, την διαφορική διάγνωση αλλά και την αντιμετώπιση όλου σχεδόν του φάσματος των καρδιακών παθήσεων. Επιτρέπει την εκτίμηση του μεγέθους αλλά και της λειτουργικότητας της αριστερής και δεξιάς κοιλίας (αν και έχει κάποια μειονεκτήματα), την εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας και των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αναίμακτα, την εκτίμηση του μεγέθους των κόλπων. Επιπροσθέτως επιτρέπει την μορφολογική εκτίμηση των βαλβίδων αλλά και την ποσοτικοποίηση των διαφόρων βαλβιδικών νόσων, εκτιμά τις πιέσεις της δεξιάς κοιλίας και κατ' επέκταση της πνευμονικής αρτηρίας, αποτελώντας τη μέθοδο εκλογής για το screening ασθενών με υποψία πνευμονικής υπέρτασης και τέλος συμβάλει στην διάγνωση περικαρδιακών νόσων, τον όγκων της καρδιάς αλλά και τον συγγενών καρδιοπαθειών. Μάλιστα για την ομοιογενή χρήση της μεθόδου, συστάσεις αλλά και κατευθυντήριες οδηγίες έχουν εκδοθεί τόσο για τα τεχνικά χαρακτηριστικά των διαφόρων μεθόδων της ανάλογα με την πάθηση που εφαρμόζονται όσο και την ορθή χρήση τους<sup>228</sup>. Βέβαια λόγω του δισδιάστατου χαρακτήρα της μεθόδου για την εκτίμηση ενός τρισδιάστατου οργάνου, υπάρχουν πολλά και ορισμένες φορές βασικά μειονεκτήματα, τα οποία η πρόοδος της τεχνολογίας προσπάθησε να ξεπεράσει δίνοντας την δυνατότητα εκτίμησης της καρδιάς σε 3 διαστάσεις (τρειςδιάστατη ηχοκαρδιογραφία)<sup>229</sup> αλλά και πολλαπλούς άξονες (παραμετροί παραμόρφωσης)<sup>230</sup>, οι οποίες αποτελούν τις νεότερες τεχνικές και ορισμένες από τις οποίες θα περιγράψουμε συνοπτικά καθώς χρησιμοποιήθηκαν εκτενώς.

### 3.2 Νεότερες τεχνικές ηχοκαρδιογραφίας - Παράμετροι παραμόρφωσης

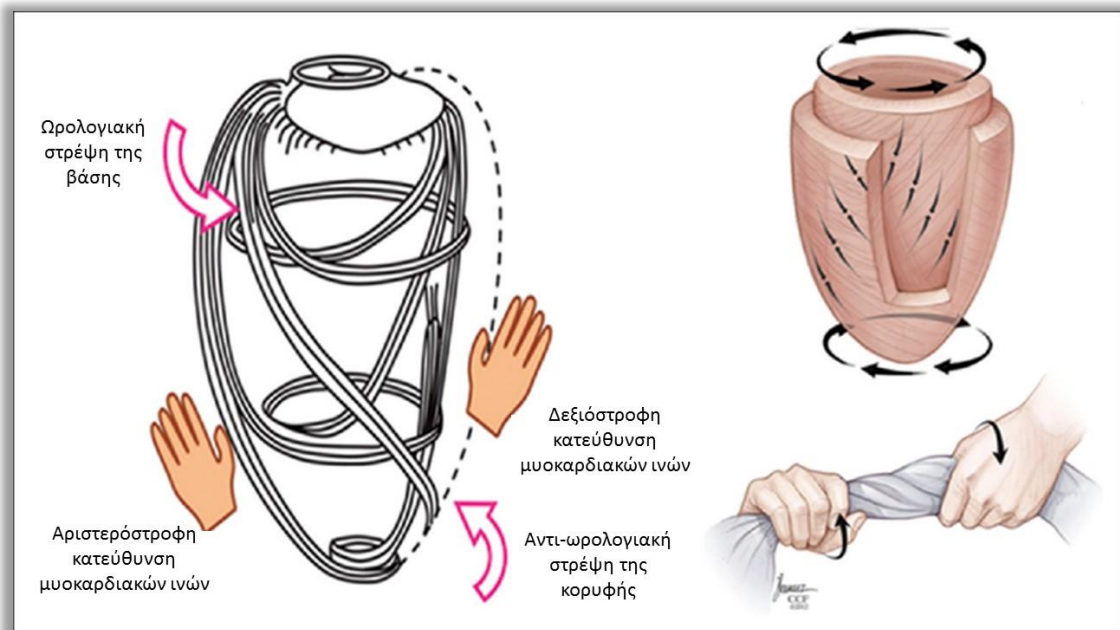
Η αναίμακτη εκτίμηση της συνολικής και περιοχικής λειτουργικότητας των καρδιακών κοιλοτήτων αποτελεί έναν από τους βασικούς σκοπούς της ηχοκαρδιογραφίας. Όμως, οι παραδοσιακοί δείκτες λειτουργικότητας, όπως για παράδειγμα το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, είναι υποκειμενικοί και επηρεάζονται από τις συνθήκες φόρτισης και τα γεωμετρικά μοντέλα των καρδιακών κοιλοτήτων. Αντίθετα, οι παράμετροι παραμόρφωσης του μυοκαρδίου, που αντικατοπτρίζουν τις μηχανικές ιδιότητες του, φαίνεται να εκφράζουν καλύτερα την πραγματική λειτουργική κατάσταση του μυοκαρδίου<sup>231</sup>.

Προτού αναλυθεί και για να γίνει καλύτερα κατανοητή η μηχανική λειτουργία του μυοκαρδίου της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας είναι απαραίτητα ορισμένα στοιχεία που αφορούν την αρχιτεκτονική διάταξη των μυοκαρδιακών ινών στο τοίχωμα τους.

#### 3.2.1 Αρχιτεκτονική του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας

Οι καρδιακές μυϊκές ίνες ανάλογα με το τρόπο διάταξή τους, διακρίνονται σε επιμήκεις, που εντοπίζονται στην υπενδοκαρδιακή και υποεπικαρδιακή στιβάδα και ευθύνονται για την επιμήκη και ελικοειδή κίνηση της καρδιάς και σε κυκλοτερείς, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στο μεσοκάρδιο και επιτελούν την εγκάρσια καρδιακή κίνηση<sup>232-238</sup>. Οι επικαρδιακές ίνες καταλαμβάνουν μικρότερο πάχος, έχουν ελικοειδή κατεύθυνση με ωρολογιακή φορά από τη βάση προς την κορυφή της καρδιάς (προκαλούν κατά τη σύσπασή τους ωρολογιακή κίνηση της βάσης και αντιωρολογιακή κίνηση της κορυφής). Οι ίνες του ενδοκαρδίου σχηματίζουν παχύτερο στρώμα και έχουν ελικοειδή κατεύθυνση αλλά αντιωρολογιακή φορά (προκαλούν κατά την σύσπασή τους αντιωρολογιακή κίνηση της βάσης και ωρολογιακή κίνηση της κορυφής) (εικόνα 7). Έτσι λοιπόν το επικάρδιο προκαλεί αντίθετη στροφική κίνηση της κοιλίας σε σχέση με το ενδοκάρδιο και φαίνεται τελικά να επικρατεί η προκαλούμενη από το επικάρδιο στροφική κίνηση<sup>239</sup>. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ακτίνα συστροφής του επικαρδίου είναι μεγαλύτερη από αυτή του ενδοκαρδίου. Η κορυφή της καρδιάς παραμένει ακίνητη κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και αποτελείται από ένα λεπτό στρώμα ινών που δεν συμμετέχουν στην καρδιακή λειτουργία. Στην κορυφή γίνεται η μετατροπή των επιμηκών επικαρδιακών ινών σε επιμήκεις ίνες του ενδοκαρδίου. Αντίθετα στη βάση γίνεται η συνάντηση όλων των μυοκαρδιακών ινών (επιμηκών και κυκλοτερών) καταλαμβάνοντας πάχος μεγαλύτερο από οποιοδήποτε άλλο μέρος του καρδιακού σχηματισμού. Η χαρακτηριστική αυτή διάταξη των καρδιακών ινών σε συνδυασμό με την αλληλουχία στην παραμόρφωσή τους επιτρέπει τη χαρακτηριστική κίνηση της καρδιάς στο χώρο, κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η κίνηση αυτή συνίσταται στην επιμήκη βράχυνση, στρέψη και εγκάρσια πάχυνση κατά τη συστολή ώστε το αίμα να εξωθείται στην περιφέρεια και στην αντίθετη κίνηση

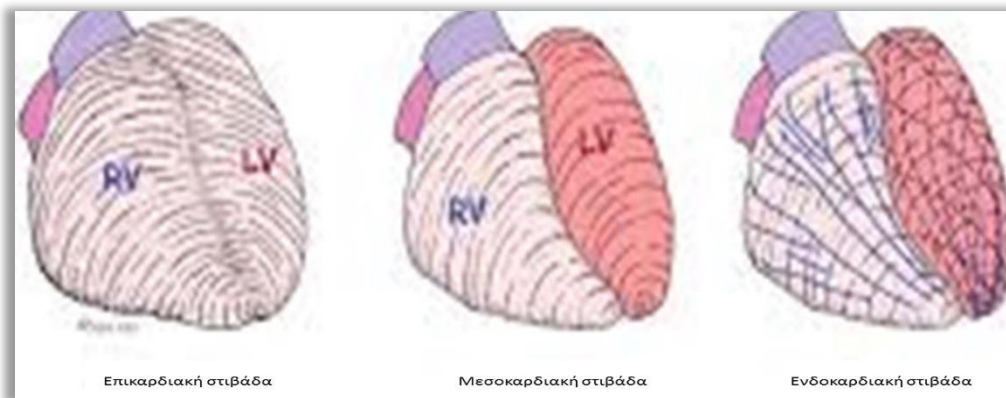
αποσυσπείρωσης, επιμήκους διάταξης και εγκάρσιας λέπτυνσης κατά τη διαστολή ώστε η καρδιά να πληρωθεί με αίμα<sup>240,241</sup>.



**Εικόνα 7:** Η Διάταξη μυοκαρδιακών ινών, η ωρολογιακή και αντιωρολογιακή κίνηση της αριστερής κοιλίας τροποποιημένο από *J Cardiovasc Ultrasound* 2011; 19(1):1-6<sup>239</sup>.

### 3.2.2 Αρχιτεκτονική του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας

Είναι γνωστό ότι οι μυοκαρδιακές ίνες του σώματος της ΔΚ ακολουθούν κυκλωτερή πορεία στο επικαρδιακό τμήμα, αλλά διατάσσονται κατά τον επιμήκη άξονα στο ενδοκάρδιο και βραχύνονται με κατεύθυνση από τη βάση προς την κορυφή<sup>168,232</sup> (εικόνα 8). Η ΔΚ συσπάται συνολικά με περισταλτικό τρόπο και οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι η κατά τον επιμήκη άξονα βράχυνση έχει μεγαλύτερη σημασία για την ΔΚ απ' ό τι για την ΑΚ<sup>242</sup>. Επιπλέον η κορυφή της ΑΚ συσπάται με ωρολογιακή κατεύθυνση κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής συστολής και αντιωρολογιακά κατά τη φάση της εξώθησης. Αντίθετα, την συστολική απόδοση της ΔΚ καθορίζει κυρίως η σύσπαση του ελευθέρου τοιχώματος προς το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (ΜΚΔ), στο οποίο διακρίνονται δύο μορφολογικά και λειτουργικά τμήματα, με δυνητικά διαφορετική αιμάτωση<sup>243</sup>. Σε φυσιολογικές καταστάσεις το ΜΚΔ λειτουργεί ως τμήμα της ΑΚ, όμως σε περιπτώσεις φόρτισης όγκου ή πίεσης συμμετέχει ενεργά στη διατήρηση του όγκου παλμού της ΔΚ. Σε κάθε περίπτωση η συστολική απόδοση της ΔΚ εξαρτάται περισσότερο από τις συνθήκες φόρτισης και λιγότερο από τις ενδογενείς μηχανικές ιδιότητες<sup>244</sup>.



**Εικόνα 8:** Η διάταξη των μυοκαρδιακών ινών της δεξιάς κοιλίας τροποποιημένο από *Eur J Echocardiogr. 2009;10(8):iii3-7.*

### 3.2.3 Παράμετροι παραμόρφωσης

Η αρχιτεκτονική διάταξη των μυοκαρδιακών ινών της αριστερής κοιλίας εξηγεί τη σύνθετη κίνηση που υφίσταται το μυοκάρδιο, η περιγραφή και η μελέτη της οποίας επιχειρείται με τις παραμέτρους παραμόρφωσης<sup>230,245,246</sup>. Η γραμμική κίνηση του μυοκαρδίου μπορεί να αποδοθεί είτε ως μετακίνηση (displacement-d, cm) είτε ως ιστική ταχύτητα (velocity-v, cm/s). Η παραμόρφωση μπορεί να είναι γραμμική, διατμητική και στρωφική. Η γραμμική παραμόρφωση μπορεί να αποδοθεί ως γραμμικό strain (ε%) εκφράζοντας το ποσοστό παραμόρφωσης και strain rate (sec<sup>-1</sup>) εκφράζοντας το ρυθμό παραμόρφωσης. Η διατμητική παραμόρφωση οφείλεται στην διατμητική τάση (shear stress), που αναπτύσσεται μεταξύ των μυοκαρδιακών ελίκων και ευθύνεται για την συστροφή και πτύχωση του ενδοκαρδίου της αριστερής κοιλίας. Η στρωφική παραμόρφωση αποδίδεται ως περιστροφή (rotation-θ<sup>0</sup>) της κορυφής και της βάσης και ως στρέψη (twist-φ<sup>0</sup>), δηλαδή ως συστροφή και αποστρόφη της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολική φάση και την ισοογκωτική χάλαση και την πρώιμη πλήρωση αντίστοιχα<sup>245,247</sup> (πίνακας 12).

**Πίνακας 12:** Ορισμοί παραμέτρων παραμόρφωσης

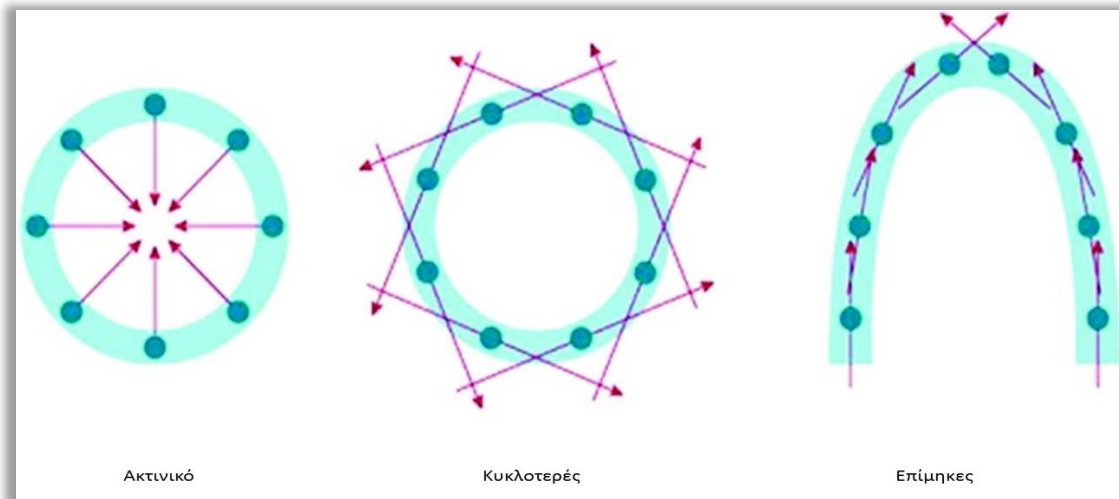
Όρος	Μονάδα μέτρησης	Επεξήγηση
Strain (longitudinal, circumferential, radial), (επιμήκης, κυκλωτερής και ακτινική παραμόρφωση)	cm	Ποσοστό παραμόρφωσης μυοκαρδιακού ιστού κατά το επίμηκες, κυκλωτερές και ακτινικό επίπεδο
Strain rate (ρυθμός παραμόρφωσης)	cm/sec	Ρυθμός παραμόρφωσης
Twisting (συσπείρωση)	μοίρες	Διαφορά της μέσης στροφής της κορυφής και της βάσης στη φάση της συστολής
Torsion (συστροφή)	μοίρες	Η διαφορά της μέσης στροφής της κορυφής και της βάσης στη φάση της συστολής διαιρεμένη (προσαρμοσμένη) με την απόσταση βάσης -κορυφής
Untwisting (αποσυσπείρωση)	μοίρες	Διαφορά της μέσης στροφής της κορυφής και της βάσης στη φάση της διαστολής
Untwisting rate (ρυθμός αποσυσπείρωσης)	Μοίρες/sec	Ρυθμός αποσυσπείρωσης

Από τις παραμέτρους παραμόρφωσης αυτή που έχει μελετηθεί περισσότερο και έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια μεταξύ των εταιρειών για την εναρμόνιση των λογισμικών με σκοπό την συμφωνία των τιμών, είναι η παραμόρφωση, το γνωστό strain, το οποίο έχει πολυάριθμες αναφορές σε όλες σχεδόν τις παθήσεις της καρδιάς και αρχίζει σιγά σιγά να βρίσκει το δρόμο του προς την κλινική εφαρμογή<sup>231,248</sup>.

Το strain αντιπροσωπεύει την απάντηση της μυοκαρδιακής ίνας σε μια εξασκούμενη δύναμη (stress), μετράται ως λόγος, ή ως εκατοστιαία αναλογία και αποδίδει τη σχετική παραμόρφωση της μυοκαρδιακής ίνας. Σύμφωνα με τον ορισμό του Lagrangian, το strain υπολογίζεται από τον τύπο  $Strain = (L_0 - L_1)/L_0$ , όπου  $L_0$  είναι το αρχικό μήκος της μυοκαρδιακής ίνας και  $L_1$  το τελικό. Κατά σύμβαση το συστολικό strain είναι αρνητικό και το διαστολικό θετικό. Το strain rate προκύπτει από το ολοκλήρωμα του strain και μετράτε σε  $sec^{-1}$ . Αποδίδει το ρυθμό παραμόρφωσης του μυοκαρδιακού τμήματος στο χρόνο. Για την πλήρη μελέτη της μυοκαρδιακής κίνησης πρέπει να καταγράφει το strain και το strain rate ταυτόχρονα και στους τρεις άξονες στο χώρο: τον ακτινικό, τον επιμήκη και τον κυκλωτερή (εικόνα 9). Όταν εφαρμόζεται στο μυοκάρδιο, το strain χρησιμοποιείται ως δείκτης μυοκαρδιακής λειτουργίας. Κατά την κορυφαία λήψη, το φυσιολογικό μυοκάρδιο της



αριστερής κοιλίας εμφανίζει αρνητικό strain κατά τη συστολή και θετικό strain κατά τη διαστολή στον επιμήκη άξονα<sup>249</sup>.



**Εικόνα 9:** η κίνηση της αριστερής κοιλίας κατά τον επιμήκη, κυκλοτερή και ακτινικό άξονα στη συστολή και την διαστολή, τροποποιημένο από *Heart. 2010;96(9):716-722*.

### **Διαφορές μεταξύ Lagrangian και Eulerian strain**

#### Lagrangian strain και strain rate

Όταν το μήκος του μυοκαρδίου είναι γνωστό πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την παραμόρφωση, τότε το strain μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$\epsilon(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

όπου  $L(t)$  το μήκος του μυοκαρδίου κατά τη χρονική στιγμή  $t$  και  $L(t_0)$  το αρχικό μήκος του μυοκαρδίου. Έτσι, το strain και strain rate εκφράζονται ως προς το αρχικό μήκος του μυοκαρδίου και αναφέρονται ως Lagrangian strain και strain rate αντίστοιχα. Το strain και strain rate που λαμβάνονται με την τεχνική του δισδιάστατου speckle tracking αποτελούν παραδείγματα Lagrangian strain και strain rate<sup>250</sup>.

#### Eulerian strain και strain rate

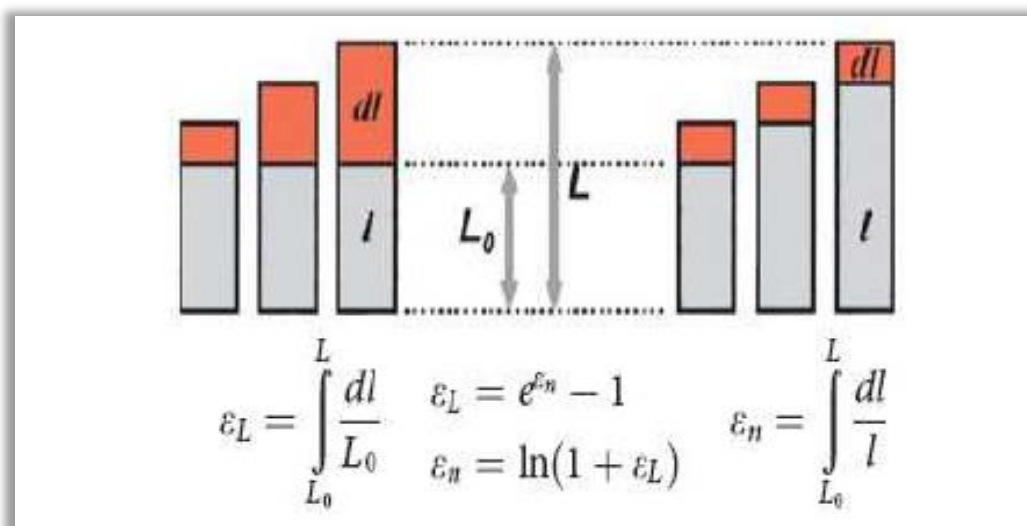
Το Eulerian strain και strain rate είναι επίσης γνωστά ως φυσικό (natural) strain και strain rate αντίστοιχα. Όταν το αρχικό μήκος του μυοκαρδίου δεν είναι γνωστό, η παραμόρφωση μπορεί να εκφραστεί σε σχέση με το μήκος του μυοκαρδίου σε μια προηγούμενη δεδομένη χρονική στιγμή, δηλαδή:

$$d\epsilon_N(t) = \frac{L(t+dt) - L(t)}{L(t)}$$

όπου  $dt$  το απειροελάχιστο χρονικό διάστημα που παρήλθε και  $d\epsilon_N(t)$  το απειροελάχιστο μέγεθος της παραμόρφωσης που συντελέστηκε κατά το χρονικό

αυτό διάστημα. Στην περίπτωση αυτή, το ολικό strain προκύπτει από το άθροισμα όλων αυτών των απειροελάχιστων μικρών strain. Σε αυτό τον ορισμό του στιγμιαίου strain, το μήκος αναφοράς του μυοκαρδίου δεν είναι σταθερό, αλλά αντίθετα ποικίλλει με το χρόνο. Το strain και strain rate που λαμβάνονται με το ιστικό Doppler αποτελούν παραδείγματα Eulerian strain και strain rate αντίστοιχα<sup>251</sup>. Το Lagrangian strain και το Eulerian strain σχετίζονται μέσω μιας μη γραμμικής σχέσης, ούτως ώστε επί μικρών παραμορφώσεων τα δύο είδη strain να είναι σχεδόν ισοδύναμα, ενώ επί μεγάλων παραμορφώσεων η μεταξύ τους διαφορά καθίσταται σημαντική (εικόνα 10). Η λογαριθμική εξίσωση απόδοσής τους είναι η κάτωθι:

**Eulerian (natural) strain (t) = ln [1+ Lagrangian strain (t)],** όπου ln ο φυσικός λογάριθμος.



**Εικόνα 10:** Διαφορές μεταξύ του Lagrangian και Eulerian strain.

Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα παραμέτρων μετρήσεων strain και strain rate, χωρίς ωστόσο να υφίσταται επί του παρόντος κάποια ιδανική ή καθολικά αποδεκτή παράμετρος που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε όλες τις περιπτώσεις<sup>252</sup>. Το μέγιστο strain (peak strain), το μέγιστο συστολικό strain (peak systolic strain) και το strain rate, είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες παράμετροι. Το μέγιστο strain είναι η μέγιστη τιμή strain που μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της εξωθητικής περιόδου της αριστερής κοιλίας (οριζόμενη ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της διάνοιξης και της σύγκλεισης της αορτικής βαλβίδας) ή μετά από αυτή, ενώ το μέγιστο συστολικό strain είναι η μέγιστη τιμή strain που μπορεί να αναπτυχθεί αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της εξωθητικής περιόδου της αριστερής κοιλίας. Το μέγιστο συστολικό strain rate είναι η παράμετρος που προσεγγίζει περισσότερο τη μέτρηση της περιοχικής συστολικής λειτουργίας στην κλινική καρδιολογία. Είναι σχετικά ανεξάρτητο από τον όγκο και λιγότερο ανεξάρτητο από

την πίεση σε σύγκριση με το strain. Σε αντίθεση, το μέγιστο συστολικό strain εξαρτάται από τον όγκο και δεν αντανακλά τη συστολική λειτουργικότητα. Άλλες παράμετροι που έχουν χρησιμοποιηθεί περιλαμβάνουν: το τελοσυστολικό strain (το strain κατά τη χρονική στιγμή της σύγκλεισης της αορτικής βαλβίδας), τη μετασυστολική πάχυνση και το μετασυστολικό δείκτη (ο λόγος της μετασυστολικής αύξησης προς το τελοσυστολικό strain)<sup>245</sup>. Επίσης, μπορεί να προσδιορισθεί ο χρονισμός των γεγονότων κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, όπως το χρονικό διάστημα έως το μέγιστο συστολικό strain (time to peak systolic strain), το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του ασυγχρονισμού της αριστερής κοιλίας, αν και ο χρονισμός των γεγονότων διενεργείται καλύτερα με το ιστικό Doppler.

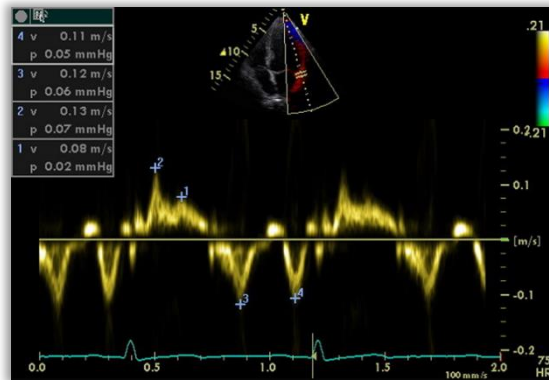
### 3.2.4 Τεχνικές εκτίμησης των παραμέτρων παραμόρφωσης

#### **Ιστική Doppler ηχοκαρδιογραφία (TDI)**

Η τεχνική του ιστικού Doppler δημιουργήθηκε από την ανάγκη εκτίμησης των μυοκαρδιακών ταχυτήτων και της μέτρησης της συνδυασμένης μυοκαρδιακής κίνησης. Η χρήση του Doppler στην καταγραφή της τοιχωματικής μυοκαρδιακής κίνησης ανακοινώθηκε αρχικά πριν από περίπου μισό αιώνα<sup>253</sup>. Η ιστική Doppler ηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιεί τροποποιήσεις της βασικής τεχνολογίας Doppler της αιματικής ροής και υπολογίζει την ταχύτητα από τη διαφορά της συχνότητας των ανακλώμενων υπερηχητικών κυμάτων κατά παρόμοιο τρόπο. Έτσι, η θεμελιώδης μονάδα μέτρησης στην TDI είναι η ταχύτητα που καταγράφεται από το μορφομετατροπέα, με τη διαφορά ότι ο στόχος στην περίπτωση αυτή είναι ο μυοκαρδιακός ιστός και όχι τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Πλεονεκτήματα της TDI είναι ότι οι διαφορές της συχνότητας της ιστικής κίνησης είναι υψηλότερης έντασης (amplitude), περίπου 40 dB υψηλότερες από το αντίστοιχο σήμα Doppler της αιματικής ροής, και η ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδιακού ιστού είναι 10 φορές μικρότερη από αυτή της αιματικής ροής, γι' αυτό και θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα χρησιμοποιούμενα φίλτρα ώστε οι υψηλές ταχύτητες να αποκλείονται<sup>254</sup>. Στην κλινική πράξη εφαρμόζονται δύο είδη ιστικού Doppler, το παλμικό και το έγχρωμο.

Με το παλμικό ιστικό Doppler μετράται η μέγιστη ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδιακού τοιχώματος και οι μετρήσεις μπορούν να διεξαχθούν μόνο on-line<sup>253,254</sup>. Η κυματομορφή που καταγράφεται αποτελείται από μια συστολική φάση, όταν το μυοκάρδιο κινείται προς το μορφομετατροπέα, και από μια διαστολική φάση, όταν το μυοκάρδιο απομακρύνεται από αυτόν. Ειδικότερα, η φάση της συστολής αποτελείται από δύο θετικά κύματα που αντικατοπτρίζουν τη μετακίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου προς την κορυφή, όσον αφορά στην αριστερή κοιλία, και τη μετακίνηση του τριγωνοειδικού δακτυλίου, όταν πρόκειται για τη δεξιά κοιλία. Το πρώτο κύμα αντιστοιχεί στη φάση της ισοογκωτικής συστολής και το δεύτερο κύμα στη φάση της εξώθησης. Η διαστολική φάση αποτελείται από ένα διφασικό κύμα

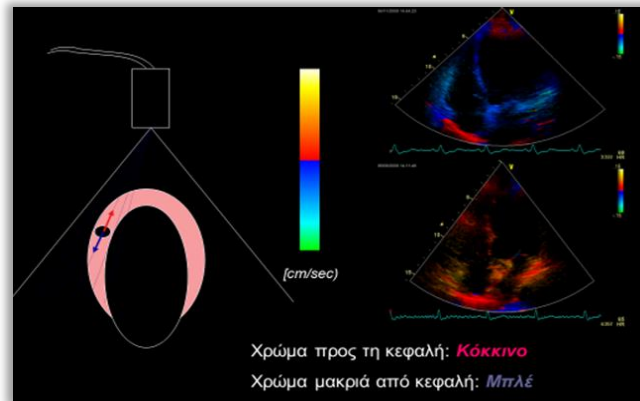
που αντικατοπτρίζει την ισογκωτική χάλαση και από δύο αρνητικά κύματα που καταγράφουν τις διαστολικές ταχύτητες κίνησης κατά τη φάση της διαστολικής πλήρωσης (εικόνα 11)<sup>255</sup>. Με το παλμικό ιστικό Doppler εκτιμάται αξιόπιστα η συστολική και η διαστολική λειτουργία, τόσο η συνολική όσο και η τμηματική, με άριστη ακρίβεια χρόνου <sup>256</sup>. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι η ακρίβεια χώρου είναι ελαττωμένη, η δέσμη των υπερήχων πρέπει να είναι παράλληλη και δεν είναι εφικτός ο διαχωρισμός του ενδοκαρδίου από το επικάρδιο<sup>254</sup>.



**Εικόνα 11:** Καταγραφή με το παλμικό ιστικό Doppler στο πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο απεικονίζοντας τα συστολικά και διαστολικά κύματα.

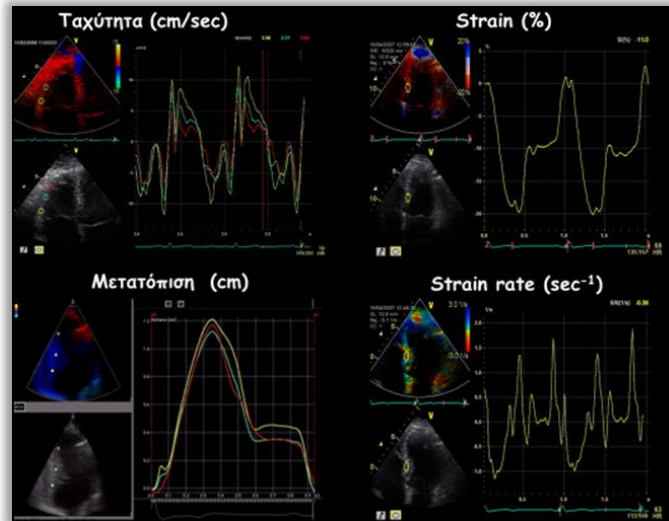
Με το έγχρωμο ιστικό Doppler μετράται η μέση μυοκαρδιακή ταχύτητα με ακρίβεια απεικόνισης του χώρου. Η χρωματική κωδικοποίηση του ιστικού Doppler προσομοιάζει αυτής του Doppler ροής. Η κίνηση του μυοκαρδίου προς το μορφομετατροπέα απεικονίζεται με κόκκινο χρώμα, ενώ η απομάκρυνσή του από το μορφομετατροπέα καταγράφεται με μπλε χρώμα<sup>257-259</sup> (εικόνα 12). Έτσι, στη συστολή η κορυφή απομακρύνεται από το μορφομετατροπέα, οπότε αποδίδεται με μπλε χρώμα. Αντίθετα, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας πλησιάζουν το μορφομετατροπέα κατά τη συστολή και έχουν κόκκινο χρώμα, ενώ στη διαστολή απομακρύνονται αντίστοιχα και αποδίδονται με μπλε χρώμα. Επίσης, η χρωματική κωδικοποίηση των ταχυτήτων διαφέρει ανάλογα με την έντασή τους. Ως εκ τούτου, οι υψηλές ταχύτητες κίνησης κωδικοποιούνται με κίτρινο και πράσινο χρώμα, ενώ οι χαμηλές ταχύτητες κωδικοποιούνται με σκούρα χρώματα. Το έγχρωμο ιστικό Doppler δίνει την δυνατότητα να εκτιμηθούν οι διάφορες παράμετροι (ταχύτητα, μετατόπιση, παραμόρφωση, ρυθμός

παραμόρφωσης) σε πολλαπλά σημεία στο μυοκάρδιο. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η ελλιπής ακρίβεια χρόνου και οι off-line συνήθως μετρήσεις<sup>259</sup>.



**Εικόνα 12:** ιστική έγχρωμη απεικόνιση των μυοκαρδιακών ταχυτήτων

Με την έγχρωμη ιστική Doppler ηχοκαρδιογραφία, το strain rate υπολογίζεται ως η διαφορά των ταχυτήτων (κλίση ταχύτητας) μεταξύ δύο σημείων στο μυοκάρδιο διαιρούμενη με την απόσταση μεταξύ των δύο αυτών σημείων. Ακολουθως, το strain υπολογίζεται από το ολοκλήρωμα του strain rate ως προς το χρόνο. Όπως ήδη αναφέρθηκε, για να απεικονιστεί πλήρως η κίνηση των μυοκαρδιακών τμημάτων είναι απαραίτητη η καταγραφή του strain και strain rate ταυτόχρονα σε τρεις άξονες: τον επιμήκη, τον ακτινικό και τον κυκλοτερή. Ο ακτινικός άξονας είναι κάθετος στο επικάρδιο, ο επιμήκης άξονας είναι εφαπτόμενος στο επικάρδιο και κάθετος στον ακτινικό άξονα και ο κυκλοτερής άξονας είναι κάθετος και στον επιμήκη και στον ακτινικό άξονα. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης του strain ταυτόχρονα και στους τρεις άξονες. Η μέτρηση γίνεται σε κάθε άξονα ξεχωριστά. Αναλυτικότερα, από τις κορυφαίες προβολές των τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων, είναι δυνατή η μέτρηση του επιμήκους strain σε όλα τα μυοκαρδιακά τμήματα και η κορυφαία αυτή λήψη χρησιμοποιείται περισσότερο συχνά λόγω της ευνοϊκής γωνίας πρόσπτωσης. Από την παραστερνική τομή κατά τον επιμήκη και βραχύ άξονα, είναι δυνατή η μέτρηση του ακτινικού strain, αλλά μόνο στο οπίσθιο τοίχωμα. Τέλος, από το βραχύ παραστερνικό άξονα, μετράται το κυκλοτερές strain, αλλά μόνο στο πλάγιο τοίχωμα<sup>260</sup>. Τα strain και strain rate μπορούν να αποδοθούν χρωματικά με τη βοήθεια του έγχρωμου ιστικού Doppler ή του έγχρωμου ιστικού M-mode (εικόνα 13). Δημιουργείται έτσι ένα μωσαϊκό χρωμάτων από τη βάση προς την κορυφή. Κατά τη διάρκεια της συστολής καταγράφεται αρνητικό strain rate και αποδίδεται με κίτρινο χρώμα, ενώ κατά τη διάρκεια της διαστολής καταγράφεται θετικό διφασικό strain rate και αποδίδεται με μπλε χρώμα. Γενικά, περιοχές που έχουν μεγαλύτερο strain rate αποδίδονται με βαθύτερο μπλε ή κίτρινο-κόκκινο χρώμα<sup>261</sup>.



**Εικόνα 13:** Μελέτη των παραμέτρων παραμόρφωσης με το έγχρωμο ιστικό Doppler στην κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων.

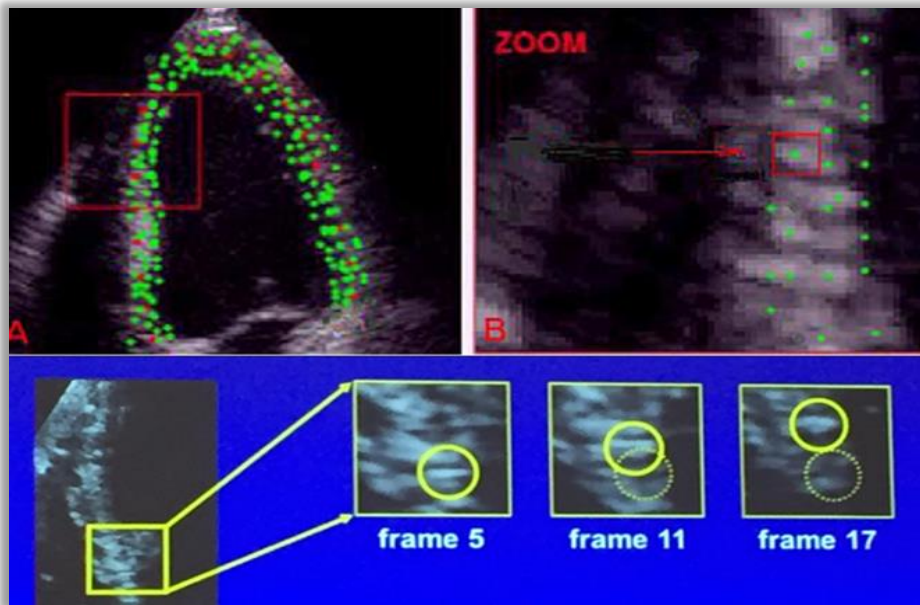
Ωστόσο, η TDI βασισμένη στην τεχνική Doppler, εμφανίζει εξάρτηση από τη γωνία πρόσπτωσης της υπερηχητικής δέσμης, και επηρεάζεται από τη περιστροφή της καρδιάς και από τις δυνάμεις συμπαράσυρσης από παρακείμενες δομές, γεγονός που περιορίζει τη διενέργεια μετρήσεων σε συγκεκριμένα τμήματα του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα κατά την προσπάθεια αξιολόγησης της ακτινικής και κυκλοτερούς λειτουργίας της καρδιάς<sup>262</sup>.

### Τεχνική ακουστικών δεικτών-speckle tracking

Εξαιτίας των μειονεκτημάτων της ιστικής Doppler ηχοκαρδιογραφίας, το 2004 εισήχθη για κλινική χρήση μία δεύτερη μέθοδος εκτίμησης των παραμέτρων παραμόρφωσης του μυοκαρδίου, η δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία ακουστικών δεικτών, ευρέως γνωστή ως “speckle tracking”<sup>263</sup>. Καθώς η υπερηχητική δέσμη «διαβαίνει» εντός ανομοιογενούς υλικού μέσου όπως το μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας, απαντά δομές αφ’ ενός μεγαλύτερες από το μήκος κύματος, οπότε και ανακλάται και δίνει την τυπική δισδιάστατη απεικόνιση και αφ’ ετέρου συναντά δομές μικρότερες του μήκος κύματος οπότε και σκεδάζεται σε ποικίλες κατευθύνσεις δημιουργώντας δευτερογενή ηχητικά κύματα. Ανάλογα με την φάση στην οποία βρίσκονται τα κύματα αυτά, σε ορισμένα σημεία του απεικονιστικού πεδίου ενισχύονται και σε άλλα μειώνονται, οπότε το συνολικό πεδίο εμφανίζει μία ανώμαλη διάστικτη διαμόρφωση. Τα σημεία ενίσχυσης των δευτερογενών ηχητικών κυμάτων εμφανίζονται ως έντονες κουκίδες-δείκτες (speckles) τα οποία και αποτελούν τους φυσικούς μικροσκοπικούς «ακουστικούς» δείκτες εντός του μυοκαρδίου<sup>264</sup>. Κάθε περιοχή του μυοκαρδίου εμφανίζει ένα μοναδικό, τυχαίο «απεικονιστικό» μοτίβο που διαφέρει από τις άλλες περιοχές. Καθορίζοντας μια περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) στη δισδιάστατη εικόνα με ειδικά λογισμικά επιλέγεται μία ομάδα speckles που ονομάζονται “kernel”, η οποία αποτελείται από 20-40 εικονοστοιχεία, και αυτή η ομάδα παρακολουθείται και ταιριάζεται στο επόμενο καρέ (frame) με το πανομοιότυπο του, οπότε και δίδεται η δυνατότητα να υπολογισθεί το άνωσμα της



τοπικής μετακίνησης του συγκεκριμένου “kernel” στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η παρακολούθηση της τοπικής απόκλισης ενός “kernel” στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (εικόνα 14) δίνει την καμπύλη μετακίνησης του αντίστοιχου τμήματος του μυοκαρδίου και από αυτή μπορεί να υπολογισθεί η χρονική παράγωγος, που είναι η ιστική ταχύτητα, ενώ από την παρακολούθηση της σχετικής μετακίνησης δύο ή περισσότερων “kernel” μπορεί να υπολογισθεί η χωρική παράγωγος που είναι η καμπύλη του strain και από τη χρονική παράγωγο του strain η καμπύλη του strain rate<sup>265</sup>.



**Εικόνα 14:** Απεικόνιση και παρακολούθηση των ακουστικών δεικτών (speckles) κατά την διάρκεια του καρδιακού κύκλου

Για την σωστή μέτρηση των παραμέτρων παραμόρφωσης θα πρέπει να έχουν επιτευχθεί εικόνες με ικανοποιητικά frame rates (50-80) καθώς και έως δύο μη απεικονισθέντα τμήματα της αριστερής κοιλίας. Η απόδοση των δεδομένων παραμόρφωσης γίνεται με διάφορες μορφές: ποσοτική παραμετρική έγχρωμη επίστρωση πάνω σε δισδιάστατη εικόνα, ως καμπύλες επιμήκους, ακτινικού και κυκλοτερούς strain, ως έγχρωμο m-mode strain και ως προβολή “bull’s eye” των 16 μυοκαρδιακών τμημάτων<sup>245,247</sup>.

Το επίμηκες strain υπολογίζεται από την κορυφαία τομή των 4, 2 και 3 κοιλοτήτων είτε ως περιοχικό επίμηκες σε 6 μυοκαρδιακά τμήματα είτε ως συνολικό επίμηκες. Η μέγιστη τιμή του μέγιστου συνολικού συστολικού επιμήκους strain ανέρχεται σε -19,7 % και μία τιμή < -20% θα πρέπει να θεωρείται παθολογική<sup>266-268</sup>. Βέβαια, λόγω των διαφορετικών τιμών που υπάρχουν από τις διαφορετικές εταιρείες ηχοκαρδιογραφικών μηχανημάτων και από τα διαφορετικά λογισμικά που χρησιμοποιούνται, το κάθε εργαστήριο θα πρέπει να έχει θέσει τις δικές του τιμές σύμφωνα με το μηχάνημα και το λογισμικό που διαθέτει μελετώντας ένα σημαντικό αριθμό φυσιολογικών και παθολογικών περιπτώσεων<sup>252</sup>. Το κυκλοτερές strain εκφράζει τη βράχυνση των μυοκαρδιακών ινών κατά μήκος της κυκλικής περιμέτρου της αριστερής κοιλίας στο βραχύ άξονα αυτής. Επιπλέον, το κυκλοτερές strain έχει υψηλότερες τιμές από το επίμηκες (-23,3%)<sup>268</sup>. Επιπροσθέτως, το ακτινικό strain, παριστάνει τη βράχυνση των μυοκαρδιακών ινών κατά το ακτινικό άξονα στο βραχύ άξονα της αριστερής κοιλίας και έχει μέση φυσιολογική τιμή +47,3%<sup>268</sup> (εικόνα 15 και 16).



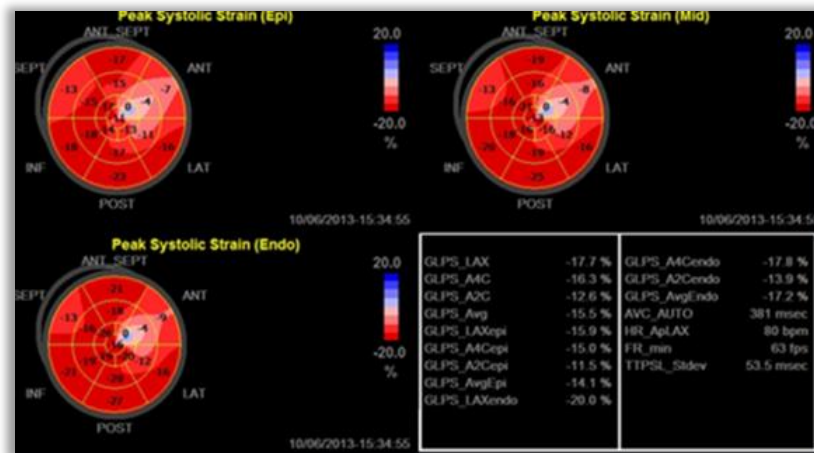
**Εικόνα 15:** Απεικόνιση του επίμηκους στολικού strain από την κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων και του κυκλοτερούς και ακτινικού strain από την τομή στο βραχύ άξονα στο ύψος των θηλεοειδών μυων.



**Εικόνα 16:** Απεικόνιση του strain rate από τις κορυφαίες τομές των 4 και 2 κοιλοτήτων.



Το strain δεν είναι ομοιόμορφο στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Στα φυσιολογικά άτομα παρατηρείται κλίση του επιμήκους strain στο ενδοκάρδιο και το μέσο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, μεταξύ της βάσης και της κορυφής σε αντίθεση με το επικάρδιο που έχει υψηλότερες τιμές στην κορυφή. Επίσης το επίμηκες και το κυκλοτερές strain είναι υψηλότερο στο ενδοκάρδιο από ότι στο επικάρδιο<sup>263,269</sup>. Μάλιστα, προσφάτως ανεπτυγμένο λογισμικό δίνει την δυνατότητα του υπολογισμού του strain στα διάφορα στρώματα της αριστερής κοιλίας, ενδοκάρδιο, μεσοκάρδιο και επικάρδιο<sup>270,271</sup> (εικόνα 17).

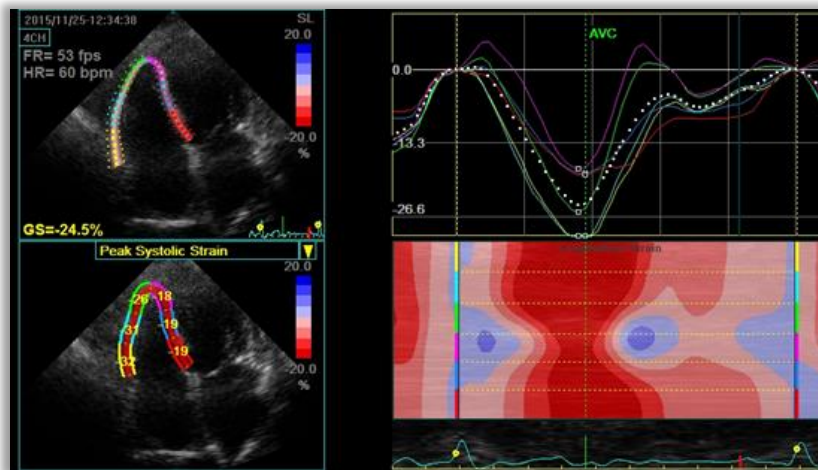


**Εικόνα 17:** Απεικόνιση bull's eye του συνολικού επιμήκους strain στα διάφορα μυοκαρδιακά στρώματα, ενδοκάρδιο, μεσοκάρδιο και επικάρδιο.

Με την τεχνική speckle tracking μπορούν επίσης να υπολογισθούν η περιστροφή (rotation) της αριστερής κοιλίας, η οποία αποδίδεται ως γωνία περιστροφής περί τον επιμήκη άξονα των επιπέδων βάσης-κορυφής, η στρέψη, που αποδίδεται αφενός σαν συστροφή (torsion) της αριστερής κοιλίας στη συστολή και αντιστοιχεί στο απόλυτο άθροισμα των γωνιών περιστροφής της κορυφής και της βάσης της αριστερής κοιλίας σε ισόχρονα διαστήματα προσαρμοσμένα ως προς το μήκος της αριστερής κοιλίας ( $2.47 \pm 0.94$ ) και αφ' ετέρου ως ρυθμός αποστροφής της αριστερής κοιλίας στην πρώιμη διαστολή, ο οποίος συσχετίζεται με την σταθερά χάλασης «τ» και την διαστολική αναρρόφηση<sup>272</sup>.

Παρόλο την διαφορετική αρχιτεκτονική των μυοκαρδιακών ινών της δεξιάς κοιλίας και το γεγονός ότι τα σχεδιασμένα λογισμικά ανταποκρίνονται στους μηχανισμούς της αριστερής κοιλίας, με την τεχνική speckle tracking έχει εκτιμηθεί το επίμηκες strain του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας αλλά και το συνολικό συμπεριλαμβάνοντας και αυτό του μεσοκοιλιακό διαφράγματος, με το πρώτο να θεωρείται πιο αξιόπιστο στην βιβλιογραφία (εικόνα 18). Το επίμηκες strain είναι υψηλότερο στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας, ενώ ο ρόλος της στροφικής

παραμόρφωσης δεν φαίνεται να είναι σημαντικός στην λειτουργία της δεξιάς κοιλίας<sup>273,274</sup>.



**Εικόνα 18:** Επίμηκες συστολικό strain της δεξιάς κοιλίας συμπεριλαμβανομένου και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

### 3.3 Μαγνητική, Αξονική τομογραφία καρδιάς και Πυρηνική ιατρική

Οι απεικονιστικές τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής, όπως η ραδιονουκλεοτιδική κοιλιογραφία και το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου κυρίως με θάλλιο, χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές προγενέστερες μελέτες στη ΣΣκ για την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και των ελλειμάτων αιμάτωσης αυτής. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται σήμερα κυρίως για την εκτίμηση της υπενδοκάρδιας ισχαιμίας σε ασθενείς με ΣΣκ αν και η μέθοδος αυτή είναι λιγότερη ευαίσθητη από την μαγνητική τομογραφία. Η πρόοδος της τεχνολογίας και η ανάπτυξη της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) επιτρέπει την καλύτερη μελέτη και την ανίχνευση μεταβολικών διαταραχών του μυοκαρδίου. Επιπλέον, ο συνδυασμός της με την αξονική τομογραφία δίνει την δυνατότητα να ξεπεραστούν αρκετοί περιορισμοί της μεθόδου, προσφέροντας πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση της καρδιάς, παρά ταύτα περισσότερες μελέτες στο μέλλον αναμένονται να δείξουν την χρησιμότητα της στη ΣΣκ<sup>275</sup>.

Τόσο η μαγνητική όσο και η αξονική τομογραφία καρδιάς παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για την προσβολή της καρδιάς στη ΣΣκ<sup>276–278</sup>. Όμως η ακτινοβολία που χρησιμοποιείται στην αξονική τομογραφία και δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΣΣκ υποβάλλονται αρκετές φορές σε αξονική τομογραφία πνευμόνων, καθιστούν την μαγνητική τομογραφία μέθοδο επιλογής, εκτός των περιπτώσεων που απαιτείται εκτίμηση των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων. Επίσης, η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, δεδομένης της υψηλής χωρικής διακριτικότητας της, αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση του μεγέθους και της λειτουργικότητας τόσο της αριστερής

κοιλίας όσο και της δεξιάς κοιλίας, δίνοντας μάλιστα και την μοναδική δυνατότητα χαρακτηρισμού του μυοκαρδιακού ιστού<sup>276,277,279</sup>.

Η μαγνητική τομογραφία έχει χρησιμοποιηθεί με υψηλή ευαισθησία σε αρκετές μελέτες στη ΣΣκ για την ανίχνευση πρώιμων διαταραχών<sup>280–284</sup>. Μπορεί να εκτιμήσει την παρουσία διάχυτης ή εστιακής ίνωσης με τις εικόνες καθυστερημένης λήψης μετά από γαδολίνιο, ενώ με τις κλασικές μεθόδους με τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών μπορεί αξιόπιστα να ανιχνεύσει την υπενδοκάρδια ισχαιμία που στη ΣΣκ οφείλεται κυρίως σε μικροαγγειακή νόσο<sup>285</sup>. Σε μια μελέτη 50 ασθενών με ΣΣκ, βρέθηκε ότι το 75% είχε κάποιου είδους διαταραχή στην καρδιά<sup>286</sup>. Επιπλέον, λόγω των μειονεκτημάτων της ηχοκαρδιογραφίας στην απεικόνιση και την εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας, θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της, συμβάλλοντας πολλές φορές στη διαφοροδιάγνωση της πρωτοπαθούς από την δευτεροπαθή προσβολή της<sup>287</sup>. Μάλιστα, σε μία μελέτη από τον Bezante και τους συνεργάτες του που αφορούσε 50 ασθενείς με ΣΣκ, βρέθηκε ότι το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας είναι μειωμένο σε σύγκριση με τα άτομα-μάρτυρες και ακόμη πιο μειωμένο σε ασθενείς με διάχυτο τύπο σε σχέση με το περιορισμένο τύπο ΣΣκ<sup>287</sup>.

Τέλος, η εξέλιξη της μαγνητικής τομογραφίας και η ανάπτυξη νέων μεθόδων της όπως την T1 χαρτογράφηση και η τεχνική απόλυτης αιμάτωσης επιτρέπει το περαιτέρω χαρακτηρισμό των ιστών και την ανίχνευση πιο πρώιμων διαταραχών.

### **3.4 Ο ρόλος των αναίμακτων απεικονιστικών τεχνικών στην εκτίμηση των διαφόρων μορφών προσβολής της καρδιάς**

#### *Περικάρδιο*

Μεταξύ των διαφόρων διαθέσιμων απεικονιστικών τεχνικών για την εκτίμηση της προσβολής του περικαρδίου η ηχοκαρδιογραφία είναι η κύρια τεχνική για την διάγνωση, την αντιμετώπιση και την παρακολούθηση των διαφόρων νόσων του περικαρδίου<sup>130,288</sup>. Η ηχοκαρδιογραφία δίνει πληροφορίες για την ποσότητα και την εντόπιση του περικαρδιακού υγρού, καθώς και για την αιμοδυναμική επιβάρυνση ενώ μπορεί να παρέχει καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της περικαρδιοκέντησης<sup>288</sup>. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς επιφυλάσσονται για τις περιπτώσεις εντοπισμένων κυρίως περικαρδιακών συλλογών και είναι χρήσιμες για τις διερεύνηση των παρακείμενων ανατομικών δομών και συστημάτων. Επιπρόσθετα, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του περικαρδιακού ιστού καθώς και για τη σύσταση του περικαρδιακού υγρού και μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση της συμπιεστικής περικαρδίτιδας<sup>288</sup>. Επιπλέον, παρόλο που η χρήση της τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) δεν εφαρμόζεται συχνά στην διερεύνηση νόσων του περικαρδίου, παρά ταύτα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μελετήσει την μεταβολική δραστηριότητα εντός του περικαρδίου<sup>131</sup>.

### *Διαταραχές στο ερεθισματοαγωγό σύστημα-ταχυαρρυθμίες*

Στις παρατηρούμενες διαταραχές στο ερεθισματοαγωγό σύστημα και στις αρρυθμίες θα πρέπει να διερευνάνται και η ύπαρξη πιθανής δυσλειτουργίας της καρδιάς με απεικονιστική μέθοδο<sup>136</sup>. Σε μία μελέτη που περιλάμβανε 41 ασθενείς με ΣΣκ οι καταγεγραμμένες αρρυθμίες και διαταραχές αγωγής στο 24ώρο Holter βρέθηκε να συσχετίζονται με ίνωση του μυοκαρδίου, όπως αυτή μελετήθηκε με μαγνητική τομογραφία καρδιάς<sup>289</sup>. Επίσης, ασθενείς με παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι πιθανότερο να έχουν πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, αυξημένων διαστάσεων δεξιά κοιλία και καθυστέρηση της ενίσχυσης του σήματος με γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς σε περισσότερα μυοκαρδιακά τμήματα<sup>289</sup>. Επίσης, σε μία πρόσφατη μελέτη εκτίμησης της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου με τη χρήση της τεχνικής speckle tracking, βρέθηκε ότι όσοι ασθενείς είχαν επηρεασμένο 24ώρο Holter είχαν επηρεασμένο το συνολικό επίμηκες και κυκλοτερές strain, το οποίο και σχετιζόταν ανεξάρτητα με παθολογικά ευρήματα στο Holter<sup>290</sup>. Τέλος, κοιλιακές διαταραχές αγωγής έχουν συσχετισθεί με διαφραγματικά και προσθοδιαφραγματικά ελλείματα πλήρωσης στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου με θάλλιο, τα οποία ελλείματα αυτά δεν σχετιζόταν με στεφανιαία νόσο καθώς ο στεφανιογραφικός έλεγχος ήταν αρνητικός, υποδηλώνοντας με αυτό το τρόπο πιο εκτεταμένη προσβολή του μυοκαρδίου<sup>137</sup>.

### *Βαλβιδοπάθειες*

Η δισδιάστατη αλλά και τα τελευταία χρόνια η τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία<sup>291</sup> αποτελεί την απεικονιστική τεχνική εκλογής για την εκτίμηση, ποσοτικοποίηση, παρακολούθηση αλλά και καθοδήγηση της αντιμετώπισης των βαλβιδοπαθειών, με την μαγνητική τομογραφία καρδιάς να χρησιμοποιείται σε αμφιλεγόμενες περιπτώσεις<sup>292,293</sup>.

### *Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας*

Η ιστική Doppler ηχοκαρδιογραφία, μια σχετικά νέα μέθοδος που επιτρέπει την εκτίμηση των ταχυτήτων (συστολικών και διαστολικών) του μυοκαρδιακού ιστού, ταυτοποιεί την διαστολική δυσλειτουργία καλύτερα από την συμβατική ηχοκαρδιογραφία και θα πρέπει να εφαρμόζεται στην καθημερινή κλινική πρακτική<sup>294</sup>. Επιπλέον η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν και για την εκτίμηση των παραμέτρων παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας<sup>245,246</sup>. Βέβαια στη εποχή των πολλαπλών απεικονιστικών τεχνικών και μεθόδων, η τεχνική των ακουστικών δεικτών γνωστή ως “speckle tracking” αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση του ποσοστού παραμόρφωσης του μυοκαρδιακού ιστού (strain)<sup>245</sup>. Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την τεχνική αυτή για αναδείξουν υποκλινικές μορφές δυσλειτουργίας της αριστερής ή δεξιάς κοιλίας καθώς και των κόλπων σε ασθενείς με ΣΣκ<sup>295-297</sup>. Η τεχνική speckle tracking, έχει επίσης αποδειχθεί ικανή για την ανίχνευση επιδείνωσης των

παραμέτρων αυτών κατά την παρακολούθηση τους<sup>298</sup>. Επίσης, ένα νέο εργαλείο όπως προαναφέρθηκε, το οποίο δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΣΣκ, επιτρέπει την μέτρηση της παραμόρφωσης του μυοκαρδιακού ιστού στα τρία διαφορετικά στρώματα του (ενδοκάρδιο, μέσο-μυοκάρδιο, επικάρδιο) και πιθανώς στο μέλλον να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διακρίνει διαταραχές ανάλογα με την εντόπιση της ίνωσης<sup>299</sup>.

Στη σύγχρονη εποχή, αξιόπιστη απεικονιστική τεχνική για την ανίχνευση των χαρακτηριστικών της προσβολής του μυοκαρδίου στη ΣΣκ, αποτελεί η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, η οποία μπορεί να αναγνωρίσει την ίνωση, την φλεγμονή αλλά και τα ελλείματα αιμάτωσης<sup>300</sup>. Αυξημένα σήματα σε εικόνες μετά από 10 λεπτά καθυστέρησης της χορήγησης του γαδολίνιου είναι δηλωτικά ύπαρξης μυοκαρδιακής ίνωσης. Η ανιχνευόμενη με την προαναφερθείσα τεχνική, ίνωση του μυοκαρδίου βρέθηκε σε 15-66% των ασθενών με ΣΣκ σε διάφορες μελέτες<sup>277,284</sup>. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ίνωση ήταν στο μεσότητα του μυοκαρδιακού τοιχώματος, παρουσιάζοντας ένα γραμμικό πρότυπο, που δεν σχετίζεται με τη στεφανιαία κατανομή και συνήθως φειδόταν το υπενδοκάρδιο, ενώ λιγότεροι ασθενείς εμφάνιζαν εστιακό πρότυπο κατανομής. Το γραμμικό αυτό πρότυπο κατανομής σε μία μελέτη σχετίστηκε με το διάχυτο τύπο ΣΣκ, ενώ το εστιακό πρότυπο με το περιορισμένο πρότυπο<sup>284</sup>. Επίσης πιο σύγχρονες μέθοδοι της μαγνητικής τομογραφίας όπως ο υπολογισμός του εξωκυττάριου κλάσματος όγκου με την τεχνική T1 mapping δίνει την δυνατότητα να ανιχνεύσει διάχυτη ίνωση ακόμα πιο πρώιμα στη πορεία της νόσου, ενώ υπάρχει και τεχνική που μπορεί να εκτιμήσει και την παραμόρφωση του μυοκαρδιακού ιστού<sup>301</sup>. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση μεταξύ των επηρεασμένων δεικτών παραμόρφωσης σε ακτινικό και κυκλοτερές επίπεδο με τα αυξημένα σήματα στις εικόνες καθυστερημένης λήψης μετά από γαδολίνιο, υποδηλώνοντας με αυτό το τρόπο την άμεση σχέση των διαταραχών αυτών με την ίνωση<sup>285</sup>. Τέλος, σε μία αναδρομική μελέτη, τα ευρήματα της καρδιακής προσβολής με την μαγνητική τομογραφία καρδιάς αξιολογήθηκαν και με βιοψία καρδιάς και βρέθηκε ότι η παρουσία τριών τουλάχιστον ευρημάτων από τα παρακάτω: 1) περικαρδιακή συλλογή, 2) παθολογική συσταλτικότητα της αριστερής ή δεξιάς κοιλίας, 3) μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής ή/και της δεξιάς κοιλίας, 4) ίνωση ή/και φλεγμονή, 5) διάταση δεξιάς κοιλίας, είναι δηλωτικά μυοκαρδιακής προσβολής<sup>280</sup>.

Εξαιτίας της ευρείας διαθεσιμότητας των απεικονιστικών τεχνικών, η συμβατική ηχοκαρδιογραφία με την προσθήκη των νεότερων τεχνικών της (ιστικό Doppler, speckle tracking) θα πρέπει να αποτελεί πρώτη επιλογή για την ανίχνευση και την ετήσια παρακολούθηση υποκλινικών ή εμφανών καρδιακών διαταραχών. Επιπλέον, η ηχοκαρδιογραφία αντίθεσης και οι δοκιμασίες φόρτισης με ηχοκαρδιογράφημα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με το κλινικό σενάριο. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις με κακό ακουστικό παράθυρο, η μαγνητική τομογραφία είναι εξέταση εκλογής για την εκτίμηση του μεγέθους και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας επιτρέποντας επιπρόσθετα την ανίχνευση

ουλής (καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο), διάχυτης μυοκαρδιακής ίνωσης (T1 χαρτογράφηση), μυοκαρδιακό οίδημα (T2 απεικόνιση), ελλείματα αιμάτωσης ή υπενδοκάριο ισχαιμία.

### *Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας*

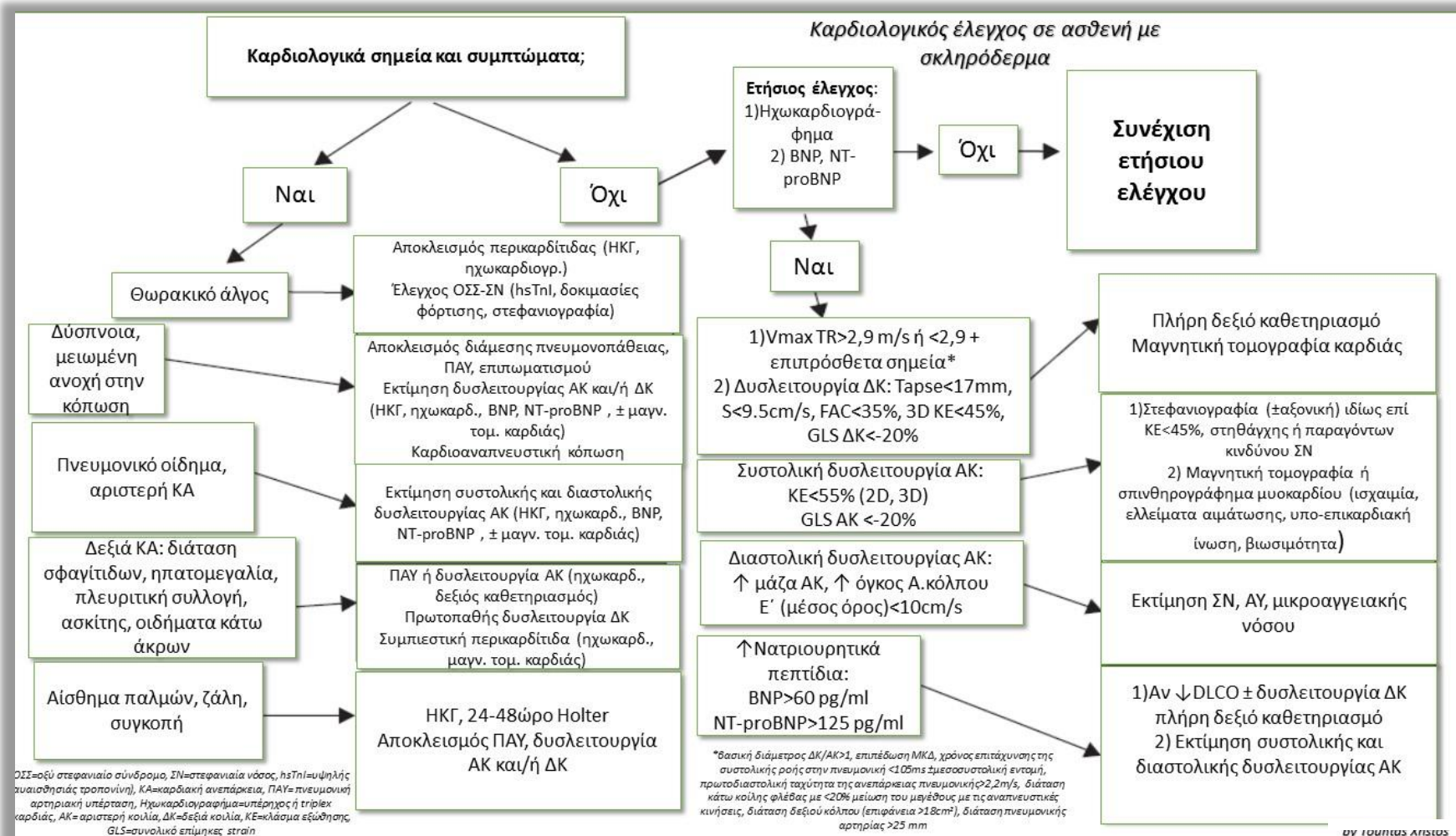
Παρά την σύμπλοκη γεωμετρική δομή και την ασυμμετρία της δεξιάς κοιλίας, η ηχοκαρδιογραφία αποτελεί την πρώτη εξέταση επιλογής για την εκτίμηση του μεγέθους και της λειτουργικότητας<sup>302</sup> καθώς και την αξιολόγηση της πιθανότητας ύπαρξης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε ετήσια βάση<sup>175</sup>. Ένας νέος αλγόριθμος συστήνεται από τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες, ο οποίος στηρίζεται στην μέγιστη ταχύτητα της ανεπάρκειας της τριγωνχίνας καθώς και σε επιπρόσθετα ηχοκαρδιογραφικά στοιχεία (βλέπε κεφάλαιο πνευμονική υπέρταση)<sup>175</sup>.

Η πρόοδος της τεχνολογίας και η ανάπτυξη της τρισδιάστατης ηχοκαρδιογραφίας επέτρεψε την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας με ακρίβεια που προσεγγίζει την μαγνητική τομογραφία καρδιάς, η οποία αποτελεί και την μέθοδο εκλογής. Πρόσφατα, ο Pigatto και οι συνεργάτες του αναφέρει ότι ο όγκος και το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας είναι μειωμένα σε ασθενείς με ΣΣκ και το εύρημα αυτό πιθανόν οφείλεται σε υπερφόρτωση όγκου<sup>303</sup>. Επίσης με την τεχνική speckle tracking, παρόλο που είναι σχεδιασμένη για την εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων της αριστερής κοιλίας, είναι δυνατόν να υπολογισθεί το συνολικό επίμηκες strain του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας και μάλιστα ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πρόσφατη δημοσίευση η οποία κάνει λόγο για ένα ξεχωριστό μοντέλο μεταβολής του σε ασθενείς με ΣΣκ χωρίς πνευμονική αρτηριακή υπέρταση<sup>71</sup>.

Τέλος, όπως ήδη προαναφέρθηκε, η μαγνητική τομογραφία είναι η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση του μεγέθους και της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας χωρίς γεωμετρικές παραδοχές, δίνοντας μάλιστα και την δυνατότητα χαρακτηρισμού του λεπτοτοιχωματικού ιστού της και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε κάθε αμφίβολη περίπτωση<sup>276,279</sup>.

Στην επόμενη σελίδα ακολουθεί ένας προτεινόμενος αλγόριθμος για την ορθή χρήση των απεικονιστικών τεχνικών στο ετήσιο έλεγχο ασθενών με ΣΣκ.

## Αλγόριθμος για τον ετήσιο έλεγχο ασθενών με ΣΣκ





# Ειδικό Μέρος

## 1.1 Εισαγωγή

Η συστηματική σκλήρυνση (ΣΣκ) είναι μια χρόνια πολυσυστηματική νόσος άγνωστης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από λειτουργικές και δομικές δυσλειτουργίες των μικρών αιμοφόρων αγγείων (μικροκυκλοφορία), ανάπτυξη ίνωσης, ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού μηχανισμού και αυτοανοσία. Βασικά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η αγγειοπάθεια και η ίνωση, τα οποία προκαλούν δομικές και λειτουργικές διαταραχές σε διάφορα όργανα όπως το δέρμα, το μυοσκελετικό σύστημα, τη καρδιά, τους πνεύμονες, το γαστρεντερικό και το νεφρικό σύστημα.

Η προσβολή της καρδιάς αποτελεί σημαντική αιτία αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας στη ΣΣκ και μάλιστα όταν είναι κλινικά έκδηλη η θνητότητα στα 5 χρόνια ανέρχεται στο 70%. Μπορεί να είναι είτε πρωτοπαθής λόγω της μυοκαρδιακής ίνωσης είτε δευτεροπαθής λόγω προσβολής των πνευμόνων (ίνωση, πνευμονική υπέρταση) και των νεφρών. Μάλιστα δεν είναι ασυνήθης η συνύπαρξη πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς καρδιακής προσβολής και ίσως η συνύπαρξη πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με πρωτοπαθή καρδιακή προσβολή εξηγεί και την αυξημένη θνητότητα που παρουσιάζει ο πληθυσμός αυτός σε σχέση με τα άλλα είδη πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Τέλος η προσβολή της καρδιάς στη ΣΣκ μπορεί να αφορά το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο ή το περικάρδιο προσβάλλοντας είτε ξεχωριστά είτε ταυτόχρονα.

Η συμμετοχή της καρδιάς σε ασθενείς με ΣΣκ έχει αποτελέσει αντικείμενο ενδιαφέροντος πολλών μελετών. Η συμβατική ηχοκαρδιογραφία αποτελεί μέθοδο εκλογής στην καθ' ημέρα κλινική πράξη για την εκτίμηση των δομικών και λειτουργικών διαταραχών της καρδιάς και ως αναίμακτη μέθοδος, με ευρεία χρήση και διαθεσιμότητα έχει χρησιμοποιηθεί την τελευταία δεκαετία ως η κύρια μέθοδο αξιολόγησης της καρδιακής λειτουργίας σε πολλές μελέτες. Όμως οι διάφοροι παράμετροι εκτίμησης και οι διαφορετικοί υπό μελέτη πληθυσμοί έχουν οδηγήσει σε ποικίλα αποτελέσματα και μάλιστα αρκετές φορές υπάρχει μη συμφωνία των αποτελεσμάτων των ιστολογικών σειρών με τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών. Πράγματι, μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει την συμβατική ηχοκαρδιογραφία ως μέθοδο εκτίμησης της καρδιακής συμμετοχής στη ΣΣκ αναφέρουν μόνο λίγους ασθενείς (5,4%) με διαταραχή της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς στηριζόμενοι στο κλάσμα εξώθησης, ενώ αντίθετα μελέτες με τις νεότερες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές και την μαγνητική τομογραφία παρατηρούν σε πολύ υψηλότερα ποσοστά διαταραχή της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας. Πολύ πιθανόν να πρόκειται για πρώιμες διαταραχές χωρίς προς το παρόν αποσαφηνισμένη κλινική σημασία. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται και στην εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (27-60%) που οφείλονται



κυρίως στις διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης της. Επίσης διαταραχή της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και περικαρδιακή συλλογή παρατηρείται στο 38% και έως 44% αντίστοιχα. Τέλος διαταραχές αγωγιμότητας παρατηρούνται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ως αποκλεισμοί σκελών στο 25-75%.

Παρόλα αυτά μόνο 2 μεταβλητές της καρδιακής λειτουργίας προβλέπουν ανεξάρτητα την θνητότητα, ο αριστερός άξονας και η μεγάλη περικαρδιακή συλλογή. Βέβαια οι περισσότερες μελέτες είναι παρατήρησης ενώ στις μεγάλες μεταanalύσεις και προοπτικές μελέτες δεν έχουν αξιολογηθεί οι περισσότεροι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες και παράμετροι, καθιστώντας την προγνωστική τους αξία αλλά και τη κλινική τους σημασία στην πορεία εξέλιξης της νόσου εν πολλοίς άγνωστη. Συνεπώς η προοπτική ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της καρδιάς σε ασθενείς με ΣΣκ σε διάστημα 3 ετών και ιδίως η χρήση των νεότερων ηχοκαρδιογραφικών τεχνικών και δεικτών που έχουν καταξιωθεί στην κλινική πράξη θα βοηθήσει στην ανεύρεση πρώιμων υποκλινικών και ασυμπτωματικών μορφών καρδιακής δυσλειτουργίας και θα καταδείξει την κλινική τους σημασία.

Η μικροαγγειακή βλάβη αποτελεί το πιο πρώιμο γεγονός στην παθογένεια της νόσου και προηγείται της ίνωσης, ενώ οι βλάβες της μακροκυκλοφορίας αν και φαίνεται να έχουν αυξημένη συχνότητα και να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος τους στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στη ΣΣκ. Ελάχιστες μελέτες έχουν εκτιμήσει ταυτόχρονα την μικρό- και μακροκυκλοφορία στη ΣΣκ, ενώ καμία δεν έχει μελετήσει ταυτόχρονα την επίδραση τους στην καρδιακή λειτουργία. Έτσι λοιπόν, η συνδυασμένη μελέτη του αγγειακού δικτύου και της σύζευξης με την καρδιακή λειτουργία θα βοηθήσει στην περαιτέρω κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιαγγειακής νόσου στη ΣΣκ.

## **1.2 Σκοπός της μελέτης:**

Κύριος σκοπός της μελέτης είναι να μελετηθεί προοπτικά η καρδιακή προσβολή (πρώιμη και όψιμη) σε ένα μεγάλο αριθμό διαδοχικών ασθενών με συστηματική σκλήρυνση που παρακολουθούνται στο εξωτερικό ιατρείο ενός τριτοβάθμιου κέντρου καθώς και η επανεκτίμηση τους μετά από 3 χρόνια με τη χρήση, συμβατικών και νεότερων ηχοκαρδιογραφικών μεθόδων.

### **1.2.1 Υποσκοποί της μελέτης:**

1. Η καταγραφή του επιπολασμού της κλινικής καρδιακής νόσου
2. Η ανεύρεση υποκλινικών και ασυμπτωματικών μορφών καρδιακής προσβολής.

3. Η αξιολόγηση κλασσικών και νεότερων ηχοκαρδιογραφικών δεικτών που σχετίζονται με ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου
4. Ταυτόχρονη μελέτη της μακροκυκλοφορίας και της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης (ventricular-vascular coupling) και της σχέσης της με τη παρουσία καρδιακής υποκλινικής ή κλινικής βλάβης.

### 1.3 Πληθυσμός της μελέτης

#### *Πρώτο σκέλος*

Στο πρώτο σκέλος της μελέτης, συμμετείχαν 110 διαδοχικοί ασθενείς με ΣΣκ του εξωτερικού ρευματολογικού ιατρείου της Α΄ΠΠΚ που παραπέμφθηκαν στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της κλινικής μας στα πλαίσια του ετήσιου ελέγχου του καρδιαγγειακού τους κινδύνου. Μετά την εφαρμογή κλινικών και ηχοκαρδιογραφικών κριτηρίων αποκλεισμού:

- 1) γνωστή καρδιαγγειακή νόσος (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειοπάθεια, εγκεφαλικό επεισόδιο) - 2 άτομα,
- 2) συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας οριζόμενη ως κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) <50% - 1 άτομο,
- 3) γνωστή ή πρωτοδιαγνωσθείσα ΠΑΥ- 5 άτομα,
- 4) διαταραχές του ρυθμού και της αγωγής (κολπική μαρμαρυγή, παρουσία βηματοδότη, αποκλεισμός αριστερούς σκέλους) -1 άτομο,
- 5) ηπίου προς μετρίου και σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθειες - 5 άτομα,
- 6) μετρίου και σοβαρού βαθμού περικαρδιακή συλλογή,
- 7) άλλες δομικές διαταραχές (πρωτοπαθής υπερτροφία) - 1 άτομο,

ο τελικός πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 95 ασθενείς με ΣΣκ, χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο.

Ο πληθυσμός αυτός συγκρίθηκε με 54 άτομα-μάρτυρες, χωρίς γνωστή και εμφανή καρδιαγγειακή νόσο με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο) καθώς και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τα οποία είχαν παραπεμφθεί στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας για την εκτίμηση του συνολικού τους καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### *Δεύτερο σκέλος: Επανεκτίμηση μετά από 3 χρόνια*

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης, που αφορούσε την επανεκτίμηση του πληθυσμού σε 3 χρόνια, συμμετείχαν 66 από τους 95 αρχικούς ασθενείς με ΣΣκ, καθώς στο χρονικό διάστημα αυτό συνέβησαν: 3 θάνατοι, 2 ασθενείς υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση μόνιμου τεχνητού βηματοδότη, 1 ασθενής ανέπτυξε μυοκαρδίτιδα, 1 ασθενής εμφάνισε χρόνια κολπική μαρμαρυγή, 3 ασθενείς ανέπτυξαν ΠΑΥ, 2 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό και 7 ασθενείς δεν έδωσαν συγκατάθεση για την επανεκτίμηση τους.

#### **1.4 Σχεδιασμός της μελέτης**

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη παρατήρησης. Όλοι οι ασθενείς (ΣΣκ και μάρτυρες) μετά την λήψη του ιστορικού τους, την καταγραφή των εργαστηριακών εξετάσεων τους την τελευταία εβδομάδα, των δημογραφικών δεδομένων καθώς και στοιχείων χαρακτηριστικών της νόσου, υπεβλήθησαν σε διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη καθώς και σε έλεγχο περιφερικών αγγείων (μη επεμβατικός έλεγχος των αορτικών αιμοδυναμικών παραμέτρων: σκληρία αορτής, ανακλώμενα κύματα πίεσης, αορτική πίεση).

Μετά από την πάροδο σχεδόν 3 ετών, οι ασθενείς με ΣΣκ, κλήθηκαν για επανεκτίμηση, όπου μετά από τη λήψη του ιστορικού τους υπεβλήθησαν εκ νέου από τον ίδιο χειριστή σε νέα διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν και αντιμετωπίστηκαν διαγνωστικά και θεραπευτικά σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες από τους θεράποντες της ρευματολογικής κλινικής.

Τέλος, στη μελέτη δεν χορηγήθηκαν ειδικά φάρμακα.

## 1.5 Μέθοδοι- τεχνικές

### 1.5.1 Μελέτη περιφερικού αρτηριακού συστήματος

#### 1.5.1.1 Εισαγωγικά-τεχνικά στοιχεία

Ο όρος αρτηριακή σκληρία περιλαμβάνει την απώλεια ευενδοτότητας των αγγείων. Η ευενδοτότητα των μεγάλων αγγείων αφορά τη θωρακική αορτή και χαρακτηρίζει την ικανότητα αυτής να αμβλύνει την αυξομείωση της κοιλίας και να μετατρέπει την πίεση παλμού σε μια συνεχή πίεση προς τις μικρότερες αρτηρίες, στην περιοχή της αορτής, με τη μικρότερη ενεργειακή δαπάνη. Στη διάρκεια της κοιλιακής συστολής, μέρος του όγκου παλμού προωθείται απευθείας στην περιφέρεια και μέρος αυτού, προς στιγμήν, αποθηκεύεται στην αορτή και στις ενδοαορτικές αρτηρίες, προκαλώντας έτσι «πίεση» στο αγγειακό τοίχωμα και αυξάνοντας την τοπική ΑΠ. Μέρος της ενέργειας που παράγεται από την καρδιά μεταφέρεται με τη διάταση των αρτηριών και αποθηκεύεται στο αγγειακό τοίχωμα. Κατά τη διάρκεια της διαστολής, η αορτή προωθεί την αποθηκευμένη αιματική ροή στην περιφέρεια με τη χρήση της αποθηκευμένης ενέργειας, εξασφαλίζοντας έτσι μια συνεχή ροή. Η αποτελεσματικότητα αυτής της διαδικασίας εξαρτάται από την ΑΣ και την γεωμετρία των αρτηριών<sup>304</sup>. Όταν η σκληρία είναι μικρή, στο αγγειακό τοίχωμα ασκείται μικρή αντίσταση κατά την διάταση και η επίδραση της πίεσης ελαχιστοποιείται. Μεγαλύτερη ποσότητα του όγκου παλμού θα ρέει στο αρτηριακό σύστημα και στους περιφερικούς ιστούς κατά τη διάρκεια της συστολής με δύο συνέπειες, την διαλείπουσα ροή και πίεση καθώς και την αύξηση της παλμικότητας στα τριχοειδή, και τα κύματα ανάκλασης. Η εξώθηση του αίματος στην αορτή κατά τη φάση της καρδιακής συστολής παράγει ένα κύμα που διαδίδεται κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου με μια ταχύτητα, την ταχύτητα του καρωτοδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος (PWV). Λόγω της γεωμετρικής και ελαστικής κατασκευής των αρτηριών, η αντίσταση σταδιακά αυξάνει και το κύμα πίεσης αντανακλάται σε κάθε ασυνέχεια του αρτηριακού τοιχώματος δημιουργώντας κύματα προς τα πίσω, δηλαδή με κατεύθυνση προς την καρδιά<sup>305</sup>. Το αποτέλεσμα είναι η κεντρική αορτική πίεση να προέρχεται από τον συνδυασμό δυο κυμάτων, ένα συστολικό από την καρδιά και ένα δεύτερο από την αντανάκλαση του σφυγμικού κύματος στα περιφερικά αγγεία. Όσο οι αρτηρίες χάνουν την ελαστικότητα τους και γίνονται πιο «ανελαστικές», αδυνατούν πλέον να απορροφήσουν την ενέργεια από την εξώθηση της κοιλίας, όπως θα γινόταν σε νεαρά υγιή άτομα κατά την διάρκεια της διαστολής<sup>306</sup>. Οι «ανελαστικές» αρτηρίες οδηγούν τα ανακλώμενα κύματα να φτάνουν νωρίτερα στις κεντρικές αρτηρίες με κλινικές συνέπειες όπως, η αύξηση της συστολικής ΑΠ, η μείωση της διαστολικής ΑΠ, η διεύρυνση της πίεσης σφυγμού, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η αύξηση του καρδιακού έργου και τελικά την δημιουργία της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>307</sup>.

Η μέτρηση της ταχύτητας του καρωτοδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος (carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV), θεωρείται η μη επεμβατική μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας<sup>308</sup>. Η ταχύτητα σφυγμικού

κύματος (PWV) υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση  $PWV=d (m)/t (s)$ , όπου η παράμετρος (t) αντιπροσωπεύει τον χρόνο μετάδοσης του αρτηριακού σφυγμού κατά μήκος της απόστασης και η παράμετρος (d) αποδίδει την απόσταση μεταξύ των σημείων καταγραφής. Η (d) μετράτε απευθείας με τη χρήση ταινίας μέτρησης. Ωστόσο, η (d) –που μετράτε απευθείας με τη χρήση ταινίας μέτρησης– φαίνεται ότι υπερεκτιμά το PWV και γι' αυτό συνιστάται διόρθωση πολλαπλασιάζοντας με τον παράγοντα 0,8 κατά τον τύπο  $PWV=0,8*d (m)/t (s)$ , ώστε να υπολογίζεται το πραγματικό PWV του εξεταζόμενου<sup>308</sup>. Ο (t) δίδεται αυτόματα από το σύστημα και ποσοτικοποιείτε ως το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ της μετάδοσης του σφυγμικού κύματος από την καρωτίδα αρτηρία στην κερκιδική ή τη μηριαία αρτηρία και του σχηματισμού των δύο αντίστοιχων κυματομορφών. Οι δύο κυματομορφές καταγράφονται ταυτόχρονα στη δεξιά κοινή καρωτίδα αρτηρία και στη δεξιά μηριαία αρτηρία (μέθοδος “foot to foot”) διαμέσου μηχανικών μετατροπών τοποθετημένων στην επιφάνεια του σώματος σε επαφή με το δέρμα, ή με τη χρήση τονομέτρων που ασκούν ελαφρά πίεση πάνω από τις αρτηρίες<sup>308</sup>.

Η χρήση της βραχιόνιας ΑΠ παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος στην αξιολόγηση και παρακολούθηση της ΑΥ, κυρίως λόγω της ευκολίας μέτρησής της καθώς και της μεγάλης ποικιλίας και διαθεσιμότητας συσκευών για κλινική χρήση. Παρ' όλα αυτά είναι γνωστό εδώ και περισσότερο από μισό αιώνα ότι η βραχιόνια ΑΠ δεν αντανακλά με ακρίβεια την κεντρική ΑΠ, δηλαδή την πίεση στο επίπεδο της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων (ιδανικά στο επίπεδο της αορτικής ρίζας)<sup>309</sup>. Συγκεκριμένα, η βραχιόνια συστολική ΑΠ εμφανίζει υψηλότερες τιμές από την αντίστοιχη αορτική, ενώ η διαστολική και η μέση ΑΠ παραμένουν ουσιαστικά αμετάβλητες σε όλο το μήκος του αρτηριακού δικτύου. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται ενίσχυση της ΑΠ (blood pressure amplification) μεταξύ των κεντρικών και περιφερικών αρτηριών, και συμβατικά ορίζεται ως ο λόγος της περιφερικής προς την κεντρική ΑΠ. Η ενίσχυση αυτή είναι ένα αδιαμφισβήτητο φυσιολογικό φαινόμενο, το οποίο περιεγράφηκε αρχικά σε επεμβατικές μελέτες, και απορρέει από το γεγονός ότι η ΑΠ είναι ένα περιοδικά ταλαντευόμενο κύμα (σφυγμικό κύμα), το οποίο ταξιδεύει από την καρδιά και τις μεγάλες-ελαστικές αρτηρίες προς τις στενότερες, περιφερικές, μυϊκού τύπου αρτηρίες, αλλά και αντανακλάται προς τα πίσω σε πολλαπλά σημεία του αρτηριακού δικτύου.

Οι ανακλάσεις του περιφερικά κινούμενου σφυγμικού κύματος συμβαίνουν λόγω αλλαγών ή μεταβολών στις αγγειακές ιδιότητες (π.χ. αρτηριακή σκληρία, αγγειοκινητικός τόνος) ή στην αρχιτεκτονική των αγγείων (π.χ. διακλαδώσεις, ασβετώσεις). Έχουν προταθεί ποικίλα πρότυπα κεντρικών κυματομορφών πίεσης, εξαρτώμενα κυρίως από τον συγχρονισμό της σύζευξης του περιφερικά εξωθούμενου και του ανακλώμενου κύματος – νωρίς κατά τη διάρκεια της συστολικής φάσης ή πιο αργά κατά τη διάρκεια της διαστολικής<sup>308</sup>. Συγκεκριμένα, σε νεαρά και υγιή άτομα με ελαστικές αρτηρίες το ανακλώμενο κύμα φτάνει στην αορτή κατά τη διαστολική φάση, ενισχύοντας έτσι τη στεφανιαία αιμάτωση. Αντίθετα σε ηλικιωμένα άτομα με σκληρά αγγεία το ανακλώμενο κύμα προσεγγίζει ταχύτερα την καρδιά, συνέχεται με το εξωθούμενο κύμα κατά τη συστολική φάση ενισχύοντάς το και αυξάνοντας την κεντρική συστολική ΑΠ, μειώνοντας ταυτόχρονα την ενίσχυση της ΑΠ, αξίζει να

σημειωθεί ότι ο βαθμός της ενίσχυσης της ΑΠ –τόσο μεταξύ ατόμων όσο και στο ίδιο άτομο– δεν είναι σταθερός και εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων, όπως η ηλικία, το φύλο, το ύψος, η καρδιακή συχνότητα καθώς και η λήψη αγγειοδραστικών ουσιών, επομένως η κεντρική ΑΠ δεν μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια βάσει της αντίστοιχης βραχιόνιας, αλλά πρέπει κάθε φορά να υπολογισθεί. Οι κεντρικές πιέσεις μπορούν να υπολογισθούν είτε με επεμβατικό είτε με μη επεμβατικό τρόπο. Οι διαθέσιμες μη επεμβατικές τεχνικές εκτίμησης των κεντρικών πιέσεων επιτρέπουν την ευρύτερη εφαρμογή τους στην έρευνα και στην κλινική πράξη, ενώ μπορούν να πραγματοποιηθούν τόσο σε στατικές συνθήκες στο ιατρείο όσο και εκτός ιατρείου με τη μορφή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων απαιτούνται 3 βήματα: 1) η καταγραφή μιας περιφερικής κυματομορφής πίεσης, 2) η βαθμονόμηση αυτής της κυματομορφής με την περιφερική ΑΠ, 3) ο μετασχηματισμός της περιφερικής κυματομορφής σε κεντρική κυματομορφή πίεσης. Η τονομετρία (applanation tonometry) αποτελεί την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη τεχνική αξιολόγησης της κεντρικής ΑΠ. Η εφαρμογή της μεθόδου διεξάγεται σε επιφανειακές αρτηρίες (π.χ. κερκιδική ή καρωτίδα) με χρήση του τονόμετρου<sup>310</sup>, ενός οργάνου (συνήθως σε μορφή στυλό) το οποίο φέρει αισθητήρες υψηλής ευκρίνειας στο άπω άκρο του για την καταγραφή του σφυγμικού κύματος, μετατρέποντας τις μηχανικές δυνάμεις σε ηλεκτρικό σήμα. Το συνηθέστερο σημείο πρόσβασης αποτελεί η κερκιδική αρτηρία, καθώς είναι εύκολα προσβάσιμη και συμπίεσιμη, αφού υπέρκειται οστέινων δομών. Συγκριτικά, η τονομετρία της καρωτίδας παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα καθώς απαιτεί μεγαλύτερη δεξιότητα εκ μέρους του χειριστή, εφόσον η αρτηρία βρίσκεται βαθύτερα, είναι σχετικά κινητή και δυσκολότερο να συμπιεστεί, ενώ η παραγωγή επαναλήψιμων καταγραφών είναι δυσχερέστερη. Επιπλέον, η κίνηση παρακείμενων δομών δημιουργεί artefacts κατά την αναπνοή, και η πιθανή πίεση των καρωτιδικών κόλπων μπορεί να διεγείρει τους τασεούποδοχείς, ενώ ο κίνδυνος αποκόλλησης καρωτιδικών πλακών δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς, παρότι αποτελεί ένα μάλλον θεωρητικό ενδεχόμενο. Αφού, λοιπόν, καταγραφεί η περιφερική κυματομορφή πίεσης, ακολούθως αυτή βαθμονομείται με χρήση της βραχιόνιας ΑΠ –μπορεί να χρησιμοποιηθεί η συστολική και διαστολική ΑΠ είτε η μέση και διαστολική ΑΠ. Στην πρώτη περίπτωση η βαθμονόμηση μπορεί να εφαρμοστεί μόνο για την τονομετρία της κερκιδικής αρτηρίας, έχοντας πάντα στο μυαλό μας τα όποια σφάλματα εισάγονται λόγω του φαινομένου ενίσχυσης της ΑΠ μεταξύ βραχιόνιας και κερκιδικής αρτηρίας<sup>310</sup>. Στη δεύτερη περίπτωση η βαθμονόμηση μπορεί να εφαρμοστεί τόσο στην τονομετρία της κερκιδικής όσο και της καρωτίδας, λαμβάνοντας υπόψη ότι η μέση και η διαστολική ΑΠ παραμένουν πρακτικά αμετάβλητες σε όλο το μήκος του αρτηριακού δικτύου. Λόγω ανατομικής γεινίασης της καρωτίδας με την αορτή, οι καρωτιδικές κυματομορφές πίεσης θεωρείται ότι αντανακλούν τις αντίστοιχες αορτικές κυματομορφές· θα πρέπει εδώ όμως να τονιστεί η έλλειψη επαρκών δεδομένων σύγκρισης καρωτιδικών και αορτικών πιέσεων. Ακολούθως, για την περίπτωση της κερκιδικής τονομετρίας απαιτείται η εφαρμογή γενικευμένων συναρτήσεων μετασχηματισμού (generalized transfer functions), οι οποίες αποτελούν μαθηματικά μοντέλα/αλγόριθμους που έχουν αναπτυχθεί για τη μετατροπή των περιφερικών κυματομορφών στις αντίστοιχες αορτικές κυματομορφές πίεσης. Το πλέον γνωστό και ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σύστημα που ακολουθεί τις προαναφερθείσες τεχνολογίες και αποτελεί την gold standard τεχνική μη

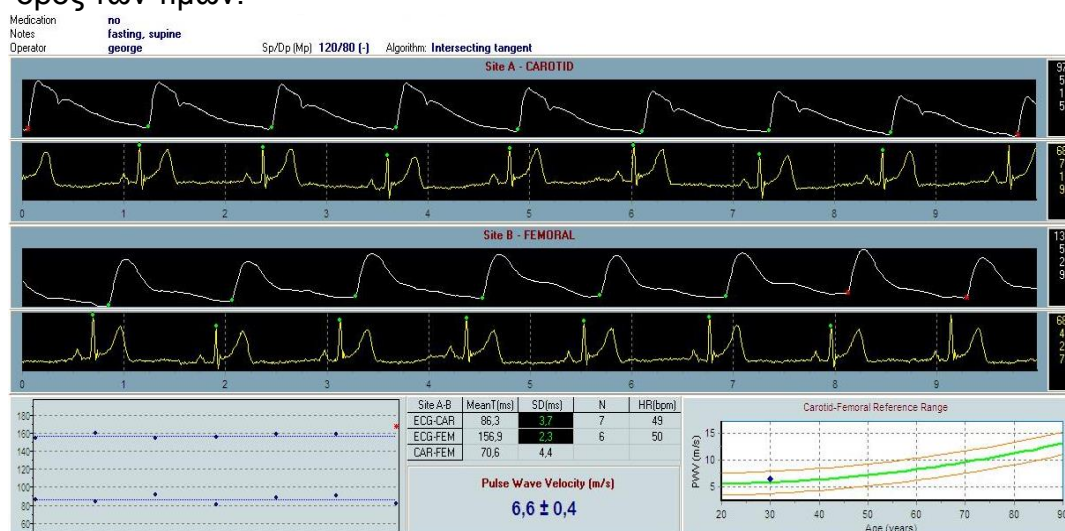
επεμβατικής αξιολόγησης κεντρικών πιέσεων αποτελεί το Sphygmocor (Atcor, Sydney, Australia)<sup>310</sup>. Η προαναφερθείσα συσκευή έχει δοκιμαστεί σε επεμβατικές μελέτες με χρήση ενδαρτηριακών μετρήσεων<sup>310</sup>, παραμένει ακόμα όμως υπό διερεύνηση η ακρίβεια των μετρήσεων, όταν στη βαθμονόμηση των κυματομορφών χρησιμοποιούνται μη επεμβατικές μετρήσεις περιφερικής ΑΠ.

### 1.5.1.2 Πρωτόκολλο

Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη, προσήλθαν στο εργαστήριο μας νηστικοί, απέχοντας από τη χρήση καφεΐνης και καπνού για ένα 12ώρο, και χωρίς την λήψη των πρωινών τους φαρμάκων. Μετά από την καταγραφή των ανθρωπομετρικών παραμέτρων (ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης, περιφέρειας και βραχίονα) και αφού παρέμειναν για 5-10 λεπτά σε ύπτια θέση, δίνοντας συγχρόνως ένα σύντομο ιστορικό, υπεβλήθησαν στις ακόλουθες απλές, ανώδυνες και αναίμακτες αιμοδυναμικές και αγγειολογικές εξετάσεις. Η συνολική διαδικασία διήρκεσε περίπου 40 λεπτά με τον ασθενή πάντα σε ύπτια θέση.

- *Βήμα 1: Εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας με μέτρηση της καρωτίδο-μηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) (Sphygmocor Atcor, Australia)<sup>305</sup>.*

Μετά την τοποθέτηση τριών καλωδίων για την καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος και τον υπολογισμό της απόστασης μεταξύ των θέσεων καταγράφηκαν οι κυματομορφές της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας. Πραγματοποιήθηκαν δύο καταγραφές της καρωτίδο-μηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος (χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της τονομετρίας και της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος)<sup>311,312</sup>, ενώ σε περίπτωση που υπήρχε μεγάλη απόκλιση μεταξύ των τιμών (της τάξης των 0,5m/sec) έγινε και τρίτη μέτρηση. Από τις παραπάνω δύο ή τρεις μετρήσεις υπολογίσθηκε ο μέσος όρος των τιμών.



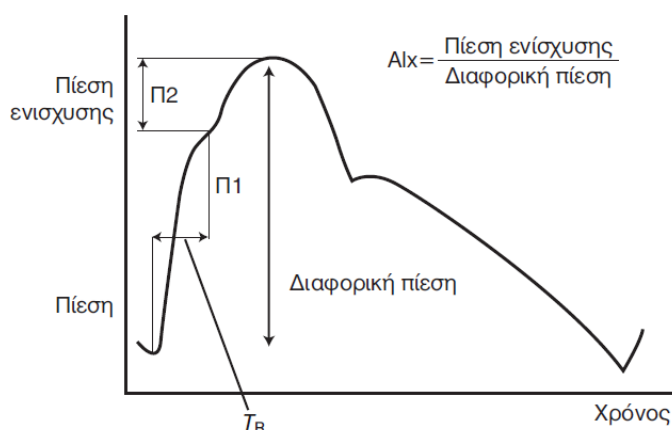
**Εικόνα 1:** Μέτρηση της καρωτίδο-μηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος με το ειδικό λογισμικό *Sphygmocor Atcor*.

- **Βήμα 2:** Υπολογισμός του κνημοβραχιόνιου δείκτη (*ankle brachial index-ABI*) (*MicrolifeWatchBPpro*).

Με τη περιχειρίδα στο δεξί βραχίονα του εξεταζόμενου πραγματοποιήθηκε μια τριπλέτα μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης στο δεξί και στη συνέχεια στο αριστερό κάτω άκρο, αντίστοιχα. Από τις τρεις μετρήσεις υπολογίσθηκε ο μέσος όρος και αντίστοιχα μετρήθηκε ο αριστερός (LABI) και ο δεξιός (RABI) κνημοβραχιόνιος δείκτης. Επίσης για την ανάλυση του σφυγμικού κύματος χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης από τη δεύτερη τριπλέτα.

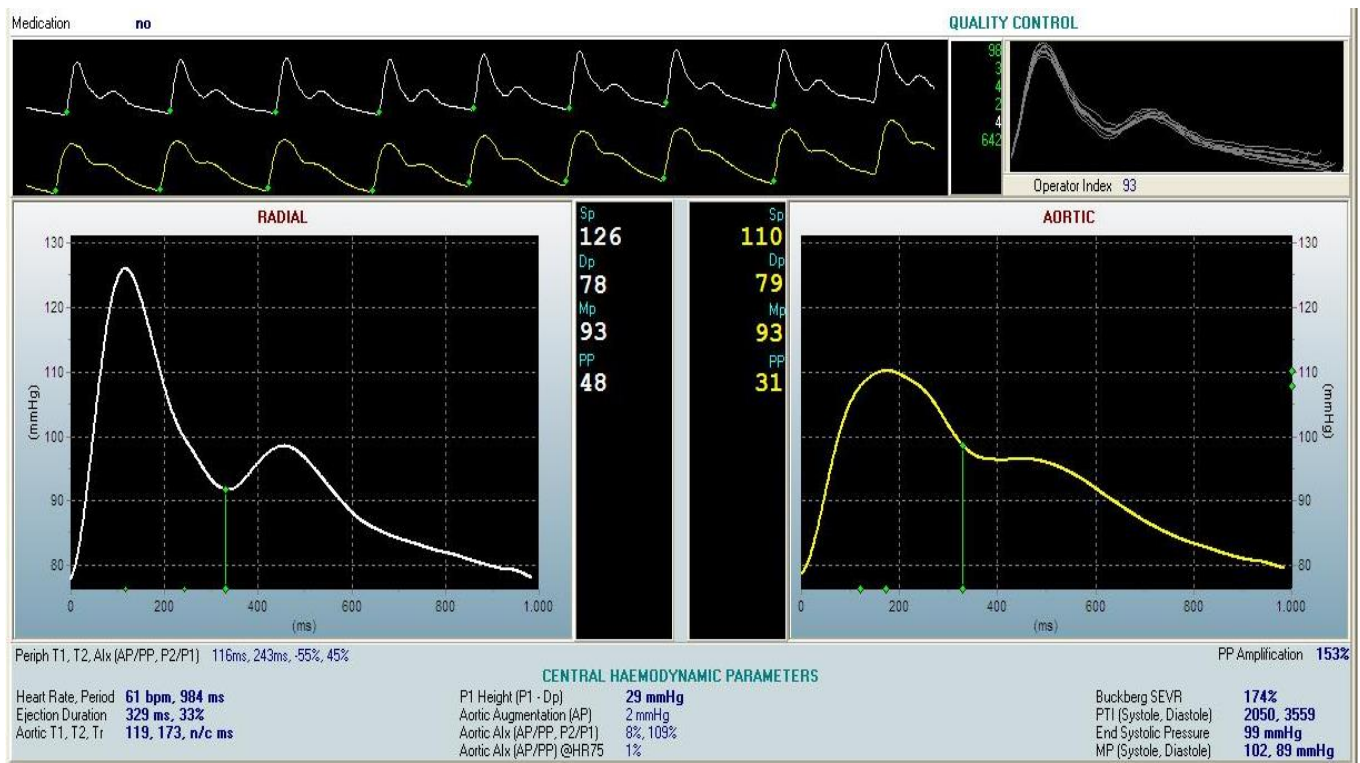
- **Βήμα 3:** Υπολογισμός της κεντρικής πίεσης και του δείκτη προσαύξησης αυτής (*augmentation index*) με τη μέθοδο της τονομετρίας και της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος (*Pulse wave analysis-PWA, Sphygmocor Atcor, Australia*)<sup>310</sup>.

Για τη βαθμονόμηση των κερκιδικών τονομετρικών σημάτων χρησιμοποιήθηκε η πίεση της βραχιόνιου αρτηρίας (βήμα 2). Πραγματοποιήθηκαν δύο ή τρεις (εφόσον υπήρχε απόκλιση της τάξης του 5% μεταξύ των δύο πρώτων) καταγραφές των κυματομορφών πίεσης στην δεξιά κερκιδική αρτηρία του εξεταζόμενου, δίνοντας μάλιστα ιδιαίτερη έμφαση στα σφάλματα βαθμονόμησης<sup>313</sup>. Από την περαιτέρω ανάλυση των καμπυλών της κερκιδικής αρτηρίας υπολογίσθηκαν οι κεντρικές πιέσεις, ο δείκτης υπενδοκάρδιας αιμάτωσης καθώς η πίεση προσαύξησης και ο δείκτης προσαύξησης όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Δεδομένου της επίδρασης της καρδιακής συχνότητας, η πίεση προσαύξησης και ο δείκτης διορθώθηκαν ως προς αυτήν (75 σφύξεις/λεπτό).



**Εικόνα 2:** Απεικόνιση της πίεσης ενίσχυσης, της διαφορικής πίεσης και του τρόπου υπολογισμού του δείκτη ενίσχυσης ή προσαύξησης.





**Εικόνα 3:** Μέτρηση της κεντρικής-αορτικής πίεσης, της πίεσης ενίσχυσης, της διαφορικής πίεσης και του δείκτη ενίσχυσης ή προσαύξησης

- **Βήμα 4:** Εκτίμηση αγγειακών ιδιοτήτων, λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και κοιλιο-αρτηριακής σύζευξης

Για την περαιτέρω μελέτη των ιδιοτήτων του αρτηριακού δικτύου και της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, επιπρόσθετοι δείκτες υπολογισθήκαν συνδυάζοντας τις παραπάνω μετρήσεις με ηχωκαρδιογραφικές μετρήσεις<sup>314-316</sup>. Υπολογίσθηκε ο δείκτης αρτηριακής σκληρίας (aortic stiffness index) ως το ποσοστό της διαφοράς της μεταβολής της διαμέτρου της ανιούσας αορτής στη συστολή και στη διαστολή<sup>317</sup>. Η αρτηριακή σκληρία χαρακτηρίστηκε ως ενεργό αρτηριακή ελαστικότητα (effective arterial elastance,  $E_a$ ), ένας δείκτης που περιλαμβάνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, την συνολική αρτηριακή ευενδοτότητα, την χαρακτηριστική αντίσταση-εμπέδηση και τα συστολικά και διαστολικά χρονικά διαστήματα και υπολογίσθηκε ως ο λόγος της κεντρικής τελοσυστολικής πίεσης προς τον όγκο παλμού<sup>307</sup>. Για το περαιτέρω χαρακτηρισμό του αρτηριακού φορτίου, εξατομικευμένες συνιστώσες του μετρήθηκαν. Η συνολική αρτηριακή ευενδοτότητα (total arterial compliance) και οι συνολικές περιφερικές αντιστάσεις (total peripheral resistance) υπολογίσθηκαν ως ο λόγος του όγκου παλμού προς τη διαφορική πίεση και ως ο λόγος της μέσης αρτηριακής πίεσης διαιρούμενος με την καρδιακή παροχή

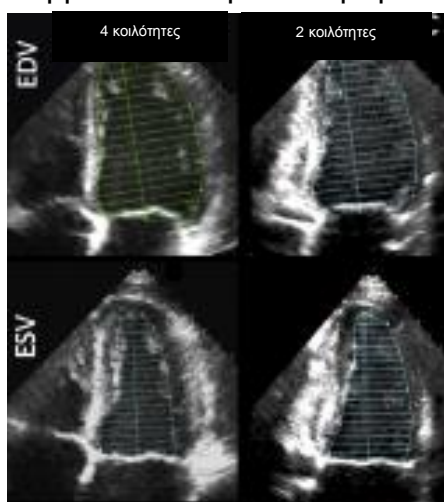
επί 80 αντίστοιχα<sup>318</sup>. Η συστολική σκληρία της αριστερής κοιλίας χαρακτηρίστηκε ως τελοσυστολική ελαστικότητα (end-systolic elastance, Ees), μία ανεξάρτητη του όγκου, μέτρηση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και υπολογίστηκε ως ο λόγος της κεντρικής τελοσυστολικής πίεσης προς το τελοσυστολικό όγκο<sup>315</sup>. Ο αναίμακτος αυτός τρόπος φαίνεται να συσχετίζεται καλά με τις αιμοδυναμικές μεθόδους εκλογής. Η υπολογιζόμενη με αυτό το τρόπο ελαστικότητα εκτός από τις ινότροπες καταστάσεις φαίνεται να επηρεάζεται και από τις παθητικές ιδιότητες και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και γι' αυτό το λόγο επιπρόσθετοι δείκτες λειτουργικότητας όπως το έργο παλμού (LV stroke work=τελοσυστολική πίεση επί τον όγκο παλμού), και συσταλτικότητας, όπως ο δείκτης έργου παλμού (stroke work index= έργο παλμού /τελοσυστολικός όγκος) εκτιμήθηκαν<sup>315</sup>. Ο λόγος της ενεργού αρτηριακής ελαστικότητας προς την τελοσυστολική ευενδοτότητα, Ea/Ees, χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης εκτίμησης της κοιλιό-αρτηριακής σύζευξης, όπως έχει αξιολογηθεί σε προηγούμενες μελέτες και έχει εφαρμοσθεί σε διαφορές κλινικές σειρές μελετών<sup>319</sup>. Μάλιστα, για την περαιτέρω κατανόηση της σχέσης της κοιλιό-αρτηριακής σύζευξης με την ενεργητική αποδοτικότητα της αριστερής κοιλίας χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση της επιφανείας πίεσης-όγκου (pressure-volume area, PVA) όπως έχει προταθεί από τον Suga και τους συνεργάτες του<sup>315,320</sup>. Η επιφάνεια πίεσης-όγκου παριστά την συνολική μηχανική ενέργεια για την πραγματοποίηση της συστολής της αριστερής κοιλίας και σχετίζεται γραμμικά με την κατανάλωση του οξυγόνου του μυοκαρδίου ανά συστολή ( $PVA=(\text{τελοσυστολική πίεση} \cdot \text{όγκο παλμού})+(\text{τελοσυστολική πίεση} \cdot (\text{τελοσυστολικό όγκο}/2))$ ). Εν συνεχεία η ενεργητική αποδοτικότητα της αριστερής κοιλίας καθορίστηκε ως ο λόγος του έργου παλμού προς την επιφάνεια πίεσης-όγκου<sup>320</sup>.

## 1.5.2 Ηχωκαρδιογραφική μελέτη-παράμετροι παραμόρφωσης

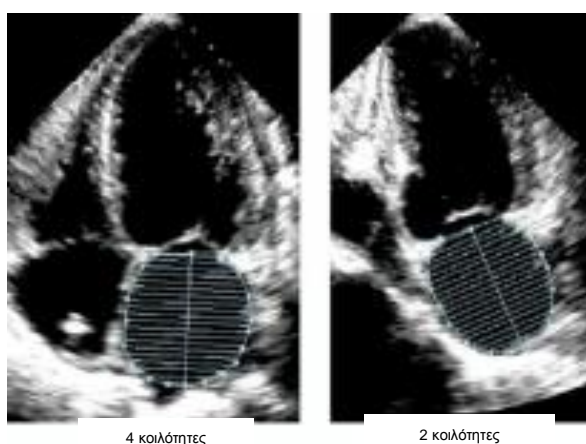
### 1.5.2.1 Συμβατική, Doppler και ιστική ηχωκαρδιογραφία

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε μια αναλυτική ηχωκαρδιογραφική μελέτη από τον ίδιο χειριστή, χρησιμοποιώντας το Vivid 7 pro, (General Electric Medical Systems, Horten, Norway) μηχανήμα υπερήχων, εφοδιασμένο με 2.5 MHz κεφαλή υπερήχων. Όλες οι εικόνες ελήφθησαν με προκαθορισμένα frame rate > 50/δευτερόλεπτο και αποθηκευτήκαν για περαιτέρω off-line ανάλυση με το λογισμικό EchoPac 113.05 (GE Healthcare, Horten, Norway).

Το πρωτόκολλο της μελέτης περιλάμβανε μία ολοκληρωμένη εκτίμηση του μεγέθους και της λειτουργικότητας των δύο κοιλιών, των κόλπων, του περικαρδίου καθώς και των βαλβίδων με τη χρήση συμβατικής, Doppler αλλά και ιστικής ηχοκαρδιογραφίας<sup>266,288,294,321–323</sup>. Οι όγκοι (τελοσυστολικός, τελοδιαστολικός) της αριστερής κοιλίας και το κλάσμα εξώθησης αυτής υπολογίστηκαν με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson (εικόνα 4)<sup>266</sup>. Ο τελοσυστολικός όγκος του αριστερού κόλπου εκτιμήθηκε από την κορυφαία τομή των 4 και 2 κοιλοτήτων με τη μέθοδο των δίσκων (εικόνα 5), ενώ η μάζα της αριστερής κοιλίας υπολογίσθηκε με την area-length μέθοδο<sup>266</sup>. Η εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στηρίχτηκε στο πρόσφατο δημοσιευμένο αλγόριθμο<sup>294</sup>. Το πρώιμο κύμα E και το κολπικό A κύμα της διαμυροειδικής ροής λήφθηκε με την τοποθέτηση του παλμικού Doppler στα άκρα των μιτροειδικών γλωχίνων (εικόνα 6). Το συστολικό S, το

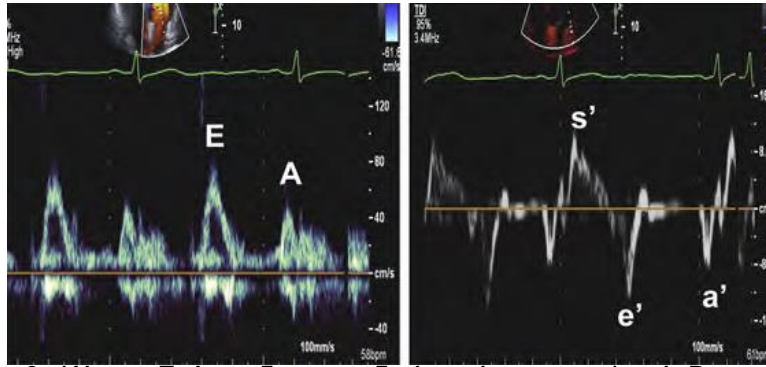


**Εικόνα 4:** Τροποποιημένη μέθοδος Simpson's για τον υπολογισμό των όγκων και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (τροποποιημένο από *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271).

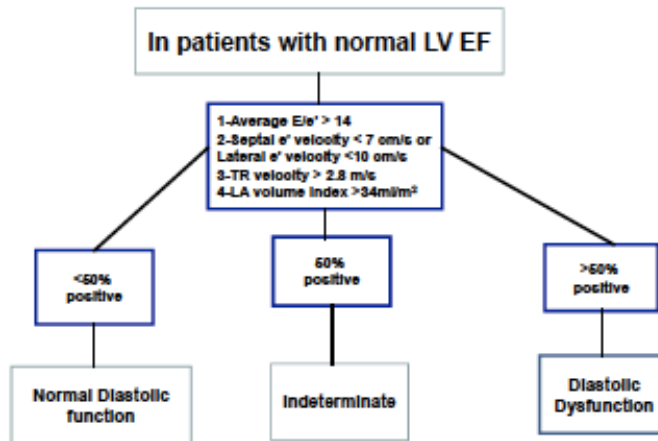


**Εικόνα 5:** Μέθοδος των δίσκων για τον υπολογισμό του όγκου του αριστερού κόλπου από τις κορυφαίες τομές των 4 και 2 κοιλοτήτων (τροποποιημένο από *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271).

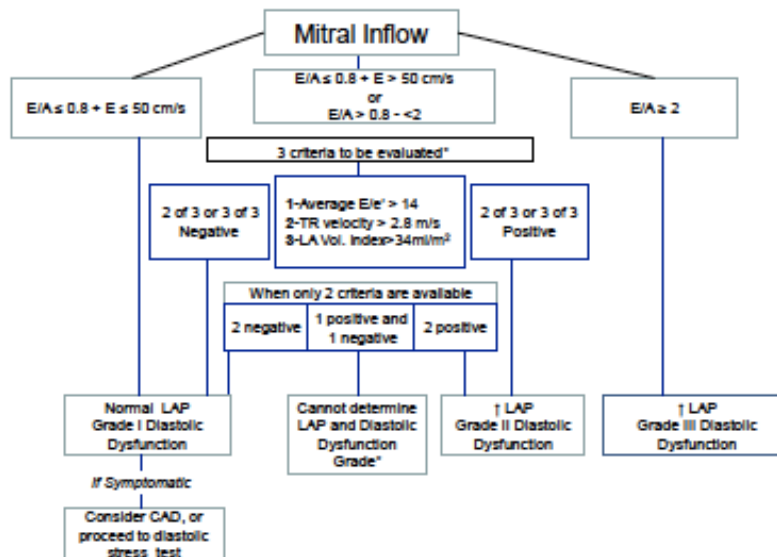
πρώιμο διαστολικό e' και το κολπικό a' κύμα υπολογίσθηκε με την παλμικό ιστικό Doppler ως ο μέσος όρος των αντίστοιχων κυμάτων από το πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (εικόνα 8). Ο δείκτης E/e' χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.



**Εικόνα 6:** Κύματα E, A της διαμπρωειδικής ροής με το παλμικό Doppler, συστολικό S και διαστολικά κύματα e', a' με το ιστικό Doppler στο πλάγιο μπρωειδικό δακτύλιο.



Αλγόριθμος εκτίμησης διαστολικής δυσλειτουργίας ΑΚ, τροποποιημένο από *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;22(2):107-133.

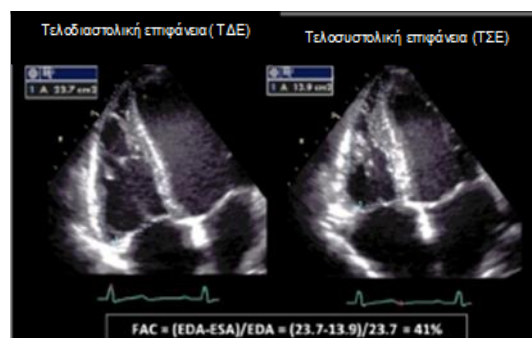


Αλγόριθμος εκτίμησης πιέσεων πλήρωσης ΑΚ, τροποποιημένο από *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;22(2):107-133.

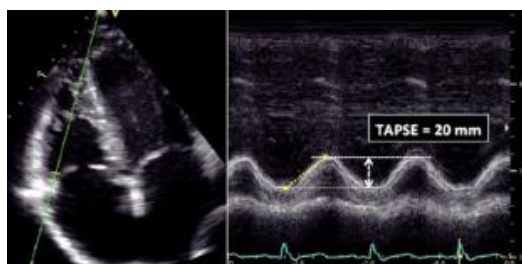
Η τροποποιημένη κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της τελοδιαστολικής και τελοσυστολικής επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (εικόνα 7) καθώς και του τελοσυστολικού όγκου (μέθοδος των δίσκων) του δεξιού κόλπου<sup>302</sup>. Η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στηρίχθηκε στο λόγο E/A της διατριγωνικής ροής και στο λόγο E/e' από το πλάγιο τριγωνικό δακτύλιο. Η κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (FAC, εικόνα 8), ο γνωστός δείκτης Tapse (μέτρηση με το m-mode της μετατόπισης του πλάγιου τριγωνικού δακτυλίου στη συστολή, εικόνα 9) και το συστολικό κύμα S, μετρούμενο με το ιστικό Doppler στο πλάγιο τριγωνικό δακτύλιο (εικόνα 10), χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας<sup>302</sup>. Η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (ΣΠΠΑ) υπολογίσθηκε με βάση την εξίσωση του Bernoulli, από την μέγιστη ταχύτητα της ανεπάρκειας της τριγλώχινας και την πίεση του δεξιού κόλπου όπως αυτή υπολογίζεται από το μέγεθος της κάτω κοίλης φλέβας και την μεταβολή αυτού με την εισπνοή (ΣΠΠΑ=4\*μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας<sup>2</sup> + πίεση του αριστερού κόλπου)<sup>302</sup>. Η αξιολόγηση όμως της ύπαρξης πνευμονικής υπέρτασης στηρίχθηκε στο νέο προτεινόμενο αλγόριθμο της ευρωπαϊκής καρδιολογίας όπως αναλύθηκε στο κεφάλαιο 2.8, και ο οποίος στηρίζεται στη μέγιστη ταχύτητα της ανεπάρκειας της τριγλώχινας και στα επιπρόσθετα ηχοκαρδιογραφικά σημεία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας<sup>175</sup>.



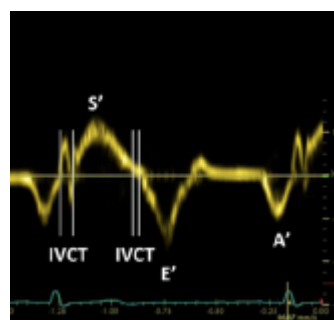
**Εικόνα 7:** Τροποποιημένη κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων για τον υπολογισμό της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας



**Εικόνα 8:** Κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας-FAC



**Εικόνα 9:** Tapse, μέτρηση με το m-mode της μετατόπισης του πλάγιου τριγωνικού δακτυλίου στη συστολή



**Εικόνα 10:** Συστολικό S κύμα με το ιστικό Doppler στα πλάγια τριγωνικά δακτύλια





Η ανάλυση ξεκινούσε από την κορυφαία τομή των 3 κοιλοτήτων μετά το καθορισμό του χρονικού στιγμιότυπου σύγκλεισης της αορτικής βαλβίδας με την μέθοδο Doppler.

### **Βήμα 1 :** καθορισμός στιγμιότυπου σύγκλεισης αορτικής βαλβίδας

Από ένα επαρκές σήμα Doppler όπου φαίνονται και τα στιγμιότυπα σύγκλεισης της βαλβίδας, πηγαίνουμε στο **measure**, ανοίγουμε το φάκελο **event timing**, επιλέγουμε **AVC** και ορίζουμε το δείκτη στο κλείσιμο της βαλβίδας πάνω στο σήμα Doppler.

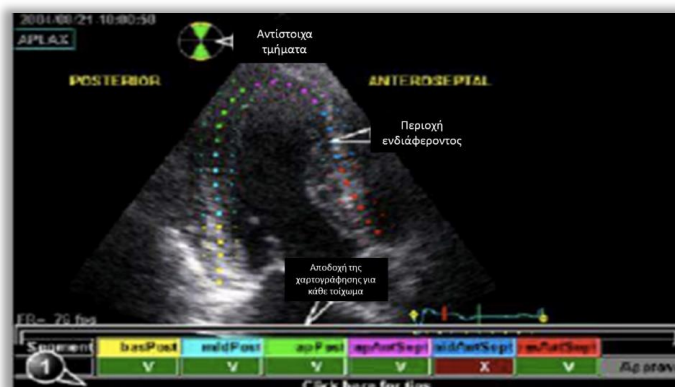
### **Βήμα 2:** Q ανάλυση

Εν συνεχεία επιλέγουμε την κορυφαία τομή των 3 κοιλοτήτων (APLAX), πατάμε Q analysis και επιλέγουμε την επιθυμητή εικόνα για να προχωρήσει η ανάλυση



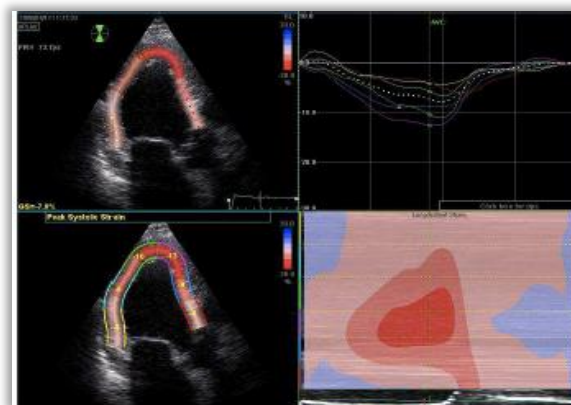
### **Βήμα 3:** Ορισμός περιοχής ενδιαφέροντος, ROI

Ορίζουμε διάφορα σημεία στα ενδοκαρδιακά όρια κυκλικά από το οπίσθιο τοίχωμα μέχρι το βασικό μεσοκοιλιακό και εν συνεχεία ελέγχουμε την ποιότητα του tracking προσαρμόζοντας το ROI έτσι ώστε να περιλαμβάνει ολόκληρο το μυοκαρδιακό τοίχωμα και να μην επεκτείνεται πέρα του επικαρδίου.



**Εικόνα 11:** Καθορισμός περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) και αποδοχή της χαρτογράφησης.

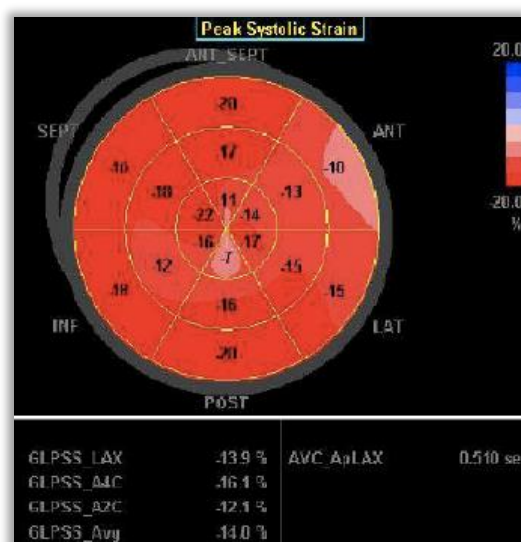
Εν συνεχεία αφού ελέγχουμε και αποδεχόμαστε το tracking για τα τοιχώματα, πατάμε το Arrgone και εμφανίζεται η παραμετρική απεικόνιση του συστολικού strain για την τομή APLAX ενώ πατώντας το Quad εμφανίζεται η τετραπλή απεικόνιση με όλες τις λεπτομέρειες (εικόνα 12).



**Εικόνα 12:** Τετραπλή απεικόνιση του strain στην κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων.

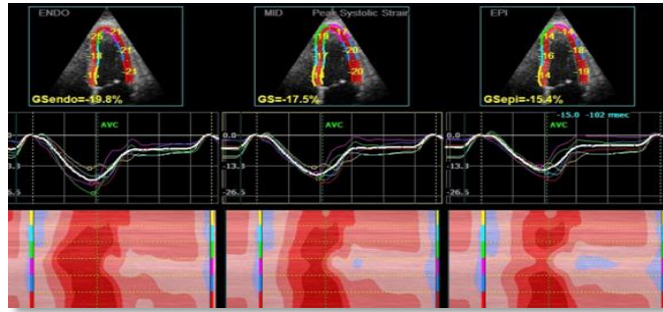
#### **Βήμα 4-5:** ανάλυση κορυφαίων τομών 4 και 2 κοιλοτήτων

Επαναλαμβάνουμε τα προηγούμενα βήματα ανακαλώντας τις εικόνες των 4 και 2 κοιλοτήτων και με την ολοκλήρωση όλων των βημάτων υπολογίζεται το συνολικό μέγιστο συστολικό επίμηκες strain της αριστερής κοιλίας (εικόνα 13) καθώς επίσης το strain rate αλλά και το 3-στρωματικό strain σε κάθε μυοκαρδιακό στρώμα (εικόνα 14).



**Εικόνα 13:** Απεικόνιση του συνολικού επίμηκους strain, “bull eye’s”





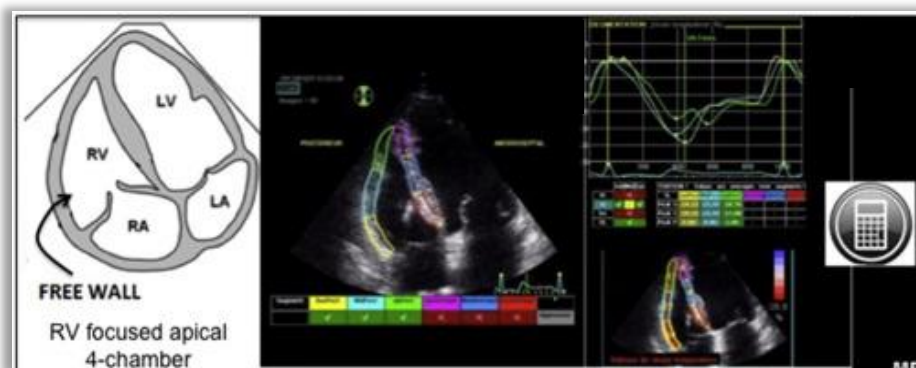
**Εικόνα 14:** Υπολογισμός του strain στα διάφορα μυοκαρδιακά στρώματα

**Βήμα 6:** Υπολογισμός του κυκλοτερούς strain

Αναλύοντας την εικόνα στο βραχύ άξονα στο ύψος των θηλοειδών μυών λαμβάνουμε το συνολικό μέγιστο συστολικό κυκλοτερές και ακτινικό strain της αριστερής κοιλίας αλλά όπως προ είπαμε υπολογίζουμε μόνο το κυκλοτερές, το συνολικό αλλά και στα 3 στρώματα: ενδοκάρδιο, μεσοκάρδιο, επικάρδιο

**Βήμα 7 :** Υπολογισμός του επιμήκους strain της δεξιάς κοιλίας

Στην τροποποιημένη κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων, επιλέγοντας την 4CH σκιαγραφούμε, δίνοντας πολύ προσοχή να μην επεκταθούμε πέρα του επικαρδίου, το λεπτό τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας και εν συνεχεία λαμβάνουμε τις τιμές για το συστολικό strain στο βασικό, μέσο και κορυφαίο τμήμα του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, τα οποία προσθέτουμε και τα διαιρούμε δια του 3 και έτσι υπολογίζουμε το συνολικό μέγιστο συστολικό strain του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (εικόνα 15). Το ίδιο επαναλαμβάνουμε και για τα διάφορα στρώματα της και υπολογίζουμε το αντίστοιχο strain για το ενδοκάρδιο, μεσοκάρδιο και επικάρδιο.



**Εικόνα 15:** Υπολογισμός του συνολικού strain του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας

## 1.6 Στατιστική ανάλυση

Ολόκληρη η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος STATA έκδοση 14 (StataCorp, Texas). Για το έλεγχο ύπαρξης κανονικής κατανομής των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Shapiro-Wilk τεστ. Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή αποτυπώθηκαν ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή αποτυπώθηκαν ως διάμεση τιμή (25-75% τεταρτημόρια). Η σύγκριση μεταξύ των ασθενών με ΣΣκ και των ατόμων-μαρτύρων έγινε με το  $\chi^2$  τεστ για τις κατηγορικές μεταβλητές, με το t-τεστ για τις συνεχείς με κανονική και με το Mann-Whitney U τεστ για τις συνεχείς με μη κανονική κατανομή μεταβλητές. Επίσης για την σύγκριση των μεταβλητών των ασθενών με ΣΣκ στην αρχική περίοδο και στην περίοδο της επανεκτίμησης χρησιμοποιήθηκε το paired t-τεστ. Ο έλεγχος για ύπαρξη συσχετίσεων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των Pearson και Spearman τεστ, ανάλογα με την ύπαρξη κανονική ή μη κατανομής. Επίσης, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική (backward) γραμμική ανάλυση για την εκτίμηση της ύπαρξης σχέσεων μεταξύ των ηχοκαρδιογραφικών και αγγειακών ευρημάτων με τα ειδικά χαρακτηριστικά της ΣΣκ. Τέλος, διορθώσεις ως προς τους βασικούς συγχετικούς παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, επιφάνεια σώματος, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αντιυπερτασικά φάρμακα και μέση αρτηριακή πίεση εφαρμόστηκαν αναλόγως των συνθηκών ενώ η τιμή  $p < 0.05$  ορίστηκε ως στατιστικώς σημαντική.

## 1.7 Αποτελέσματα

95 ασθενείς με ΣΣκ, (88,7% γυναίκες, ηλικίας  $53.3 \pm 13.7$ , έτη) εξετάστηκαν κατά την αρχική φάση και 66 από αυτούς, (ηλικίας  $53 \pm 12.2$ , έτη), επανεξετάστηκαν μετά από  $31.6 \pm 6.7$  μήνες. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τόσο κατά την αρχική περίοδο όσο και της περιόδου επανεκτίμησης απεικονίζονται στον **πίνακα 1**. Από τους ασθενείς με ΣΣκ, 58,7% είχε περιορισμένο και 41,3% είχε διάχυτο τύπο ΣΣκ. Επίσης το 67.09% και το 9.59% είχαν θετικά αντιποϊσομεράσης 70 και αντικεντρομεριδιακά αυτοαντισώματα αντίστοιχα. Όσον αφορά στην θεραπεία οι μισοί σχεδόν και παραπάνω ασθενείς ελάμβαναν κορτιζόνη, 24.21% μεθοτρεξάτη και 20% ελάμβανε αγωγή με αναστολείς 5-φωδφοδιεστεράσης για την θεραπεία των δερματικών ελκών. Επιπλέον, εκτός από το ότι οι ασθενείς με ΣΣκ είχαν μικρότερη επιφάνεια σώματος και μικρότερο ποσοστό καπνίσματος, οι λοιποί βασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία) ήταν παρόμοιοι σε σύγκριση με τους ασθενείς-μάρτυρες. Τέλος, μελετώντας την αντιυπερτασική αγωγή, οι ασθενείς με ΣΣκ ελάμβαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό ανταγωνιστές ασβεστίου, λόγω της αναγνωρισμένης τους αξίας στη θεραπεία των ελκών, και λιγότερο ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, πάντα σε σύγκριση με τους ασθενείς-μάρτυρες.

**Πίνακας 1: Δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΣκ και των ατόμων-μαρτύρων**

		<b>ΣΣκ (N= 95)</b>	<b>Ατομα-μάρτυρες (N=54 )</b>	<b>ΣΣκ (επανεκτίμηση) (N=66)</b>	<b>p*</b>
Ηλικία		53.3±13.7	53.5±12	53 ± 12.2	0.909
Φύλο (άνδρες, %)		11.6	13.0	-	0.803
Επιφάνεια σώματος (m <sup>2</sup> )		1.71 ± 0.16	1.78 ± 0.21	1.71 ± 0.16	<b>0.018</b>
Σακχαρώδης διαβήτης 1 ή 2		2.11	1.85	4.55	0.916
Αρτηριακή υπέρταση		60.0	68.52	62.12	0.362
Δυσλιπιδαιμία		21.28	27.78	21.54	0.370
Κάπνισμα		17.20	42.59	19.7	<b>0.001</b>
<b>Ειδικά χαρακτηριστικά της ΣΣκ</b>					
Διάρκεια νόσου ΣΣκ		7 (4-12)	Μη εφαρμόσιμο	9 (6-15)	-
Υπότυποι ΣΣκ	Περιορισμένο, (%)	58.7	Μη εφαρμόσιμο	44.62	-
	Διάχυτο, (%)	41.3	Μη εφαρμόσιμο	55.38	-
Αυτοαντισώματα	Αντικεντρομεριδικά, (%)	9.59	Μη εφαρμόσιμο	5.77	-
	Αντιποπιοσομεράσης 70,(%)	67.09	Μη εφαρμόσιμο	71.43	-
Εκτάση και προσβολή λοιπών οργάνων	Πνευμονική ίνωση (%)	65.93	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διάθεσιμο</b>	-
	Δυναμική ζωτική χωρητικότητα	86.22±17.57	Μη εφαρμόσιμο	83.24±17.56	-
	Ικανότητα διάχυσης CO, %	62.70±18.18	Μη εφαρμόσιμο	58.48±19.07	-
	Νεφρική κρίση (%)	2.20	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διάθεσιμο</b>	-
	Προσβολή κατώτερου ΓΕΣ (%)	32.26	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διάθεσιμο</b>	-
	Προσβολή ανώτερου ΓΕΣ, (%)	65.59	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διάθεσιμο</b>	-
	Καταστροφές φαλάγγων? (%)	28.26	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διαθέσιμο</b>	-
	Δερματικά έλκη, (%)	53.26	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διαθέσιμο</b>	-
	Οστικές απορροφήσεις φαλάγγων, (%)	9.68	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διαθέσιμο</b>	-
	Ακρωτηριαμοί, (%)	1.08	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διαθέσιμο</b>	-
	Ασβεστώσεις (%)	17.20	Μη εφαρμόσιμο	<b>Μη διαθέσιμο</b>	-
	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>				
Φαρμακευτική αγωγή καρδιαγγειακού συστήματος	Ασπιρίνη	32.98	5.56	37.88	<b>&lt;0.001</b>
	Αντιυπερτασικά φάρμακα	60.64	40.74	63.64	<b>0.019</b>
	Ανταγωνιστές ασβεστίου	46.81	12.96	46.97	<b>&lt;0.001</b>
	Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης	15.96	9.26	16.67	0.251

ΣΣκ-ειδική φαρμακευτική αγωγή	Ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II	7.45	25.93	4.55	<b>0.005</b>
	Διουρητικά	7.45	15.09	3.03	0.141
	Κορτιζόνη	56.84	n/a	59.09	-
	Αναστολείς 5- φωσφοδιεστερά- σης	20.0	n/a	25.76	-
	Μεθοτρεξάτη	24.21	n/a	30.30	-
*p: σύγκριση μεταξύ ΣΣκ και ατόμων-μαρτύρων κατά την αρχική φάση της μελέτης					

Επί απουσίας βασικών κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και ηχωκαρδιογραφικών διαταραχών παρατηρήθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

A. Πρώιμες υποκλινικές διαταραχές της λειτουργικότητας της αριστερής και δεξιάς κοιλίας

Οι ασθενείς με ΣΣκ παρουσίαζαν μία πρώιμη υποκλινική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, καθώς ο τελοσυστολικός της όγκος ήταν μειωμένος και η μάζα της ελαφρώς αυξημένη. Επίσης, παρόλο που το κλάσμα εξώθησης ( $62.7\% \pm 3.4\%$  vs  $62.4\% \pm 4.9\%$ ,  $p=0.484$ ) δεν διάφερε μεταξύ των δύο πληθυσμών, πρώιμες διαταραχές της συσταλτικότητας της ΑΚ κατά τον επιμήκη (GLS AK:  $-20.43\% \pm 2.0\%$  vs.  $-21.51\% \pm -1.87\%$ ,  $p=0.001$ ), αλλά και τον κυκλοτερή (GCS LV:  $-22.7\%$  ( $-25.4\%$  -  $-21.2\%$ ) vs.  $-25.3\%$  ( $-28.3\%$  -  $-23.3\%$ ),  $p=0.003$ ) άξονα παρατηρήθηκαν. Όσον αφορά στην δεξιά κοιλία, πρώιμες διαταραχές της συστολικής (GLS ΔΚ:  $-25.72\% \pm 4.3\%$  vs.  $-28.30\% \pm 4.61\%$ ,  $p=0.012$ ) και διαστολικής (ΔΚ E/e':  $4.8$  ( $3.84-5.9$ ) vs.  $4.15$  ( $3.42-4.83$ )  $p=0.007$ ) λειτουργίας της, επίσης παρατηρήθηκαν (**πίνακας 2**). Μάλιστα, οι διαφορές αυτές διαταραχές στην πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίστηκαν με χαρακτηριστικά της νόσου. Το επίμηκες συνολικό συστολικό strain σχετίζονταν με την διάρκεια νόσου ( $b=0.14$ ,  $p=0.001$ ) και τη λήψη κορτιζόνης ( $b=1.15$ ,  $p=0.023$ ) ενώ το επίμηκες συνολικό συστολικό κυκλοτερές strain μόνο με την διάρκεια νόσου ( $b=0.17$ ,  $p=0.032$ ). Το επίμηκες συνολικό συστολικό strain του ελευθέρου τοιχώματος της ΔΚ σχετιζόταν με το υπότυπο της ΣΣκ ( $b=2.63$ ,  $p=0.042$ ), με το διάχυτο τύπο να εμφανίζει περισσότερο επηρεασμένες τιμές, και με τη λήψη μεθοτρεξάτης ( $b=3.13$ ,  $p=0.023$ ) (**πίνακας 3,4,5,6**).

**Πίνακας 2: Ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα της ΑΚ και ΔΚ**

	<b>ΣΣκ (N=95)</b>	<b>Μάρτυρες (N=54)</b>	<b>P μη σταθμι- σμένο</b>	<b>P σταθμι- σμένο*</b>	<b>P σταθμι- σμένο**</b>	<b>P σταθμι- σμένο ***</b>
<b>Αριστερή κοιλία (ΑΚ)</b>						
ΤΔΟ /ΕΣ (ml/m <sup>2</sup> )	40.3 (36.5-45.5)	43.8 (39.6-49.0)	<b>0.011</b>	<b>0.010</b>	<b>0.008</b>	<b>0.008</b>
ΤΣΟ /ΕΣ(ml/m <sup>2</sup> )	16.0 (12.8-18.7)	16.3 (14.3-19.8)	0.281	0.327	0.459	0.148
Μάζα/ΕΣ (g/m <sup>2</sup> )	70.0 (59.6-78.5)	68.1 (57.4-80.9)	0.772	0.677 b=1.57	0.740 b=1.41	0.09
Όγκος Α. κόλπου/ΕΣ (ml/m <sup>2</sup> )	27.4 (22.0-32.5)	27.0 (22.2-30.4)	0.711	0.469 b=1.16	0.484 b=1.28	0.428
ΚΕ (%)	62.7 ± 3.4	62.4 ± 4.9	0.649	0.477	0.315	0.484
Ε/Α (μπροειδής)	1.02 (0.84-1.29)	0.92 (0.81-1.17)	0.087	<b>0.028</b>	<b>0.037</b>	
Ε/Ε'	8.3 (6.6-9.9)	8.0 (6.8-8.9)	0.475	0.411	0.116	
S ΑΚ (cm/sec)	8.0 (7.5-9.5)	9.0 (8.0-10.0)	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
GLS ΑΚ ενδοκάρδιο (%)	-23.05 ± 2.32	-24.15 ± 2.19	<b>0.006</b>	<b>0.004</b>	<b>0.006</b>	<b>0.002</b>
GLS ΑΚ μεσοκάρδιο	-20.43 ± 2.0	-21.51 ± 1.87	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.003</b>	<b>0.001</b>
GLS ΑΚ επικάρδιο (%)	-18.20 ± 1.89	-19.25 ± 1.65	<b>0.001</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>
GLSR (sec <sup>-1</sup> )	1.49 (1.19-1.69)	1.54 (1.26-1.76)	0.287	0.151	0.121	0.059
GCS ΑΚ ενδοκάρδιο (%)	-31.2 (-34.6 - -29.1)	-34.3 (-39.7 - -32.6)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>
GCS ΑΚ μεσοκάρδιο (%)	-22.7 (-25.4 - -21.2)	-25.3 (-28.3- -23.3)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>
GCS ΑΚ επικάρδιο (%)	-17.2(-18.9 - -15.4)	- 18.8 (-21.5 - -17.4)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.008</b>	<b>0.010</b>	<b>0.015</b>
<p>ΕΣ=επιφάνεια σώματος, ΤΔΟ=τελοδιαστολικό όγκος, ΤΣΟ=τελοσυστολικός όγκος, ΚΕ= κλάσμα εξώθησης,  *Στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την επιφάνεια σώματος, τον σακχαρώδη διαβήτη, την  δυσλιπιδαιμία και την αρτηριακή υπέρταση.</p> <p>** Στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την επιφάνεια σώματος, τον σακχαρώδη διαβήτη, την  δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και την μέση πίεση</p> <p>*** Στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την επιφάνεια σώματος, τον σακχαρώδη διαβήτη, την  δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση, την μέση πίεση και την λήψη ανταγωνιστών ασβεστίου</p>						
<b>Δεξιά κοιλία</b>						
	<b>ΣΣκ (N=95)</b>	<b>Μάρτυρες (N=54)</b>	<b>P μη σταθμι- σμένο</b>	<b>P σταθμι- σμένο*</b>	<b>P σταθμι- σμένο**</b>	
ΤΔΕ/ΕΣ ΔΚ (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	16.2 (14.2-18.4)	16.95 (15.6-18.2)	0.103	0.515	0.155	
ΤΣΕ/ΕΣ ΔΚ (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	8.9 (7.8-9.9)	8.5 (7.1-9.8)	0.225	<b>0.028</b> b=0.73	0.534 b= -0.32	
ΤΣΕ δεξιού κόλπου (cm <sup>2</sup> )	13.9 (12.4-15.8)	13.6 (12.0-15.0)	0.152	<b>0.028</b>	0.907	

ΤΣΟ/ΕΣ δεξιού κόλπου (ml/m <sup>2</sup> )	20.0 (16.6-24.3)	17.5 (14.2-20.0)	<b>0.006</b>	0.074	0.572
Ε/Α τριγλώχινας	1.13 (0.90-1.31)	1.18 (1.02-1.30)	0.281	0.199	0.679
Ε/Ε' ΔΚ	4.83 (3.84-5.9)	4.15 (3.42-4.83)	<b>0.011</b>	<b>0.012</b>	<b>0.006</b>
ΣΠΠΑ (mmHg)	28.6 (23.5-33.1)	13.4 (11.8-14.6)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	-
ΧΕΣΡΠ (ms)	131.7 ± 26.1	136.8 ± 22.0	0.235	0.190	0.055 b=11.6
Tapse (cm)	2.2 (2.1-2.4)	2.4 (2.3-2.5)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	0.356
ΚΒ (%)	0.47 (0.42-0.51)	0.50 (0.46-0.56)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.132
S ΔΚ (cm/sec)	13 (12-15)	14 (13-15)	<b>0.026</b>	<b>0.054</b> <b>b=-0.80</b>	0.794 b=-0.17
Ε.Ι.Σ. (cm/sec <sup>2</sup> )	3.0 (2.4-3.5)	3.4 (3.0-3.9)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>	0.104
GLS ΕΤΔΚ	-25.72 ± 4.31	-28.30 ± 4.61	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.012</b>
GLS ΕΤΔΚ ενδοκάρδιο (%)	-27.98 ± 4.29	-30.56 ± 5.03	<b>0.002</b>	<b>0.001</b> <b>b=3.0</b>	0.084 b=2.57
GLS ΕΤΔΚ μεσοκάρδιο (%)	-25.72 ± -4.31	-28.30 ± -4.61	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.012</b>
GLS ΕΤΔΚ επικάρδιο(%)	-23.95(-26.9 - -21.8)	-26.3 (-29.3 - -24.1)	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.015</b>
GLS βασικό ΕΤΔΚ (%)	-26.3 ± -5.0	-30.1 ± -5.01	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>
GLS μέσο ΕΤΔΚ (%)	-27.75 (-31.38 - -24.89)	-29.86 (-32.29 - -27.76)	<b>0.032</b>	<b>0.019</b> <b>b=2.35</b>	0.165 b=2.30
GLS κορυφαίο ΕΤΔΚ (%)	-23.64 (-26.65 - -19.82)	-23.79 (-28.46 - -21.65)	0.392	0.224	0.444

ΕΣ=επιφάνεια σώματος, ΤΔΕ=τελοδιαστολική επιφάνεια, ΤΣΕ= τελοσυστολική επιφάνεια, ΤΔΟ=τελοδιαστολικός όγκος, ΣΠΠΑ=συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, ΧΕΣΡΠ=χρόνος επιτάχυνσης της συστολικής ροής της πνευμονικής αρτηρίας, ΚΒ=κλασματική βράχυνση, Ε.Ι.Σ.=επιτάχυνση κατά τη διάρκεια της ισοογκοτικής συστολής. ΕΤΔΚ=ελεύθερο τοίχωμα δεξιάς κοιλίας  
\*Στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την επιφάνεια σώματος, τον σακχαρώδη διαβήτη, την δυσλιπιδαιμία και την αρτηριακή υπέρταση.

\*\* Στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την επιφάνεια σώματος, τον σακχαρώδη διαβήτη, την δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και την συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας.

**Πίνακας 3: Μονοπαραγοντική ανάλυση των ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων της ΑΚ με τα ειδικά χαρακτηριστικά της ΣΣκ.**

	Διάρκεια νόσου	Υπότυποι ΣΣκ	ΑΝΤΙ70	ΑΚΑ	Πνευμονική ίνωση	ΠΚΓΕΣ	ΠΑΓΕΣ	ΕΛΚΗ	ΣΥΝΘΛΙΨΕΙΣ	ΔΖΧΠ	ΔΙCΟ	Κορτ.	ΜΕΘ.	Α5-Φ
<b>ΤΔΟ /ΕΣ</b>	0.582	0.314	0.875	0.893	0.681	0.177	<b>0.029</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.329	0.324	0.731	0.584	0.188	0.07
<b>ΤΣΟ / ΕΣ</b>	0.977	0.364	0.935	0.233	0.395	0.501	0.055	<b>&lt;0.001</b>	0.255	0.168	0.955	0.490	0.859	0.377
<b>Όγκος αρ. κόλπου/ΕΣ</b>	0.715	0.606	0.453	0.930	0.282	0.559	<b>0.027</b>	0.056	0.392	0.169	<b>0.01</b>	0.177	0.579	0.165
<b>ΚΕ</b>	0.791	0.364	0.226	0.704	0.913	0.797	0.057	0.125	0.134	0.693	0.239	0.570	0.393	0.434
<b>Ε/Α μιτροειδής</b>	0.927	0.490	<b>0.040</b>	0.177	0.369	0.595	0.798	<b>0.006</b>	0.994	0.349	0.581	0.945	0.462	<b>0.007</b>
<b>Ε/Ε' ΑΚ</b>	<b>0.01</b>	0.953	0.223	0.746	0.978	0.113	0.652	0.362	0.478	0.430	0.66	0.601	0.195	0.931
<b>S ΑΚ</b>	0.088	0.568	0.09	0.966	0.354	0.663	<b>0.021</b>	0.488	0.683	0.584	0.179	0.470	0.985	0.240
<b>GLS ΑΚ ενδοκάριο</b>	0.099	0.071	0.372	0.237	0.625	<b>0.027</b> <b>b=1.19</b>	0.370	0.128	<b>0.023</b> <b>b=1.28</b>	0.338	<b>0.023</b> <b>b=-0.34</b>	0.083	0.997	0.868
<b>GLS ΑΚ μεσοκάριο</b>	0.076	0.051	0.321	0.274	0.238	<b>0.012</b> <b>b=1.16</b>	0.053	<b>0.038</b> <b>b=0.9</b>	<b>0.011</b> <b>b=1.24</b>	0.256	<b>0.024</b> <b>b=-0.029</b>	0.096	0.625	0.916
<b>GLS ΑΚ επικάρδιο</b>	<b>0.034</b> <b>b=0.062</b>	<b>0.045</b> <b>b=0.84</b>	0.273	0.234	<b>0.07</b> <b>b=0.8</b>	<b>0.004</b> <b>b=1.27</b>	0.295	<b>0.011</b> <b>b=1.03</b>	<b>0.007</b> <b>b=1.23</b>	0.258	0.059	0.096	0.528	0.893
<b>GLSR</b>	0.77	0.661	0.545	0.744	0.229	0.991	0.263	0.718	0.542	0.086	0.207	0.259	0.649	0.506
<b>GCS ΑΚ ενδοκάριο</b>	0.918	0.420	<b>0.045</b> <b>b=2.03</b>	0.220	0.253	0.374	0.122	0.084	0.692	0.148	0.267	0.684	0.925	0.072
<b>GCS ΑΚ μεσοκάριο</b>	0.201	0.058	<b>0.006</b> <b>b=2.51</b>	0.123	0.266	0.252	<b>0.024</b> <b>b=1.85</b>	<b>0.014</b> <b>b=1.89</b>	0.441	0.306	0.960	0.396	0.990	0.052
<b>GCS ΑΚ επικάρδιο</b>	0.519	0.354	<b>0.007</b> <b>b=2.01</b>	<b>0.027</b> <b>b=-2.68</b>	0.143	0.074	0.960	0.408	0.916	0.220	0.813	0.592	0.517	0.369

ΕΣ=επιφάνεια σώματος, ΤΔΟ=τελοδιαστολικό όγκος, ΤΣΟ=τελοσυστολικός όγκος, ΚΕ= κλάσμα εξώθησης, ΑΚ=αριστερή κοιλία, ΑΝΤΙ70=αντιπυροισομεράσης 70 αυτοαντισώματα, ΑΚΑ=αντικεντρομεριδικά αυτοαντισώματα, ΠΚΓΕΣ=προσβολή κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, ΠΑΓΕΣ=προσβολή ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, ΔΖΧΠ=δυναμική ζωτική χωρητικότητα πνευμόνων, ΔΙCΟ=διαχυτική ικανότητα για το CO, Κορτ.=κορτιζόνη, Μεθ.=μεθοτρεξάτη, Α5-Φ=Αναστολείς 5-φωσφοδιεστεράσης.



**Πίνακας 4: Μονοπαραγοντική ανάλυση των ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων της ΔΚ με τα ειδικά χαρακτηριστικά της ΣΣκ.**

	Διάρκεια νόσου	Υπότυποι ΣΣκ	ΑΝΤΙ70	ΑΚΑ	Πνευμονική ίνωση	ΠΚΓΕΣ	ΠΑΓΕΣ	Έλκη	Συνθλίψεις	ΖΧΠ	ΔΙΟ	Κορτ	Μεθ.	Α5-φ
<b>ΤΔΕ/ΕΣ ΔΚ</b>	0.571	0.784	0.651	0.965	0.081	0.810	0.418	0.072	0.143	0.338	0.933	0.947	0.159	0.280
<b>ΤΣΕ/ΕΣ ΔΚ</b>	0.943	0.099	0.963	0.739	0.892	0.254	0.351	<b>0.002</b> <i>b=1.48</i>	<b>0.004</b> <i>b=1.54</i>	<b>0.029</b> <i>b=-0.033</i>	0.168	0.751	0.374	0.189
<b>ΤΣΕ δεξιού κόλπου/ΕΣ</b>	0.867	0.442	0.059	0.06	0.688	0.268	0.296	<b>0.001</b>	0.489	0.427	0.460	0.846	0.587	<b>0.011</b>
<b>Ε/Α τριγλώχινας</b>	0.176	0.776	0.179	0.326	0.478	0.255	0.395	<b>0.044</b>	0.833	0.09	0.952	0.158	0.402	0.069
<b>Ε/Ε' ΔΚ</b>	0.541	0.153	0.349	0.268	0.952	0.232	0.925	0.277	0.874	0.718	0.976	0.697	0.799	0.372
<b>ΤΑΡSΕ</b>	0.098	0.966	0.520	0.805	0.195	0.252	0.581	0.515	0.309	0.967	<b>0.018</b>	0.445	0.347	0.171
<b>ΚΒ</b>	0.345	<b>0.01</b>	0.589	0.399	<b>0.045</b>	0.115	0.620	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>0.035</b>	<b>0.022</b>	0.792	0.876	0.510
<b>S ΔΚ</b>	0.086	0.427	0.442	0.126	0.149	0.037	0.243	0.185	0.229	0.686	0.081	0.362	0.701	0.922
<b>ΕΙΣ</b>	0.202	0.999	0.582	0.764	0.245	0.812	0.717	0.607	0.241	0.491	0.642	0.128	0.735	0.717
<b>GLS ΕΤΔΚ ενδοκάρδιο</b>	0.290	0.521	0.217	0.058	<b>0.013</b> <i>b=2.47</i>	<b>0.002</b> <i>b=3.15</i>	<b>0.002</b> <i>b=2.96</i>	0.094	0.444	<b>0.009</b> <i>b=-0.78</i>	<b>0.043</b> <i>b=0.055</i>	0.256	<b>0.018</b> <i>b=2.58</i>	0.339
<b>GLS ΕΤΔΚ μεσοκάρδιο</b>	0.350	0.679	0.256	0.078	0.162	<b>0.016</b> <i>b=2.47</i>	<b>0.005</b> <i>b=2.75</i>	0.180	0.219	0.116	0.458	0.098	<b>0.014</b> <i>b=2.67</i>	0.635
<b>GLS RV επικάρδιο</b>	0.876	0.561	0.461	0.096	<b>0.046</b> <i>b=1.99</i>	<b>0.034</b> <i>b=2.21</i>	<b>0.011</b> <i>b=2.52</i>	0.368	0.888	0.098	0.144	0.321	<b>0.017</b> <i>b=2.64</i>	0.822

ΕΣ= επιφάνεια σώματος, ΤΔΕ=τελοδιαστολική επιφάνεια, ΤΣΕ= τελοσυστολική επιφάνεια, ΤΔΟ=τελοδιαστολικός όγκος, ΣΠΠΑ=συστολική πίεσης πνευμονικής αρτηρίας, ΧΕΣΡΠ=χρόνος επιτάχυνσης της συστολικής ροής της πνευμονικής αρτηρίας, ΚΒ=κλασματική βράχυνση, Ε.Ι.Σ.=επιτάχυνση κατά τη διάρκεια της ισοογκοτικής συστολής. ΕΤΔΚ=ελεύθερο τοίχωμα δεξιάς κοιλίας, ΑΝΤΙ70=αντιποπιοσομεράσης 70 αυτοαντισώματα, ΑΚΑ=αντικεντρομεριδιακά αυτοαντισώματα, ΠΚΓΕΣ=προσβολή κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, ΠΑΓΕΣ=προσβολή ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, ΔΖΧΠ=δυναμική ζωική χωρητικότητα πνευμόνων, ΔΙΟ=διαχυτική ικανότητα για το CO, Κορτ.=κορτιζόνη, Μεθ.=μεθοτρεξάτη, Α5-Φ=Αναστολείς 5-φωσφοδιεστεράσης

**Πίνακας 5: Πολυπαραγοντική ανάλυση των ηχωκαρδιογραφικών παραμέτρων της ΑΚ με τα ειδικά χαρακτηριστικά της ΣΣκ.**

	ΤΔΟ/ΕΣ ΑΚ (mL/m <sup>2</sup> )	ΤΣΟ/ΕΣ ΑΚi, (mL/m <sup>2</sup> )	Μάζα/ΕΣ, (g/m <sup>2</sup> )	Ε/Ε' μιτροειδής	ΚΕ, (%)	GLS ΑΚ, (%)	GLSR, (sec <sup>-1</sup> )	GCS ΑΚ, (%)
Ηλικία	<i>0.039</i> <i>b=-0.14</i>	>0.05	<i>0.002</i> <i>b=0.53</i>	<i>0.003</i> <i>b=0.0008</i>	>0.05	>0.05	<i>&lt;0.001</i> <i>b=-0.017</i>	0.05
Φύλο	<i>0.039</i> <i>b=5.57</i>	<i>0.005</i> <i>b=3.95</i>	<i>0.023</i> <i>b=14.88</i>	>0.05	>0.05	>0.05	<i>0.003</i> <i>b=-0.3</i>	>0.05
Διάρκεια νόσου	>0.05	>0.05	<i>0.001</i> <i>b=1.19</i>	<i>0.020</i> <i>b=0.0011</i>	>0.05	<i>0.001</i> <i>b=0.14</i>	>0.05	<i>0.032</i> <i>b=0.17</i>
ΣΣκ υπότυποι	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
ΑΝΤΙ70	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Κορτ.	>0.05	>0.05	<i>0.022</i> <i>b=9.86</i>	>0.05	>0.05	<i>0.023</i> <i>b=1.15</i>	>0.05	>0.05
Μεθ.	<i>0.045</i> <i>b=3.99</i>	>0.05	<i>0.006</i> <i>b=-13.29</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Μέση Πίεση	>0.05	>0.05	>0.05	<i>0.028</i> <i>b=0.0083</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Αντιυπερτασικά φάρμακα	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
ΕΣ=επιφάνεια σώματος, ΤΔΟ=τελοδιαστολικό όγκος, ΤΣΟ=τελοσυστολικός όγκος, ΚΕ= κλάσμα εξώθησης, ΑΚ=αριστερή κοιλία, ΑΝΤΙ70=αντιποπιοισομεράσης 70 αυτοαντισώματα, Κορτ.=κορτιζόνη, Μεθ.=μεθοτρεξάτη								

**Πίνακας 6: Πολυπαραγοντική ανάλυση των ηχωκαρδιογραφικών παραμέτρων της ΔΚ με τα ειδικά χαρακτηριστικά της ΣΣκ.**

	ΤΔΕ/ΕΣ ΔΚ, (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	ΤΣΕ/ΕΣ ΔΚ, (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	Ε/Ε' ΔΚ	ΣΠΠΑ, (mmHg)	ΠΑ, (woods)	ΤΑΡSE, (cm)	ΚΒ, (%)	S ΔΚ, (cm/sec)	GLS ΕΤΔΚ, (%)
Ηλικία	<b>0.042</b>	>0.05	>0.05	>0.05	<b>0.003</b>	<b>0.002</b>	>0.05	>0.05	>0.05
Φύλο	<b>0.024</b>	0.009	>0.05	>0.05	<b>0.048</b>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Διάρκεια νόσου	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<b>0.0044</b>	>0.05	>0.05	<b>0.014</b>	>0.05
ΣΣκ υπότυποι	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<b>0.045</b>	>0.05	<b>0.042</b>
ΑΝΤΙ70	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Κορτ.	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Μεθ.	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<b>0.023</b>
Μέση πίεση	>0.05	>0.05	<b>0.020</b>	<b>0.003</b>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Αντιυπερτασικά φάρμακα	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<b>0.015</b> <b>b=13.66</b>	>0.05
ΑΝΤΙ70=αντιοπιοισομεράσης 70 αυτοαντισώματα, Κορτ.=κορτιζόνη, Μεθ.=μεθοτρεξάτη, ΕΣ=επιφάνεια σώματος, ΤΔΕ=τελοδιαστολική επιφάνεια, ΤΣΕ=τελοσυστολική επιφάνεια, ΤΔΟ=τελοδιαστολικός όγκος, ΣΠΠΑ=συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, ΠΑ=πνευμονικές αντιστάσεις, ΚΒ=κλασματική βράχυνση, ΕΤΔΚ=ελεύθερο τοίχωμα δεξιάς κοιλίας									

## B. Διαφορές μεταξύ των πρώιμων υποκλινικών διαταραχών της αριστερής και δεξιάς κοιλίας.

Στο πίνακα 7 και 8 παρατηρούμε ότι οι διάφοροι δείκτες πρώιμης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής αλλά και της δεξιάς κοιλίας σχετίζονται με το μέγεθος αλλά και με δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της αντίστοιχης κοιλίας, επιβεβαιώνοντας για άλλη μια φορά τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς των κοιλιών αλλά και την άμεση σχέση της συστολικής με την διαστολική λειτουργία.

Στο πίνακα 9 απεικονίζονται οι διάφορες συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων της αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Αξιοσημείωτο είναι όμως το γεγονός ότι στην αρχική αλλά και στην περίοδο επανεκτίμησης, τόσο οι πρώιμες διαταραχές της συστολικής όσο και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας δεν σχετίζονται με τις αντίστοιχες παρατηρούμενες της δεξιάς κοιλίας (εικόνα 1). Επίσης, από τον πίνακα 2 φαίνεται μάλιστα ότι οι διαταραχές της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας ακολουθούν διαφορετικό πρότυπο, καθώς επηρεάζονται και τα τρία στρώματα της κατά τον επιμήκη και κυκλωτερή άξονα ενώ στη δεξιά κοιλία επηρεάζεται το στρώμα του μεσοκαρδίου και επικαρδίου.

**Πίνακας 7: Συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της αριστερής κοιλίας**

	ΚΕ	Ε/Α μπτρ.	Ε/Ε' ΑΚ	Σ ΑΚ	GLS ΑΚ ενδ.	GLS ΑΚ μεσ.	GLS ΑΚ επικ.	GCS ΑΚ ενδ.	GCS ΑΚ μεσ.	GCS ΑΚ επικ.
ΤΔΟ/ΕΣ	0.003 Rs=- 0.30	0.043 Rs=0.2 92	<0.021 Rs=- 0.239	0.172	0.732	0.939	0.822	0.084	0.079	0.054
ΤΣΟ/ΕΣ	<0.0001 Rs=- 0.648	0.523	0.024 Rs=- 0.233	0.51	0.482	0.264	0.208	0.161	0.04 Rs=0.2 3	0.036 Rs=0.2 34
Μάζα/ΕΣ	0.004 Rs=- 0.30	0.003 Rs=- 0.312	0.022 Rs=0.2 44	0.045 Rs=- 0.213	0.019 Rs=0.2 5	0.009 Rs=0.2 78	0.017 Rs= 0.258	0.288	0.841	0.704
ΤΣΟ αρ. Κόλπου/ΕΣ	0.375	0.319	0.241	0.007	0.393	0.473	0.487	0.339	0.770	0.850
Ε/Ε' ΑΚ	0.096	0.0002 Rs=- 0.383	-	<0.001 Rs=- 0.42	0.885	0.711	0.476	0.009 Rs=- 0.291	0.097	0.220
Σ ΑΚ	0.771	0.01 Rs=0.2 5	<0.001 Rs=- 0.42	-	0.092	0.03 Rs=- 0.23	0.008 Rs=- 0.282	0.061	0.019 Rs=- 0.264	0.124
GLS ΑΚ ενδ.	0.009 Rs=- 0.277	0.523	0.885	0.092	-	<0.0001 Rp=0.9 54	<0.0001 Rp=0.8 41	0.271	0.06	0.01 Rs=0.2 66
GLS ΑΚ μεσ.	0.006 Rs=- 0.289	0.497	0.711	0.03 Rs=- 0.23	<0.0001 Rp=0.9 54	-	<0.0001 Rp=0.9 55	0.054	0.004 Rs=0.3 16	0.001 Rs=0.3 49
GLS ΑΚ επικ.	0.001 Rs=- 0.269	0.476	0.476	0.008 Rs=- 0.282	<0.0001 Rp=0.8 41	<0.0001 Rp=0.9 55	-	0.005 Rs=0.3 13	0.0003 Rs=0.3 95	0.0003 Rs=0.3 93
GLSR	0.225	<0.0001 Rs=0.4 56	0.029 Rs=- 0.236	0.0003 Rs=0.3 81	<0.0001 Rs=- 0.441	<0.0001 Rs=- 0.435	0.0006 Rs=- 0.361	0.417	0.637	0.932
GCS ΑΚ ενδ.	0.027 Rs=- 0.248	0.018 Rs=0.2 66	0.009 Rs=- 0.291	0.061	0.271	0.054	0.005 Rs=0.3 13	-	<0.0001 Rs=0.8 41	<0.0001 Rs=0.5 11
GCS ΑΚ μεσ.	0.017 Rs=- 0.266	0.064	0.097	0.019 Rs=- 0.264	0.06	0.004 Rs=0.3 16	0.0003 Rs=0.3 95	<0.0001 Rs=0.8 41	-	<0.0001 Rs=0.8 42
GCS ΑΚ επικ.	0.028 Rs=- 0.245	0.401	0.22	0.124	0.017 Rs=0.2 66	0.002 Rs=0.3 49	0.0003 Rs=0.3 93	<0.0001 Rs=0.5 11	<0.0001 Rs=0.8 42	-

ΑΚ=αριστερή κοιλία, ΕΣ=επιφάνεια σώματος, ΤΔΟ=τελοδιαστολικό όγκος, ΤΣΟ=τελοσυστολικός όγκος, ΚΕ= κλάσμα εξώθησης,

Πίνακας 8: Συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της δεξιάς κοιλίας

	ΤΔΕ/ΕΣ	ΤΣΕ/ΕΣ	ΤΣΟ/ΕΣ δεξ.	Ε/Α τριγλ.	Ε/Ε' ΔΚ	ΤΑΡΣΕ	ΚΒ	Σ ΔΚ	GLS ΔΚ ενδ.	GLS ΔΚ μεσ.	GLS ΔΚ επικ.
ΤΔΕ/ΕΣ	-	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=0.816</i>	<b>0.0001</b> <i>Rs=0.40</i>	0.245	0.699	0.352	0.934	0.459	0.54	0.658	0.4274
ΤΣΕ/ΕΣ	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=0.816</i>	-	<b>0.0002</b> <i>Rs=0.379</i>	0.181	0.263	0.580	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=-0.523</i>	0.902	0.501	0.667	0.393
ΤΣΟ/ΕΣ δεξ.	<b>0.0001</b> <i>Rs=0.40</i>	<b>0.0002</b> <i>Rs=0.379</i>	-	0.169	0.912	0.449	0.993	0.477	0.195	0.279	0.364
Ε/Α τριγλ.	0.245	0.263	0.169	-	0.268	0.764	0.606	0.652	0.051	<b>0.024</b> <i>Rs=-0.245</i>	<b>0.024</b> <i>Rs=-0.246</i>
Ε/Ε' ΔΚ	0.699	0.263	0.912	0.268	-	0.627	0.091	0.65	<b>0.029</b> <i>Rs=-0.239</i>	<b>0.0018</b> <i>Rs=-0.335</i>	<b>0.0026</b> <i>Rs=-0.324</i>
ΣΠΠΑ	0.663	0.565	0.718	<b>0.0053</b> <i>Rs=0.293</i>	0.198	0.09	0.947	0.585	0.416	0.809	0.843
ΧΕΣΡΠΑ	0.614	0.743	0.236	<b>0.0053</b> <i>Rs=-0.29</i>	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=0.498</i>	0.073	0.822	0.638	<b>0.016</b> <i>Rp=-0.263</i>	<b>0.0065</b> <i>Rp=0.2946</i>	<b>0.006</b> <i>Rs=0.295</i>
ΤΑΡΣΕ	0.352	0.580	0.449	0.764	0.627	-	0.08	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=0.465</i>	0.0056	<b>0.01</b> <i>Rs=-0.28</i>	<b>0.008</b> <i>Rs=-0.29</i>
ΚΒ	0.934	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=-0.523</i>	0.993	0.606	0.091	0.08	-	0.286	0.868	<b>0.01</b> <i>Rs=-0.2</i>	0.953
Σ ΔΚ	0.459	0.902	0.477	0.652	0.6	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=0.465</i>	0.286	-	0.868	0.175	0.462
ΕΙΣ	<b>0.02</b> <i>Rs=-0.249</i>	<b>0.024</b> <i>Rs=-0.244</i>	0.136	0.606	0.882	0.074	0.283	<b>0.0002</b> <i>Rs=0.38</i>	<b>0.028</b> <i>Rs=-0.244</i>	0.052	0.133
GLS ΔΚ ενδ.	0.54	0.501	0.195	0.051	<b>0.029</b> <i>Rs=-0.23</i>	0.0056	0.868	0.868	-	<b>&lt;0.00001</b> <i>Rp=0.9</i>	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rp=0.82</i>
GLS ΔΚ μεσ.	0.658	0.667	0.279	<b>0.024</b> <i>Rs=-0.246</i>	<b>0.0018</b> <i>Rs=-0.3350</i>	<b>0.01</b> <i>Rs=-0.20</i>	<b>0.01</b> <i>Rs=-0.2</i>	0.175	<b>&lt;0.00001</b> <i>Rp=0.9</i>	-	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=0.829</i>
GLS ΔΚ επικ.	0.42	0.393	0.364	<b>0.024</b> <i>Rs=-0.246</i>	<b>0.0026</b> <i>Rs=-0.324</i>	<b>0.008</b> <i>Rs=-0.29</i>	<b>0.008</b> <i>Rs=-0.29</i>	0.462	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rp=0.82</i>	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=0.829</i>	-

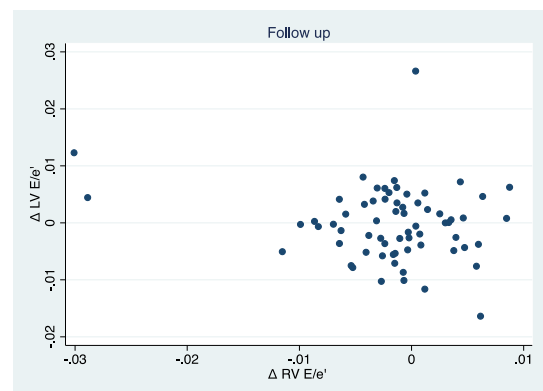
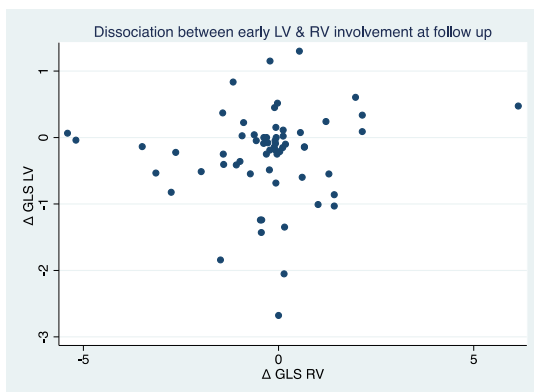
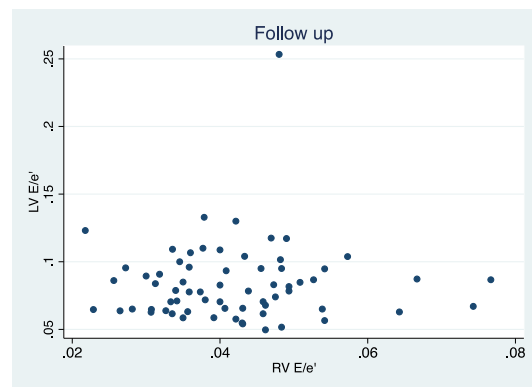
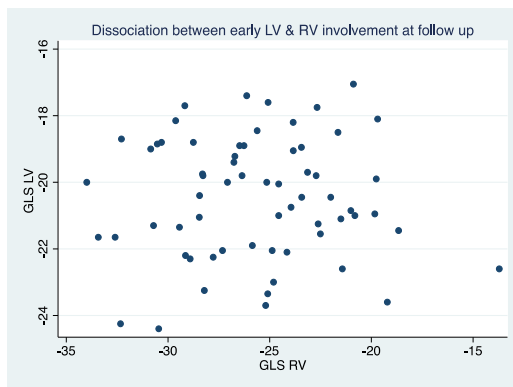
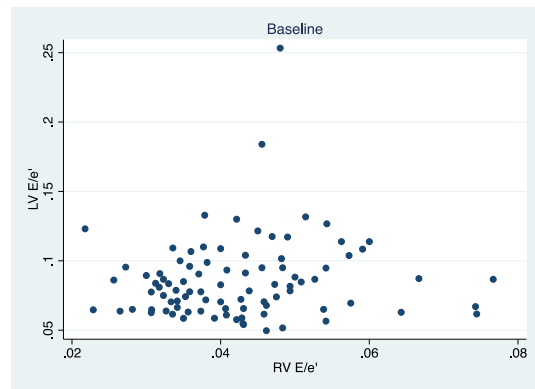
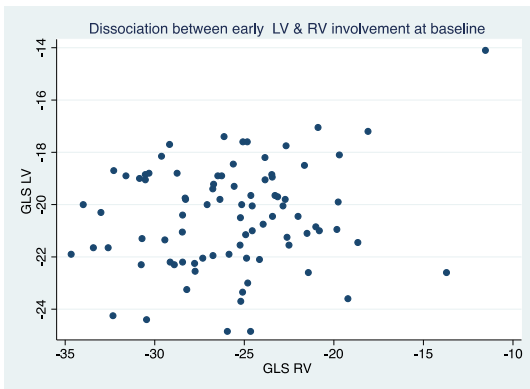
ΕΣ=επιφάνεια σώματος, ΤΔΕ=τελοδιαστολική επιφάνεια, ΤΣΕ= τελοσυστολική επιφάνεια, ΤΣΟ=τελοδιαστολικός όγκος, ΣΠΠΑ=συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, ΧΕΣΡΠ=χρόνος επιτάχυνσης της συστολικής ροής της πνευμονικής αρτηρίας, ΚΒ=κλασματική βράχυνση, ΕΙ.=επιτάχυνση κατά τη διάρκεια της ισογκοτικής συστολής

**Πίνακας 9: Συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της αριστερής και δεξιάς κοιλίας**

	ΚΕ	Ε/Α μιτρ.	Ε/Ε' ΑΚ	GLS ΑΚ ενδ.	GLS ΑΚ μεσ.	GLS ΑΚ επικ.	GLSR	GCS ΑΚ ενδ.	GCS ΑΚ μεσ.	GCS ΑΚ επικ.
<b>Ε/Α</b> τριγλ.	0.693	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=0.71</i>	<b>0.018</b> <i>Rs=-0.25</i>	0.697	0.830	0.983	<b>0.0043</b> <i>Rs=0.305</i>	0.092	0.082	0.271
<b>Ε/Ε' ΔΚ</b>	0.96	0.68	0.229	0.498	0.406	0.438	<b>0.028</b> <i>Rs=-</i> <b>0.238</b>	0.287	0.228	0.099
<b>GLS ΔΚ</b> ενδ.	0.595	0.138	0.44	0.324	0.248	0.232	-	0.399	0.893	0.223
<b>GLS ΔΚ</b> μεσ.	0.694	0.151	0.584	0.119	0.079	0.07	-	0.364	0.949	0.336
<b>GLS ΔΚ</b> επικ.	0.573	0.14	0.438	0.623	0.713	0.618	-	0.207	0.685	0.446

ΑΚ= αριστερή κοιλίας, ΔΚ= δεξιά κοιλία, ΚΕ=κλάσμα εξώθησης

Σχεδιαγράμματα διασποράς που απεικονίζουν την απουσία σχέσης μεταξύ των πρώιμων συστολικών αλλά και διαστολικών διαταραχών μεταξύ της αριστερής και δεξιάς κοιλίας





## Γ. Διαταραχές της μικροκυκλοφορίας και της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με συνοδό διατηρημένη την μακροκυκλοφορία

Επί απουσίας σημαντικών διαταραχών της αορτικής σκληρίας όπως αυτή μελετήθηκε μετρώντας την καρωτοδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος αλλά και τον ηχοκαρδιογραφικό δείκτη αορτικής σκλήρυνσης (pulse wave velocity 7.6 (6.55-9.3) vs 8.23 (7.3-9.45),  $p=0.602$ , aortic stiffness index 12.39 (8.28-22.36) vs 12.0 (7.89-21.42),  $p=0.066$ ), τόσο η συνολική αρτηριακή ευενδοτότητα όσο και τα ανακλόμενα κύματα ήταν επηρεασμένα στους ασθενείς με ΣΣκ σε σύγκριση με τα άτομα-μάρτυρες. Επιπρόσθετα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ενεργό αρτηριακή ελαστικότητα, στην τελοσυστολική ελαστικότητα και στην κοιλιοαρτηριακή σύζευξη (effective arterial elastance ( $E_a$ , 2.28 (1.82-2.71) vs 2.26 (1.89-2.60),  $p=0.687$ ), end-systolic elastance ( $E_{es}$ ,  $3.80 \pm 1.21$  vs  $3.93 \pm 1.05$ ,  $p=0.545$ ) and ventricular-arterial coupling ( $E_a/E_{es}$ , 0.63 (0.54-0.73) vs 0.60 (0.56-0.66),  $p=0.250$ ) η λειτουργία της αριστερής κοιλίας μέσα από τους δείκτες του έργου παλμού της και της επιφάνειας πίεσης-όγκου (LV stroke work (4.15 (3.6-4.8) vs 5.4 (4.2-6.6),  $p<0.001$ ), LV stroke work index ( $60.33 \pm 10.29$  vs  $70.05 \pm 11.9$ ,  $p<0.001$ ) and pressure-volume area (PVA, 5.42 (4.6-6.38) vs 7.35 (5.64-9.03),  $p<0.001$ ) ήταν μειωμένη και πιθανώς οφείλονταν στη μειωμένη καρδιακή παροχή και μέση πίεση (cardiac output 2.9 (2.5-3.6) vs 3.3 (2.9-4.0),  $p<0.001$ ) and mean arterial pressure (85 (78.5 – 91) vs 96 (87 – 103),  $p<0.001$ ) που παρατηρήθηκε αποτελώντας ίσως προστατευτικούς-προσαρμοστικούς μηχανισμούς.

**Πίνακας 10: Αιμοδυναμικοί παράμετροι μικρο- και μακροκυκλοφορίας και δείκτες καρδιαγγειακής λειτουργικότητας**

	<b>ΣΣκ (N=95)</b>	<b>Μάρτυρες (N=54)</b>	<b>p *</b>	<b>p **</b>
<b>Αιμοδυναμικοί παράμετροι μικρο- και μακροκυκλοφορίας</b>				
Συστολική ΑΠ, (mmHg)	114 (105.5-126)	127 (118-142)	<b>0.002</b>	μμ
Διαστολική ΑΠ, (mmHg)	69 (64-74)	79 (70-89)	<b>&lt;0.001</b>	μμ
Μέση ΑΠ, (mmHg)	85 (78.5 – 91)	96 (87 – 103)	<b>&lt;0.001</b>	μμ
Κεντρική συστολική ΑΠ, (mmHg)	107.5 (97.3-117.0)	125.5 (111-135)	<b>&lt;0.001</b>	μμ
Καρδιακή συχνότητα, (min <sup>-1</sup> )	70.2 ± 9.3	61.8 ± 7.6	<b>&lt;0.001</b>	μμ
Πίεση ενίσχυσης_75, (mmHg)	12.3 ± 6.6	12.1 ± 5.2	0.366	<b>0.009</b>
Δείκτης πίεσης ενίσχυσης_75, (%)	33.0 (26.8-38.0)	31.5 (24.0-37.0)	0.381	0.061
Ταχύτητα καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος, (m/s)	7.6 (6.55-9.3)	8.23 (7.3-9.45)	0.406	0.602
Δείκτης αορτικής σκληρίας, (%)	12.39 (8.28-22.36)	12.0 (7.89-21.42)	0.200	0.066
Συνολικές περιφερικές αντιστάσεις, (dyne's/cm <sup>5</sup> )	2408 (1951.5-2834.8)	2351.5 (1873.7-2642.9)	0.334	μ/ε
Συνολική αρτηριακή ευενδοτότητα (mL/mmHg)	1.11 (0.85-1.59)	1.13 (0.94-1.47)	0.333	<b>0.032</b>
<b>Κοιλιοαρτηριακή σύζευξη και δείκτες καρδιαγγειακής λειτουργικότητας</b>				
Ενεργό αρτηριακή ελαστικότητα, Ea (mmHg/mL)	2.28 (1.82-2.71)	2.26 (1.89-2.60)	0.687	μ/ε
Ελαστικότητα ΑΚ, Ees (mmHg/mL)	3.80 ± 1.21	3.93± 1.05	0.545	μ/ε
Κοιλιο-αρτηριακή σύζευξη (Ea/Ees)	0.63 (0.54-0.73)	0.60 (0.56-0.66)	0.250	μ/ε
Επιφάνεια πίεσης-όγκου, (kg cm)	5.42 (4.6-6.38)	7.35 (5.64-9.03)	<b>&lt;0.001</b>	μ/ε
Έργο ΑΚ, (kg cm)	4.15 (3.6-4.8)	5.4 (4.2-6.6)	<b>&lt;0.001</b>	μ/ε
Δείκτης έργου ΑΚ, (g/cm <sup>2</sup> )	60.33 ± 10.29	70.05 ± 11.9	<b>&lt;0.001</b>	μ/ε
Ενεργητική αποδοτικότητα ΑΚ (%)	76 (73-79)	77 (75-78)	0.086	μ/ε
Καρδιακή παροχή, L/min	2.9 (2.5-3.6)	3.3 (2.9-4.0)	<b>&lt;0.001</b>	μ/ε
Δείκτης υπενδοκάρδιας αιμάτωσης, (%)	133.4 ± 23.1	156 ± 25.3	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
ΑΠ= αρτηριακή πίεση, ΚΣ= καρδιακή συχνότητα, ΠΕ75= πίεση ενίσχυσης σε ΚΣ 75 σφ. λεπτό <sup>-1</sup> , μμ=μη μελετώμενο, μ/ε=μη εφαρμοσίμο				
* Στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την επιφάνεια σώματος, τον σακχαρώδη διαβήτη, την δυσλιπιδαιμία και την αρτηριακή υπέρταση				
** Στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την επιφάνεια σώματος, τον σακχαρώδη διαβήτη, την δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και την μέση αρτηριακή πίεση				

Δ. Συσχέτιση των πρώιμων ηχωκαρδιογραφικών διαταραχών της αριστερής κοιλίας με την μικρο-μακροκυκλοφορία και του δείκτες καρδιαγγειακής λειτουργικότητας.

Στους ασθενείς με ΣΣκ, η παρατηρούμενη πρώιμη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας καθώς και η διαστολική δυσλειτουργία συσχετίστηκαν με τις αυξημένες τιμές των ανακλώμενων κυμάτων, την συνολική αρτηριακή ευενδοτότητα καθώς και το δείκτη υπενδοκαρδίας αιμάτωσης (πίνακας 11Α). Επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση των ηχωκαρδιογραφικών δεικτών συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με τους δείκτες λειτουργικότητας της, όπως αυτοί προήλθαν και από την μελέτη της μακροκυκλοφορίας (πίνακας 11Β).

**Πίνακας 11: Συσχετίσεις μεταξύ των ηχωκαρδιογραφικών παραμέτρων της αριστερής κοιλίας με παραμέτρους της μικρο- και μακροκυκλοφορίας και των δεικτών της καρδιαγγειακής λειτουργικότητας**

11Α. Παράμετροι Μικρο-μακροκυκλοφορίας					11Β. Δείκτες καρδιαγγειακής λειτουργικότητας			
	Πίεση ενίσχυσης75, (mmHg)	Δείκτης πίεσης ενίσχυσης75 (%)	Δείκτης υπενδοκαρδίας αιμάτωσης* (%)	Συνολική Αρτηριακή ευενδοτότητα (mL/mmHg)	Έργο ΑΚ (kg cm)	Δείκτης έργου ΑΚ (g/cm <sup>2</sup> )	Επιφάνεια Πίεσης-όγκου, (kg cm)	Ενεργητική Αποδοτικότητα ΑΚ (%)
ΤΔΟ/ΕΣ, (mL/m <sup>2</sup> )	<b>0.035</b> <i>Rs=-23</i>	<b>0.018</b> <i>Rs=-0.25</i>	0.07 Rs=0.19	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=0.48</i>	0.118	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=-0.53</i>	<b>0.008</b> <i>Rs=0.28</i>	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=-0.54</i>
ΤΣΟ/ΕΣ, (mL/m <sup>2</sup> )	0.33	0.16	0.262	<b>0.009</b> <i>Rs=0.29</i>	0.469	<b>&lt;0.0001</b> <i>Rs=-0.52</i>	0.079	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=-0.78</i>
Μάζα/ΕΣ, (g/m <sup>2</sup> )	<b>&lt;0.001</b> <i>Rp=0.36</i>	0.14	0.907	<b>0.02</b> <i>Rs=-0.26</i>	<b>0.023</b> <i>Rs=0.33</i>	0.38	<b>0.001</b> <i>Rs=0.36</i>	<b>0.03</b> <i>Rs=-0.24</i>
Ε/ε' ΑΚ	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=0.5</i>	<b>0.005</b> <i>Rs=0.3</i>	<b>0.03</b> <i>Rs=-0.23</i>	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=-0.53</i>	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=0.44</i>	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=0.54</i>	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=0.42</i>	<b>0.002</b> <i>Rs=0.34</i>
GLS ΑΚ, (%)	0.21	0.25	0.133	0.08	<b>0.006</b> <i>Rs=-0.3</i>	0.259	<b>0.038</b> <i>Rs=-0.23</i>	<b>0.003</b> <i>Rs=-0.33</i>
GLSR, (sec <sup>-1</sup> )	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=-0.43</i>	<b>0.001</b> <i>Rs=-0.36</i>	0.491	<b>0.002</b> <i>Rs=0.35</i>	0.098	<b>0.028</b> <i>Rs=-0.25</i>	0.056	0.97
GCS ΑΚ, (%)	0.82	0.9	0.225	0.69	<b>0.012</b> <i>Rs=-0.29</i>	<b>0.007</b> <i>Rs=-0.31</i>	0.08	<b>&lt;0.001</b> <i>Rs=-0.42</i>

ΑΚ=αριστερή κοιλία, ΕΣ=επιφάνεια σώματος ΤΔΟ/ΕΣ=τελοδιαστολικός όγκος/επιφάνεια σώματος, ΤΣΟ/ΕΣ=τελοσυστολικός όγκος/επιφάνεια σώματος,

\*Χρησιμοποιώντας το 3-στρωματικό speckle tracking παρατηρήθηκε τάση συσχέτισης μεταξύ του δείκτη υπενδοκαρδίας αιμάτωσης και του GLS του ενδοκαρδίου ( $p=0.058$ )

## Ε. Προοδευτική επιδείνωση των αρχικών παρατηρούμενων υποκλινικών διαταραχών της αριστερής και δεξιάς κοιλίας

Στο πίνακα 12 απεικονίζονται τα δημογραφικά και λοιπά χαρακτηριστικά των 66 ασθενών με ΣΣκ που επανεκτιμήθηκαν μετά την πάροδο σχεδόν 3 ετών και στο πίνακα 13 απεικονίζονται οι μορφολογικοί και οι δείκτες της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής και δεξιάς κοιλίας.

Όσον αφορά στην αριστερή κοιλία παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση της μάζας και του όγκου του αριστερού κόλπου πιθανόν στα πλαίσια ενός μοντέλου περαιτέρω συγκεντρικής αναδιαμόρφωσης. Επίσης, παρόλο που ο δείκτης των πιέσεων πλήρωσης ( $E/E'$ ) της αριστερής κοιλίας δεν παρουσίασαν μεταβολή, ο διαστολικός δείκτης  $E'$  που αποτελεί και τον κύριο δείκτη εκτίμησης της διαστολικής δυσλειτουργίας μειώθηκε περαιτέρω. Επιπρόσθετα, αν και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά, οι δείκτες πρώιμης συστολική δυσλειτουργίας μειώθηκαν περαιτέρω. Μάλιστα παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση του strain κατά τον επιμήκη άξονα, παραμένοντας διατηρημένο το strain κατά τον κυκλωτήρη άξονα.

Μελετώντας την δεξιά κοιλία παρόλο που τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της (τελοδιαστολική, τελοσυστολική επιφάνεια, όγκος δεξιού κόλπου) δεν παρουσίασαν κάποια μεταβολή, οι πιέσεις πλήρωσης της ( $E/E'$ ), οι δείκτες της διαστολικής δυσλειτουργίας ( $E/A$  τριγώνχινας) καθώς και η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας παρουσίασαν επιδείνωση. Επίσης, οι δείκτες εκτίμησης της συστολικής της απόδοσης, εκτός από την κλασματική βράχυνση, παρουσίασαν και αυτοί περαιτέρω επιδείνωση. Τέλος, οι δείκτες παραμόρφωσης που μελετήθηκαν και βρέθηκαν επηρεασμένοι κατά την αρχική φάση, παρουσίασαν περαιτέρω αρνητική μεταβολή, ακολουθώντας μάλιστα τον ίδιο πρότυπο μεταβολής με το αρχικό, δηλαδή μόνο το επίμηκες συνολικό συστολικό strain του μεσοκαρδίου και του βασικού τοιχώματος του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας παρουσίασε περαιτέρω επιδείνωση.

**Πίνακας 12: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΣκ που επανεκτιμήθηκαν**

		Αρχική περίοδος (n=66)	Επανεκτίμηση (n=66)	P
Ηλικία, (έτη)		50.5 ± 12.2	53 ± 12.2	
Φύλο, (άνδρες, %)		12.12	-	
Επιφάνεια σώματος, (m <sup>2</sup> )		1.72 ± 0.17	1.71 ± 0.16	0.583
Διάρκεια νόσου ΣΣκ, (έτη)		7 (3-12)	9 (6-15)	
Διάρκεια επανεκτίμησης, (έτη)		2.63 ± 0.56		
Διάρκεια επανεκτίμησης, (μήνες)		31.6 ± 6.7		
Υπότυποι ΣΣκ	Περιορισμένο (%)	44.62		
	Διάχυτο (%)	55.38		
Αυτοαντισώματα	ΑΚΑ (%)	5.77		
	ΑΝΤΙ70 (%)	71.43		
Σακχαρώδης διαβήτης (I +II), (%)		1.52	4.55	0.827
Αρτηριακή υπέρταση, (%)		54.55	62.12	0.180
Δυσλιπιδαιμία, (%)		15.38	21.54	0.125
Κάπνισμα, (%)		21.2	19.7	0.254
Ασπιρίνη, (%)		36.36	37.88	0.739
Αντιυπερτασικά φάρμακα, (%)		57.58	63.64	0.344
Ανταγωνιστές ασβεστίου, (%)		43.94	46.97	0.774
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης II, (%)		13.64	16.67	0.500
Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, (%)		4.55	4.55	-
Διουρητικά, (%)		6.06	3.03	0.500
Κορτιζόνη, (%)		63.64	59.09	0.508
Αναστολείς 5-φωσφοδιεστεράσης, (%)		24.24	25.76	0.739
Μεθοτρεξάτη, (%)		30.30	30.30	-
ΑΚΑ=αντικεντρομεριδικά αυτοαντισώματα, ΑΝΤΙ70= αντιποπιοσομεράσης 70 αυτοαντισώματα, *p=paired t-τεστ για την σύγκριση των τιμών κατά τη αρχική και την περίοδο επανεκτίμησης				

**Πίνακας 13: Ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα των ασθενών με ΣΣκ στην αρχική και στην περίοδο επανεκτίμησης.**

	Αρχική περίοδος	Επανεκτίμηση	P (paired t- τεστ)	Δ (ΔΙΑΦΟΡΑ)	Δ/χρόνο επανεκτίμησης
<b>Αριστερή κοιλία</b>					
ΤΔΟ/ΕΣ (ml/m <sup>2</sup> )	40.04 (36.52 – 44.82)	39.93 (37.10 – 43.66)	0.771	0.147 (-2.36 – 4.44)	0.056 (-0.90 – 1.77)
ΤΣΟ/ΕΣ (ml/m <sup>2</sup> )	15.48 (13.0 – 17.65)	14.98 (13.11 – 17.26)	0.680	0.19 (-1.08 – 1.68)	0.073 (-0.46 – 0.59)
Μάζα/ΕΣ (ml/m <sup>2</sup> )	69.81 ± 12.78	74.26 ± 14.94	<b>&lt;0.001</b>	-4.46 ± 8.55	-1.82 ± 3.33
Όγκος αρ. Κόλπ./ΕΣ (ml/m <sup>2</sup> )	26.90 (21.85 – 30.26)	27.66 (23.55 – 32.77)	<b>0.004</b>	-0.44 (-3.64 – 0.60)	-0.15 (-1.36 – 0.21)
ΚΕ (%)	62.99 ± 5.19	62.67 ± 4.39	0.474	0 (-1 – 1)	0 (-0.45 – 0.55)
Ε/Α μιτροειδής	1.10 (0.87 – 1.35)	0.95 (0.84 – 1.23)	<b>0.005</b>	0.056 (-0.048 – 0.178)	0.019 (-0.023 – 0.074)
Ε/Ε' (ΑΚ)	0.079 (0.065 – 0.095)	0.077 (0.061 – 0.099)	0.546	-0.0003(-0.012- 0.0094)	-0.0001 (-0.004 - 0.0038)
Ε' ΑΚ (cm/sec)	10.57 ± 2.49	9.69 ± 2.55	<b>&lt;0.001</b>	1 (0 – 1.5)	0.39 (0 – 0.61)
S ΑΚ (cm/sec)	8.58 ± 1.21	8.19 ± 1.29	<b>0.001</b>	0 (0 – 0.5)	0 (0 – 0.33)
GLS ΑΚ ενδοκάρδιο (%)	-23.04 ± 2.18	-22.17 ± 2.20	<b>&lt;0.001</b>	-0.6 (-1.9 – 0.15)	-0.3 (-0.68 – 0.063)
GLS ΑΚ μεσοκάρδιο (%)	-20.4 (-21.65 - -18.95)	-19.8 (-21.1 - -18.4)	<b>&lt;0.001</b>	-0.4 (-1.6 – 0.1)	-0.15 (-0.55 – 0.04)
GLS ΑΚ επικάρδιο (%)	-18.25 (-19.2 - -16.85)	-17.6 (-19 - -16.5)	<b>0.020</b>	-0.2 (-1.4 – 0.2)	-0.08 (-0.52 – 0.08)
GLSR sec <sup>-1</sup>	1.53 (1.28 – 1.71)	1.38 (1.08 – 1.63)	<b>&lt;0.001</b>	0.11 ± 0.23	0.047 ± 0.095
GCS ΑΚ ενδοκάρδιο (%)	-30.5 (-33.9 - -28.3)	-30.65 (-32.8 - -28.1)	0.216	-0.2 (-1.15 – 0.8)	-0.08 (-0.43 – 0.30)
GCS ΑΚ μεσοκάρδιο (%)	-22.69 ± 2.84	-22.31 ± 2.79	0.162	-0.55 (-1.45 – 0.15)	-0.19(-0.53 – 0.08)
GCS ΑΚ επικάρδιο (%)	-17.1 (-18.9 - -15.0)	-17.0 (-19.0 - -15.4)	0.351	-0.2 (-1.3 – 0.85)	-0.07 (-0.43 – 0.27)
<b>Δεξιά κοιλία</b>					
ΤΔΕ/ΕΣ (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	16.52 ± 3.19	16.77 ± 2.99	0.112	-0.15 (-0.7 – 0.2)	-0.058 (-0.20 – 0.075)
ΤΣΕ/ΕΣ (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	8.85 ± 1.89	8.81 ± 1.74	0.989	-0.15 (-0.3 – 0.2)	-0.058 (-0.14 – 0.061)
Επιφάνεια δεξιού κόλπου (cm <sup>2</sup> )	14.18 ± 2.54	14.37 ± 2.46	0.250	-0.1 (-0.7 – 0.5)	-0.05 (-0.25 – 0.20)
Όγκος δεξιού κόλπου/ΕΣ (ml/m <sup>2</sup> )	20.68 ± 5.55	21.35 ± 5.30	0.120	0 (-2.21 – 1.16)	0 (-0.97 – 0.54)
Ε/Α τριγλώχινα	1.14 (0.91-1.31)	0.98 (0.82-1.18)	<b>&lt;0.001</b>	0.12 ± 0.24	0.04 (-0.005 – 0.093)
Ε/Ε' ΔΚ	0.04 (0.034-0.048)	0.04 (0.036-0.051)	<b>0.042</b>	-0.003 (-0.01 – 0.003)	-0.001 (-0.004 – 0.001)
ΣΠΠΑ (mmHg)	27.72 ± 6.78	29.08 ± 6.99	<b>0.016</b>	-0.75 (-4.39 – 1.27)	-0.25 (-1.51 – 0.46)
TAPSE (cm)	2.2 (2.1 – 2.4)	2.2 (2.1 – 2.3)	<b>0.018</b>	0 (0 – 0.2)	0 (0 – 0.058)
ΚΒ (%)	0.47 (0.43 – 0.50)	0.48 (0.43 – 0.52)	0.917	0.002 (-0.02 – 0.015)	0.0006(-0.009-0.006)
S ΔΚ (cm/sec)	13.71 ± 2.35	13.24 ± 2.29	<b>0.022</b>	0 (-1 – 1)	0 (-0.35 – 0.38)
ΕΙΣ (cm/sec <sup>2</sup> )	3.2 (2.6 – 3.6)	2.9 (2.4 – 3.5)	<b>0.038</b>	0.1 (-0.2 – 0.7)	0.035 (-0.056 – 0.23)
GLS ΔΚ εδοκάρδιο (%)	-28.04(-31.36 - -25.55)	-28.33 (-30.72 - -24.67)	0.073	-0.49 (-1.75 – 0.9)	-0.18 (-0.75 – 0.34)
GLS ΔΚ μεσοκάρδιο (%)	-25.41 (-28.61 - -22.69)	-25.32 (-27.98 - -22.0)	<b>0.033</b>	-0.31 (-2.84 – 0.35)	-0.11 (-0.93 – 0.15)
GLS ΔΚ επικάρδιο (%)	-24.02 ± 4.0	-23.24 ± 3.69	0.062	-0.28 (-2.83 – 0.47)	-0.10 (-1.21 – 0.23)
GLS βασικό ΕΤΔΚ (%)	-26.22 (-29.36 - -22.93)	-25.82 (-28.22 - -22.12)	<b>0.032</b>	-0.25 (-3.14 – 0.35)	-0.10 (-1.05 – 0.15)
GLS μέσο ΕΤΔΚ (%)	-27.46 ± 5.44	-27.39 ± 4.52	0.577	-0.10 (-1.9 – 0.99)	-0.034 (-0.74 – 0.35)
GLS κορυφαίο ΕΤΔΚ	-23.36 (-26.97 - -19.18)	-22.71 (-26.14 - -20.0)	0.457	0.105 (-2.21 – 1.63)	0.042 (-0.76 – 0.81)
ΑΚ= αριστερή κοιλία, ΔΚ= δεξιά κοιλία, ΕΣ=επιφάνεια σώματος, ΤΔΟ=τελοδιαστολικό όγκος, ΤΣΟ=τελοσυστολικός όγκος, ΚΕ= κλάσμα εξώθησης, ΤΔΕ=τελοδιαστολική επιφάνεια, ΤΣΕ= τελοσυστολική επιφάνεια, ΤΔΟ=τελοδιαστολικός όγκος, ΣΠΠΑ=συστολική πίεσης πνευμονικής αρτηρίας, ΚΒ=κλασματική βράχυνση, ΕΙΣ= επιτάχυνση κατά τη διάρκεια της ισοογκοτικής συστολής. ΕΤΔΚ=ελεύθερο τοίχωμα δεξιάς κοιλίας					

## 1.8 Συζήτηση

Στην παρούσα προοπτική μελέτη ασθενών με ΣΣΚ με τη χρήση ομάδας ελέγχου με παρόμοια χαρακτηριστικά και με την εφαρμογή στατιστικών τεχνικών διόρθωσης για συγχρητικούς παράγοντες όπου χρειαζόταν, ερευνήσαμε την πρώιμη βλάβη της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, των αρτηριακών ιδιοτήτων και τις συσχετίσεις τους. Λαμβάνοντας μαζί τα αποτελέσματα της αρχικής φάσης και της φάσης επανεκτίμησης εξάγονται τα ακόλουθα νέα στοιχεία που καθιστούν την μελέτη πρωτότυπη:

- 1) Η πρώιμη διαταραχή και/ή αναδιαμόρφωση συντελείται ταυτόχρονα – αλλά και με διαφορετικό τρόπο- στην αριστερή και δεξιά κοιλία και επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου,
- 2) Η πρώιμη βλάβη σε κάθε κοιλία σχετίζεται με ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου και με την χρήση φαρμάκων,
- 3) Επί απουσίας σημαντικής πρόωρης διαταραχής της αορτικής σκληρίας διαπιστώθηκαν διαταραχές στο περιφερικό αρτηριακό σύστημα (αυξημένη συνολική αρτηριακή ευενδοτότητα και αυξημένα ανακλώμενα κύματα), οι οποίες σχετίζονται με τις παρατηρούμενες πρώιμες διαταραχές της καρδιάς,
- 4) Ελλείπει εμφανής κοιλιο-αρτηριακής «αποσύνδεσης», οι δείκτες λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας είναι επηρεασμένοι και συνδέονται με τους δείκτες της πρώιμης αναδιαμόρφωσης και διαταραχής της.

*Πρώιμες διαταραχές αριστερής και δεξιάς κοιλίας, συσχέτιση μεταξύ τους και με ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου, επιδείνωση των πρώιμων διαταραχών κατά την επανεκτίμηση.*

Οι παρατηρήσεις μας σχετικά με τις πρώιμες διαταραχές της αριστερής και δεξιάς κοιλίας στη ΣΣΚ με την χρήση της εφαρμογής speckle tracking είναι σύμφωνες με προηγούμενες μελέτες<sup>295,325–329</sup>, οι οποίες όμως έχουν μελετήσει μέχρι στιγμής χωριστά είτε την αριστερή<sup>290,295,327,329,330</sup> είτε την δεξιά κοιλία<sup>71,172,173</sup> και έχουν χρησιμοποιήσει κατά κύριο λόγο το επίμηκες συνολικό συστολικό strain. Επίσης, η σύγκριση με μία καλά σχεδιασμένη ομάδα ελέγχου με παρόμοιο καρδιαγγειακό προφίλ αλλά και λήψη φαρμάκων και οι στατιστικές διορθώσεις για τους βασικούς συγχρητικούς παράγοντες, κάτι που στην πλειονότητα των προηγούμενων μελετών δεν πραγματοποιήθηκε, μας οδήγησε να συμπεράνουμε ότι το συστολικό επίμηκες αλλά και κυκλοτερές strain είναι πρώιμα επηρεασμένο και ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο, τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, την μέση πίεση αλλά και την χρήση αναστολέων ασβεστίου. Επίσης πηγαίνοντας ένα βήμα παρακάτω και χρησιμοποιώντας το διαστρωματικό strain δείξαμε ότι όλα τα μυοκαρδιακά

στρώματα (ενδοκάριο, μεσοκάριο, επικάριο) είναι ταυτόχρονα επηρεασμένα καταδεικνύοντας ότι στη ΣΣκ επηρεάζεται όλο το μυοκαρδιακό πάχος<sup>331</sup>. Λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα μας, γνωρίζοντας την εγνωσμένη αξία πλέον του επιμήκους strain στην ανεύρεση πρώιμων υποκλινικών μορφών καρδιακής νόσου και συνδυάζοντας δεδομένα από άλλες μελέτες τόσο για την προγνωστική αξία του διαστρωματικού strain<sup>332-334</sup> όσο και την επικύρωση των δεδομένων αυτών με ταυτόχρονες συγκριτικές μελέτες με μαγνητική τομογραφία καρδιάς<sup>335</sup>, μπορούμε να πούμε ότι η χρήση του strain τόσο του συνολικού όσο και του διαστρωματικού, μπορεί να έχει σημαντική εφαρμογή στην κλινική πράξη στους ασθενείς με ΣΣκ ανευρίσκοντας αυτούς με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής αναδιαμόρφωσης<sup>331</sup>.

Αναφορικά με την μελέτη της δεξιάς κοιλίας ελάχιστες προηγούμενες μελέτες υπάρχουν στην βιβλιογραφία και μάλιστα σε καμία από αυτές δεν έχει μελετηθεί ταυτόχρονα η αριστερή με την δεξιά κοιλία με την χρήση speckle tracking. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μελετώντας ταυτόχρονα τους προτεινόμενους από τις οδηγίες δείκτες εκτίμησης λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας μόνο το συνολικό επίμηκες strain του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλου, των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας. Μάλιστα σε μία πρόσφατη μελέτη<sup>336</sup> αντίθετα με τα δικά μας αποτελέσματα, καταδείχθηκε ότι η πρώιμη διαταραχή της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας σχετίζεται με την συστολική πίεση της, βέβαια η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε τους κλασικούς δείκτες εκτίμησης της λειτουργικότητας και όχι το strain. Επιπροσθέτως, αν και είναι γνωστή η αλληλεπίδραση των δυο κοιλιών<sup>337</sup>, και αυτό καταδεικνύεται και από τις συσχετίσεις μας μεταξύ των βασικών διαστολικών και συστολικών παραμέτρων, η μη ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ των πρώιμων αλλά και ανεξάρτητων όπως προαναφέραμε διαταραχών της αριστερής και δεξιάς κοιλίας αποτελεί ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης μας. Έτσι λοιπόν και γνωρίζοντας ότι η δεξιά κοιλία στη ΣΣκ μπορεί να πάσχει είτε πρωτοπαθώς είτε δευτεροπαθώς λόγω πνευμονικής ίνωσης, πνευμονικής αρτηριακής πίεσης ή παθήσεων της αριστερής κοιλίας, τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν ότι η δεξιά κοιλία όπως και η αριστερή επηρεάζεται στη ΣΣκ πρωτοπαθώς και παρόλο που κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επιδρούν στις δύο κοιλίες αυτές συμπεριφέρονται με διαφορετικό τρόπο. Τέλος, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν με την εφαρμογή του διαστρωματικού strain, το οποίο στην δεξιά κοιλία είναι επηρεασμένο μόνο το μεσοκάριο και λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς της μεθόδου καθώς και το ότι δεν έχει χρησιμοποιηθεί ποτέ ξανά στην βιβλιογραφία, αν και το εύρημά μας είναι πρωτότυπο δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα για διαφορετικό πρότυπο διαταραχής που ακολουθεί την διαφορετική αρχιτεκτονική των μυοκαρδιακών ινών<sup>242,244</sup> και επιπρόσθετες μελέτες χρειάζονται να μελετήσουν το θέμα αυτό.



Διάφορες, κυρίως μικρές μελέτες<sup>172,329,330</sup> εξετάζοντας βασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας των δύο κοιλιών έχουν καταδείξει τη σχέση τους με ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου. Για παράδειγμα έχει βρεθεί συσχέτιση της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με τον υπότυπο της νόσου<sup>329,330</sup> ενώ η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας με την διάρκεια νόσου<sup>172</sup>. Τα δικά μας ευρήματα επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση των διαταραχών της καρδιάς με τα ειδικά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας βρέθηκε να σχετίζεται με την διάρκεια νόσου ενώ της δεξιάς κοιλίας με τον υπότυπο, επιβεβαιώνοντας ότι ο διάχυτος τύπος σχετίζεται με πιο εκτεταμένη συμμετοχή της καρδιάς. Ιδιαίτερο και σημαντικό είναι το εύρημα της συσχέτισης της συστολικής διαταραχής των δύο κοιλιών με την χρήση της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής της νόσου, κορτιζόνη και μεθοτρεξάτη, εύρημα που δεν έχει μελετηθεί σε προηγούμενη μελέτη και η αξία του θα πρέπει να αποσαφηνιστεί με μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες.

Έχοντας τη δυνατότητα να επανεξετάσουμε ένα μεγάλο ποσοστό του αρχικού πληθυσμού μετά από σχεδόν 3 χρόνια μελετώντας ταυτόχρονα την αριστερή και δεξιά κοιλία δείξαμε ότι οι πρώιμες διαταραχές επιδεινώνονται περαιτέρω στην διάρκεια νόσου. Διάφορες προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την πρόοδο της συστολικής<sup>298</sup> αλλά και της διαστολικής δυσλειτουργίας<sup>154</sup> της αριστερής κοιλίας αλλά προοπτικά δεδομένα για την δεξιά κοιλία αλλά και την ταυτόχρονη μελέτη των δύο κοιλιών στην διάρκεια της νόσου δεν υπάρχουν. Έτσι λοιπόν και παρόλο που ο σχεδιασμός της επανεκτίμησης δεν περιλάμβανε την ομάδα ελέγχου, τα ευρήματά της αρχικής και της φάσης επανεκτίμησης μας επιτρέπουν να επιβεβαιώσουμε την καρδιακή συμμετοχή στην ΣΣκ η οποία αφορά και τις δύο κοιλίες και η συμμετοχή αυτή θα πρέπει να παρακολουθείτε στη διάρκεια νόσου.

*Διαταραχές στο περιφερικό αρτηριακό σύστημα-μικροκυκλοφορία, εν απουσία διαταραχών της αορτικής σκληρίας-μακροκυκλοφορίας και ελλείψει εμφανούς κοιλιοαρτηριακής «αποσύνδεσης».*

Το περιφερικό αρτηριακό σύστημα είναι ένα συνεχές σύστημα η δομή και η λειτουργία του οποίου επιτελείται με την σύνδεση των μεγάλων και μικρών αγγείων. Ο ρόλος της μικροαγγειακής και μακροαγγειακής συμμετοχής στην παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου στη ΣΣκ παραμένει μια πρόκληση<sup>338</sup>. Η πολύπλοκη αλληλεπίδραση της αγγειακής βλάβης, της ίνωσης και της αυτοανοσίας καθιστά την ΣΣκ ένα ενδιαφέρον μοντέλο για τη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της αθηρωσκληρωτικής βλάβης στις αυτοάνοσες νόσους. Είναι ενδιαφέρον ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η μικροαγγειακή βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορούν να θεωρηθούν όχι μόνο ως δείκτες αρτηριοσκληρώσεως αλλά και ως έκφραση παθογόνων μηχανισμών στη ΣΣκ.

Η διερεύνηση σημαντικών δεικτών της αγγειακής νόσου και της πρώιμης αγγειακής γήρανσης μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση των παραγόντων στους οποίους οφείλεται ο αυξημένος ρυθμός καρδιαγγειακών επεισοδίων που αναφέρονται στη ΣΣκ<sup>201,339</sup>. Αν και μερικές προηγούμενες μελέτες έχουν μελετήσει το θέμα, όμως αρκετά μειονεκτήματα όπως το μικρό μέγεθος δείγματος<sup>210,340,341</sup>, η έλλειψη δεδομένων για τους δείκτες ενίσχυσης<sup>210,212,342</sup>, η εκτίμηση τους σε επίπεδο κερκιδικής αλλά όχι αορτικής<sup>343</sup> και η έλλειψη μελέτης του σφυγμικού κύματος στο επίπεδο της αορτής<sup>340</sup> ή του άνω άκρου<sup>342</sup> έχουν οδηγήσει σε αντικρουόμενα δεδομένα. Το σημαντικότερο όμως μόνο μία μελέτη<sup>317</sup> έχει αξιολογήσει τις κεντρικές αιμοδυναμικές επιδράσεις των αγγειακών μεταβολών από την άποψη της κεντρικής ενίσχυσης της αρτηριακής πίεσης και καμία την σχέσης της με την καρδιακή συμμετοχή στη ΣΣκ.

Η ταχύτητα του καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος, ενός δείκτη αορτικής σκληρίας, έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΣΣκ με τις περισσότερες<sup>210,212,344</sup> αλλά όχι όλες<sup>340,342,343</sup> τις μελέτες να δείχνουν καμία διαφορά. Η ασυμφωνία των μελετών μπορεί να οφείλεται στη διαφορετική ηλικία, διάρκεια νόσου, κατανομή των υπότυπων με υποκείμενα ειδικά χαρακτηριστικά, στο μικρό μέγεθος δείγματος καθώς και στη χρήση διαφορετικών μεθόδων για την εκτίμηση της αγγειακής λειτουργίας. Παρόμοια αποτελέσματα σύμφωνα με τις περισσότερες προαναφερθείσες μελέτες έδειξε και η δικιά μας μελέτη με την ταχύτητα του καρωτοδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος να μην έχει καμία διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών ακόμα και μετά από διόρθωση και με τους αναστολείς ασβεστίου οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή. Μάλιστα πηγαίνοντας ακόμα ένα βήμα παρακάτω μελετήσαμε την αορτική σκληρία έμμεσα μέσω της ηχωκαρδιογραφίας και της μελέτης του ποσοστού μεταβολής της διαμέτρου της αορτής κατά τη συστολή και διαστολή, η οποία και εδώ δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Μερικές προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αύξηση της κεντρικής<sup>340,344</sup> ή της κερκιδικής<sup>343</sup> πίεσης ενίσχυσης σε ασθενείς με ΣΣκ ενώ σε άλλες 2 μελέτες με μικρό δείγμα δεν βρέθηκε διαφορά<sup>341,345</sup>. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σύμφωνα με μία πρόσφατη καλά σχεδιασμένη μελέτη<sup>317</sup> στην οποία η πίεση ενίσχυσης, ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νοσηρότητας, η οποία μετρά τη συμβολή του ανακλώμενου κύματος στην κεντρική παλμική πίεση, είναι αυξημένη στη ΣΣκ. Η αύξηση της κεντρικής πίεσης προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ του προσπίπτοντος κύματος και του χρονισμού και της έντασης του ανακλώμενου κύματος κατά την άφιξη του στην ανερχόμενη αορτή, η οποία με την σειρά της εξαρτάται από την γεωμετρία και τον αγγειακό τόνο των μικρότερων αρτηριών. Μάλιστα για την πιο ολοκληρωμένη μελέτη του αγγειακού δικτύου μελετήσαμε και την συνολική ευενδοτότητα του αγγειακού δικτύου η οποία ήταν μειωμένη στη ΣΣκ. Ως εκ τούτου λοιπόν τα ευρήματά μας για αυξημένη πίεση ενίσχυσης καθώς και για μειωμένη συνολική αρτηριακή ευενδοτότητα σε συνδυασμό με τα

ευρήματα της ταχύτητας του καρωτιδομηριαίου σφυγμικού κύματος και της αρτηρικής σκληρίας με την ηχοκαρδιογραφία που δεν παρουσίαζαν καμία διαφορά, υποστηρίζουν την άποψη ότι οι μικρές αρτηρίες εμπλέκονται νωρίτερα από τις μεγάλες στην φυσική ιστορία της ΣΣκ. Μάλιστα για πρώτη φορά μελετήσαμε και τη σχέση των παρατηρούμενων αυτών μεταβολών στο αρτηριακό δίκτυο με την καρδιακή προσβολή στη ΣΣκ με αποτέλεσμα η παρατηρούμενη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας καθώς και οι δείκτες της διαστολικής λειτουργίας να σχετίζονται με τα ανακλόμενα κύματα καταδεικνύοντας με αυτό το τρόπο την γνωστή αλληλεπίδραση του μεταφορτίου της περιφέρειας με την λειτουργία της αριστερής κοιλίας<sup>314</sup>. Ενώ όπως αναμενόταν δεν βρέθηκε συσχέτιση με την λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Με αυτό το τρόπο τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση της άμεσης αιτιώδους επίδρασης των αυξημένων ανακλόμενων κυμάτων στη λειτουργία και τη δομή της αριστερής κοιλίας λόγω του αυξημένου μεταφορτίου, αντί της υποθέσεως ενός κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού στη ΣΣκ που υποκρύπτει τόσο το αρτηριακό δένδρο όσο και την καρδιά που οδηγεί σε ταυτόχρονη βλάβη.

Τέλος, μελετώντας για πρώτη φορά στη ΣΣκ την κοιλιοαρτηριακή σύζευξη δεν βρήκαμε κάποια διαφορά θεωρώντας ότι στη φάση αυτή το κοιλιακό και αρτηριακό σύστημα είναι «αρμονικά» συνδεδεμένο μεταξύ τους. Με ενδιαφέρον όμως παρατηρήσαμε ότι το έργο της αριστερής κοιλίας, ο δείκτης έργου της που σχετίζεται με την συσταλτικότητα της, καθώς και η επιφάνεια πίεσης-όγκου που σχετίζεται με την συνολική μηχανική ενέργεια της συστολής είναι ελαττωμένα στη ΣΣκ χωρίς όμως διαφορά στην ενεργητική αποδοτικότητα της αριστερής κοιλίας. Μάλιστα με περισσότερο ενδιαφέρον παρατηρήσαμε και την σχέση των παραμέτρων αυτών με την δομή, την λειτουργία καθώς και τις παραμέτρους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Το επίμηκες και το κυκλοτερές strain σχετίζεται αρνητικά με την ενεργητική αποδοτικότητα της αριστερής κοιλίας δηλαδή όσο μειώνεται αυτή τόσο πιο παθολογικό είναι. Επίσης η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με το κυκλοτερές strain αλλά και με το πρώιμο διαστολικό strain καταδεικνύοντας την άμεση σχέση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Τέλος, το συνολικό έργο της αριστερής κοιλίας σχετίζεται αρνητικά με το επίμηκες αλλά και το κυκλοτερές strain. Παρά τα ευρήματα αυτά δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα για την σημασία τους καθώς μελετήσαμε δυο ομάδες πληθυσμού με φυσιολογική λειτουργία και πρώιμες διαταραχές και μεγαλύτερες μελέτες που θα συμπεριλαμβάνουν και γνωστούς παθολογικούς πληθυσμούς χρειάζονται για την περαιτέρω διερεύνηση των ευρημάτων αυτών.

## 1.9 Συμπεράσματα

Στη συστηματική σκλήρυνση, μια γνωστή αυτοάνοσος νόσος με πρωτότυπο τρόπο αγγειακής βλάβης, η καρδιακή συμμετοχή είναι συχνή και αφορά και τις δύο κοιλίες. Οι νεότερες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές και ιδίως το speckle tracking και οι παράμετροι παραμόρφωσης βοηθούν στην ανίχνευση των πρώιμων διαταραχών της συστολικής αλλά και διαστολικής λειτουργίας τόσο της αριστερής κοιλίας όσο και της δεξιάς κοιλίας και θα πρέπει να εφαρμόζονται κατά τον ετήσιο καρδιολογικό έλεγχο των ασθενών αυτών, στα πλαίσια διερεύνησης της πιθανότητας ύπαρξης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η συσχέτιση της καρδιακής προσβολής τόσο με την διάρκεια νόσου όσο και με τους υπότυπους της νόσου, καθώς και με την χρήση φαρμάκων ανοίγει ένα νέο δρόμο για επιπρόσθετες μελέτες οι οποίες θα πρέπει να μελετήσουν την επίδραση των γνωστών καρδιολογικών φαρμάκων (αποκλειστές β-υποδοχέων, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου) αλλά και των ειδικών φαρμάκων της νόσου πρώιμα στην πορεία εξέλιξης της ΣΣκ. Τέλος, η μελέτη των ιδιοτήτων και λειτουργιών του περιφερικού αρτηριακού συστήματος για πρώτη φορά στη ΣΣκ κατέδειξε ότι οι βλάβες της μικροκυκλοφορίας επέρχονται πρωιμότερα των διαταραχών της μακροκυκλοφορίας και σχετίζονται με την παρατηρούμενη καρδιακή προσβολή στη ΣΣκ, επιβεβαιώνοντας για άλλη μια φορά την σύνδεση της καρδιακής λειτουργίας με το περιφερικό αρτηριακό δίκτυο.

## Βιβλιογραφία

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. April 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
2. Nicolosi PA, Tombetti E, Maugeri N, Rovere-Querini P, Brunelli S, Manfredi AA. Vascular Remodelling and Mesenchymal Transition in Systemic Sclerosis. *Stem Cells Int*. 2016;2016:4636859. doi:10.1155/2016/4636859.
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*.; 2015. doi:0.1036/007149619X.
4. Textbook O, Feist E, Burmester G-R. *Oxford Textbook of Rheumatology*.; 2013. doi:10.1093/med/9780199642489.001.0001.
5. RODNAN GP, BENEDEK TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med*. 1962;57:305-319. doi:10.7326/0003-4819-57-2-305.
6. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-590. doi:10.1002/art.1780230510.
7. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573-1576.
8. Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management 2<sup>nd</sup> edition 2017*
9. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: Current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev*. 2003;2(4):181-191. doi:10.1016/S1568-9972(03)00005-3.
10. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2015;6(JUN). doi:10.3389/fimmu.2015.00272.
11. Broen JCA, Coenen MJH, Radstake TRDJ. Genetics of systemic sclerosis: An update. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(1):11-21. doi:10.1007/s11926-011-0221-7.
12. Broen JC a, Radstake TRDJ, Rossato M. The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):1-11. doi:10.1038/nrrheum.2014.128.
13. Agarwal SK, Reveille JD. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(2):133-138. doi:10.1097/BOR.0b013e3283367c17.
14. Ramos PS, Silver RM, Feghali-Bostwick CA. Genetics of systemic sclerosis: recent advances. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(6):521-529. doi:10.1097/BOR.0000000000000214.
15. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and Genomic Studies in Scleroderma (Systemic Sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):17-40. doi:10.1016/j.rdc.2007.10.001.
16. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Hum Immunol*. 1995;42(1):35-42.
17. Gilchrist FC, Bunn C, Foley PJ, et al. Class II HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP. *Genes Immun*. 2001;2(2):76-81. doi:10.1038/sj.gene.6363734.

18. Rueda B, Broen J, Simeon C, et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum Mol Genet.* 2009;18(11):2071-2077. doi:10.1093/hmg/ddp119.
19. Rueda B, Gourh P, Broen J, et al. BANK1 functional variants are associated with susceptibility to diffuse systemic sclerosis in Caucasians. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):700-705. doi:10.1136/ard.2009.118174.
20. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, et al. Association between the *IRF5* rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: A new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):225-233. doi:10.1002/art.24183.
21. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with *IRF5* on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2472-2479. doi:10.1002/art.24688.
22. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum.* 1996;39(8):1362-1370.
23. Murdaca G, Contatore M, Gulli R, Mandich P, Puppo F. Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):427-432. doi:10.1016/j.autrev.2016.01.016.
24. Black CM, Welsh KI, Walker AE, et al. Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome induced by vinyl chloride. *Lancet (London, England).* 1983;1(8314-5):53-55.
25. Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):151-156. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.002.
26. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):363-367. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07597.x.
27. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, Fasciitis, and Eosinophilia Associated with the Ingestion of Tryptophan. *N Engl J Med.* 1990;322(13):874-881. doi:10.1056/NEJM199003293221302.
28. Edworthy SM, Martin L, Barr SG, Birdsall DC, Brant RF, Fritzler MJ. A clinical study of the relationship between silicone breast implants and connective tissue disease. *J Rheumatol.* 1998;25(2):254-260.
29. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg.* 2004;52(6):598-601. doi:10.1097/01.sap.0000128087.51384.f9.
30. Maul GG, Jimenez SA, Riggs E, Ziemnicka-Kotula D. Determination of an epitope of the diffuse systemic sclerosis marker antigen DNA topoisomerase I: sequence similarity with retroviral p30gag protein suggests a possible cause for autoimmunity in systemic sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(21):8492-8496.
31. Shi-Wen X, Panesar M, Vancheeswaran R, et al. Expression and shedding of intercellular adhesion molecule 1 and lymphocyte function-associated antigen 3 by normal and scleroderma fibroblasts. Effects of interferon-gamma, tumor necrosis factor alpha, and estrogen. *Arthritis*

- Rheum.* 1994;37(11):1689-1697.
32. Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:686-693. doi:10.1097/00002281-200211000-00010.
  33. Kahaleh B. Vascular Disease in Scleroderma: Mechanisms of Vascular Injury. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):57-71. doi:10.1016/j.rdc.2007.12.004.
  34. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC, Jin L, Geng Y-J. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2250-2262. doi:10.1002/art.21952.
  35. Riccieri V, Spadaro A, Fuksa L, Firuzi O, Saso L, Valesini G. Specific oxidative stress parameters differently correlate with nailfold capillaroscopy changes and organ involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(2):225-230. doi:10.1007/s10067-007-0769-9.
  36. Postlethwaite AE, Chiang TM. Platelet contributions to the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(6):574-579. doi:10.1097/BOR.0b013e3282eeb3a4.
  37. Postlethwaite AE, Smith GN, Mainardi CL, Seyer JM, Kang AH. Lymphocyte modulation of fibroblast function in vitro: stimulation and inhibition of collagen production by different effector molecules. *J Immunol.* 1984;132(5):2470-2477.
  38. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):67-72.
  39. Stummvoll GH, Aringer M, Grisar J, et al. Increased transendothelial migration of scleroderma lymphocytes. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):569-574. doi:10.1136/ard.2002.004838.
  40. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(2):132-160. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.10.010.
  41. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum.* 1984;27(6):645-653.
  42. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1918-1927. doi:10.1002/art.20274.
  43. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1602-1613. doi:10.1002/art.10361.
  44. Svegliati Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2667-2676. doi:10.1056/NEJMoa052955.
  45. Riemekasten G, Philippe A, Näther M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):530-536. doi:10.1136/ard.2010.135772.
  46. Zhou X, Tan FK, Milewicz DM, Guo X, Bona CA, Arnett FC.

- Autoantibodies to fibrillin-1 activate normal human fibroblasts in culture through the TGF-beta pathway to recapitulate the "scleroderma phenotype". *J Immunol.* 2005;175(7):4555-4560.
47. Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V, Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(2):136-143.
  48. Kirk TZ, Mark ME, Chua CC, Chua BH, Mayes MD. Myofibroblasts from scleroderma skin synthesize elevated levels of collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) with two forms of TIMP-1. *J Biol Chem.* 1995;270(7):3423-3428.
  49. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-235. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.05.003.
  50. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P V, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5):714-720. doi:10.1016/j.semarthrit.2004.09.001.
  51. Diseases A, Waldorf PKMA, Nelson JL, Waldorf KMA, Nelson JL. Autoimmune Disease During Pregnancy and the Microchimerism Legacy of Pregnancy. *Immunol Investig Immunol Investig Immunol Investig Immunol Invest.* 2008;37(5):631-644. doi:10.1080/08820130802205886.
  52. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology.* 2004;43(9):1129-1137. doi:10.1093/rheumatology/keh253.
  53. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: Associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Care Res.* 2007;57(2):318-326. doi:10.1002/art.22532.
  54. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-2255. doi:10.1002/art.11073.
  55. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1956-1963. doi:10.1002/art.11173.
  56. Frech T, Khanna D, Markewitz B, Mineau G, Pimentel R, Sawitzke A. Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2109-2116. doi:10.1002/art.27469.
  57. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (Scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1359-1362. doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S.
  58. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, et al. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2008;31(2):156-159. doi:10.1016/j.jaut.2008.05.002.
  59. Cockrill T, Del Junco DJ, Arnett FC, et al. Separate influences of birth



- order and gravidity/parity on the development of systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* 2010;62(3):418-424. doi:10.1002/acr.20096.
60. Russo PAJ, Lester S, Roberts-Thomson PJ. Systemic sclerosis, birth order and parity. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(5):557-561. doi:10.1111/1756-185X.12225.
  61. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):208-219. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
  62. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1017-1026. doi:10.1093/rheumatology/ker269.
  63. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1728. doi:10.1097/MD.0000000000001728.
  64. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012;39(10):1971-1978. doi:10.3899/jrheum.111582.
  65. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Demographic , Clinical , and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):139-153.
  66. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-944. doi:10.1136/ard.2006.066068.
  67. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, 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):1809-1815. doi:10.1136/ard.2009.114264.
  68. Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Clinical characteristics and mortality in systemic sclerosis: A comparison between early- and late-referred diseases. *J Med Assoc Thail.* 2014;97(1):28-35.
  69. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger T a. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2010;70(1):104-109. doi:10.1136/ard.2009.127621.
  70. A. H, S. T, T. T, et al. Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2011;38(9):1931-1939.
  71. Mukherjee M, Chung SE, Ton VK, et al. Unique Abnormalities in Right Ventricular Longitudinal Strain in Systemic Sclerosis Patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(6). doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003792.
  72. 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(6):1494-1504. doi:10.1378/chest.13-3014.
  73. Sharif R, Fritzler MJ, Mayes MD, et al. Anti-fibrillarin antibody in African

- American patients with systemic sclerosis: immunogenetics, clinical features, and survival analysis. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1622-1630. doi:10.3899/jrheum.110071\njrheum.110071 [pii].
74. Hesselstrand R, Scheja a, Wuttge D. Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(1):39-43. doi:10.3109/03009742.2011.610032.
  75. Hochberg. *Rheumatology Sixth Edition*.
  76. 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):581-590.
  77. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi:10.1002/art.38098.
  78. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):399-412. doi:10.1002/art.11113.
  79. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):35-42. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.03.005.
  80. Ho KT, Reveille JD, Kameda H, et al. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):80. doi:10.1186/ar628.
  81. Frech TM, Baron M. Understanding itch in systemic sclerosis in order to improve patient quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 31(2 Suppl 76):81-88.
  82. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-205.
  83. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998;25(1):84-88.
  84. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2828-2835.
  85. Ingraham KM SV. Morbidity of digital tip ulcerations in scleroderma. *ACR 2006 F58*.
  86. Pope JE. Scleroderma overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(6):704-710.
  87. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*. 2014;146(2):422-436. doi:10.1378/chest.13-2626.
  88. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1789-1801.
  89. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient

- characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100(8):485-494. doi:10.1093/qjmed/hcm052.
90. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1613-1619. doi:10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O.
  91. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(2):315-333.
  92. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):600-603.
  93. Lee S, Lee S, Sharma K. The pathogenesis of fibrosis and renal disease in scleroderma: recent insights from glomerulosclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2004;6(2):141-148.
  94. Pham P-TT, Pham P-CT, Danovitch GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2565-2569. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01035.x.
  95. Abbott KC, Trespalacios FC, Welch PG, Agodoa LYC. Scleroderma at end stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *J Nephrol*. 15(3):236-240.
  96. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):110-116. doi:10.1136/ard.2006.066985.
  97. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2882-2888. doi:10.1002/art.21261.
  98. 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):241-249. doi:10.1016/j.semarthrit.2010.03.002.
  99. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(5):408-413. doi:10.1164/rccm.200808-1359OC.
  100. Appel JZ, Lee SM, Hartwig MG, et al. Characterization of the innate immune response to chronic aspiration in a novel rodent model. *Respir Res*. 2007;8(1):87. doi:10.1186/1465-9921-8-87.
  101. Carbone LD, McKown KM, Hilaire RJ, Dean PJ, Kaplan SB. Scleroderma and the watermelon stomach. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(8):560-561.
  102. Kaye SA, Seifalian AM, Lim SG, Hamilton G, Black CM. Ischaemia of the small intestine in patients with systemic sclerosis: Raynaud's phenomenon or chronic vasculopathy? *QJM*. 1994;87(8):495-500.
  103. Marie I, Ducrotté P, Denis P, Hellot M-F, Levesque H. Outcome of small-bowel motor impairment in systemic sclerosis--a prospective manometric 5-yr follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):150-153. doi:10.1093/rheumatology/kel203.
  104. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(4):409-413.
  105. Hachulla a-L, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance

- imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1878-1884. doi:10.1136/ard.2008.095836.
106. Ioannidis JP a, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2-10. doi:10.1016/j.amjmed.2004.04.031.
  107. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):75-84. doi:10.1007/s00296-015-3382-2.
  108. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1067-1077. doi:10.1002/art.40027.
  109. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int.* 2015;37(1):75-84. doi:10.1007/s00296-015-3382-2.
  110. Perera A, Fertig N, Lucas M, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2740-2746. doi:10.1002/art.22747.
  111. Ranque B, Authier F-J, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:268-282.
  112. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976;53(3):483-490. doi:10.1161/01.CIR.53.3.483.
  113. Mueller KAL, Mueller II, Eppler D, et al. Clinical and histopathological features of patients with systemic sclerosis undergoing endomyocardial biopsy. *PLoS One.* 2015;10(5):1-22. doi:10.1371/journal.pone.0126707.
  114. Ali H, Ng KR, Low AHL. A qualitative systematic review of the prevalence of coronary artery disease in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(3):276-286. doi:10.1111/1756-185X.12566.
  115. Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, Nakamura S. Cardiac Raynaud's phenomenon induced by cold provocation as a predictor of long-term left ventricular dysfunction and remodelling in systemic sclerosis: 7-year follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(3):268-275. doi:10.1093/eurjhf/hfp198.
  116. Sulli A, Ghio M, Bezante GP, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis: A sign of cardiac involvement in asymptomatic patients. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):210-211. doi:10.1136/ard.2003.011072.
  117. Schicchi N, Valeri G, Moroncini G, et al. Myocardial perfusion defects in scleroderma detected by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Radiol Medica.* 2014;119(12):885-894. doi:10.1007/s11547-014-0419-7.
  118. Mavrogeni SI, Bratis K, Karabela G, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging clarifies cardiac pathophysiology in early, asymptomatic diffuse systemic sclerosis. *Inflamm Allergy - Drug Targets.* 2015;14(1):29-36. doi:10.2174/1871528114666150916112551.
  119. Psarras A, Soulaïdopoulos S, Garyfallos A, Kitas G, Dimitroulas T. A

- critical view on cardiovascular risk in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2016;37(1):1-11. doi:10.1007/s00296-016-3530-3.
120. Dave AJ, Fiorentino D, Lingala B, Krishnan E, Chung L. Atherosclerotic cardiovascular disease in hospitalized patients with systemic sclerosis: higher mortality than patients with lupus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(2):323-327. doi:10.1002/acr.22152.
  121. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1188-1193. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202007.
  122. Ngian G-S, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1980-1983. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201176.
  123. Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE. Survival, Causes of Death, and Risk Factors Associated With Mortality in Spanish Systemic Sclerosis Patients: Results From a Single University Hospital. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):285-293. doi:10.1016/j.semarthrit.2009.06.002.
  124. Byers R, Marshall D, Freemont A. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(6):393-394.
  125. Kitchongcharoenying P, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Pericardial fluid profiles of pericardial effusion in systemic sclerosis patients. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2013;31(4):314-319. doi:10.12932/AP0305.31.4.2013.
  126. Dunne J V, Chou JP, Viswanathan M, Wilcox P, Huang SH. Cardiac tamponade and large pericardial effusions in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(3):433-438. doi:10.1007/s10067-010-1667-0.
  127. Itolikar SM, Salagre S, Phatak S, Itolikar M. Recurrent cardiac tamponade in a young woman. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013201472. doi:10.1136/bcr-2013-201472.
  128. Hurtado García R, Martín Guillén S, Argueta LA, Lorenzo J, Cienfuegos AA. Cardiac tamponade in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(1):78-79. doi:10.3109/03009742.2015.1085083.
  129. Subramanian SR, Akram R, Velayati A, Chadow H. New development of cardiac tamponade on underlying effusive–constrictive pericarditis: an uncommon initial presentation of scleroderma. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013010254. doi:10.1136/bcr-2013-010254.
  130. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, et al. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: an EACVI expert consensus document. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2017;27(Suppl 2):1927. doi:10.1093/ehjci/jex034.
  131. Strobel K, Schuler R, Genoni M. Visualization of pericarditis with fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1212-1212. doi:10.1093/eurheartj/ehm539.
  132. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive Summary The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(7):587-610. doi:10.1016/j.ehj.2004.02.002.
  133. Parks JL, Taylor MH, Silver RM. S y s t e m i c S c l e r o s i s a n d t h e H

- e a r t. 2014;40:29425.
134. Fernández-Codina A, Francisco-Pascual J, Fonollosa-Plà V. Tratamiento exitoso de un caso de pericarditis crónica constrictiva utilizando micofenolato sódico en una paciente con esclerosis sistémica. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(12):574-575. doi:10.1016/j.medcli.2017.01.027.
  135. Draeger HT, Assassi S, Sharif R, et al. Right bundle branch block: a predictor of mortality in early systemic sclerosis. *PLoS One*. 2013;8(10):e78808. doi:10.1371/journal.pone.0078808.
  136. Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(7):1172-1177. doi:10.1093/rheumatology/ket377.
  137. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, et al. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med*. 1985;79(2):183-192.
  138. Gialafos E, Konstantopoulou P, Voulgari C, Giavri I, Panopoulos S. Abnormal spatial QRS-T angle , a marker of ventricular repolarisation, predicts serious ventricular arrhythmia in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:327-331.
  139. Nordin A, Björnådal L, Larsson A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K. Electrocardiography in 110 patients with systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with population-based controls. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):221-225. doi:10.3109/03009742.2013.843720.
  140. Gialafos I, Triposkiadis F, Oikonomou E, et al. Incident atrial fibrillation in systemic sclerosis: the predictive role of B-type natriuretic peptide. *Hellenic J Cardiol*. 55(4):313-321.
  141. Luca G De, Bosello SL, Gabrielli FA, et al. Prognostic Role of Ventricular Ectopic Beats in Systemic Sclerosis : A Prospective Cohort Study Shows ECG Indexes Predicting the Worse Outcome. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153012. doi:10.1371/journal.pone.0153012.
  142. Bielous-Wilk A, Poręba M, Staniszevska-Marszałek E, et al. Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without clinically evident heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14(3):251-257. doi:10.1111/j.1542-474X.2009.00306.x.
  143. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum*. 1985;28(11):1259-1266.
  144. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2006;45(suppl\_4):iv39-iv42. doi:10.1093/rheumatology/ke315.
  145. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15(8):1070-1118. doi:10.1093/europace/eut206.
  146. Bernardo P, Conforti ML, Bellando-Randone S, et al. Implantable

- Cardioverter Defibrillator Prevents Sudden Cardiac Death in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1617-1621. doi:10.3899/jrheum.100480.
147. Faccini A, Franchini S, Sabbadini MG CP. Cardiac involvement at rest in patients with systemic sclerosis: differences between the limited and the diffuse form of the disease. *G Ital Cardiol.* 2014;15(1):44-50. doi:10.1714/1394.15518.
  148. Champion HC. The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):181-190. doi:10.1016/j.rdc.2007.12.002.
  149. Borer JS, Sharma A. Drug Therapy for Heart Valve Diseases. *Circulation.* 2015;132(11):1038-1045. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016006.
  150. Sponga S, Basso C, Ruffatti A, Gerosa G. Systemic sclerosis and aortic valve stenosis: therapeutic implications in two cases of aortic valve replacement. *J Cardiovasc Med.* 2009;10(7):560-562. doi:10.2459/JCM.0b013e32832c1726.
  151. Ferrari G, Pratali S, Pucci A, Bortolotti U. Aortic valve replacement in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Med.* 2015;16:S60-S61. doi:10.2459/JCM.0b013e328365aa9d.
  152. Bernelli C, Chieffo A, Giustino G, et al. Preliminary outcomes after transcatheter aortic valve implantation in patients with systemic sclerosis. *EuroIntervention.* 2015;10(12):1464-1467. doi:10.4244/EIJV10I12A255.
  153. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J.* 1993;125(1):194-203.
  154. Faludi R, Költő G, Bartos B, Csima G, Czirják L, Komócsi A. Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: Determinants of mortality and disease progression. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):220-227. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.04.001.
  155. Desai CS, Lee DC, Shah SJ, Sanjiv S. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):545-554. doi:10.1097/BOR.0b013e32834b8975.
  156. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE, Masi. AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. 1969;46(3). doi:10.1016/0002-9343(69)90044-8.
  157. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1563-1567.
  158. Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort. *Scand J Rheumatol.* September 2016:1-7. doi:10.1080/03009742.2016.1206963.
  159. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47(4):483-489.
  160. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, Weber S, Legmann P, Kahan A. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2464-2469.
  161. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac

- magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1268-1273. doi:10.1136/ard.2004.031484.
162. Duboc D, Kahan A, Maziere B, et al. The effect of nifedipine on myocardial perfusion and metabolism in systemic sclerosis. A positron emission tomographic study. *Arthritis Rheum.* 1991;34(2):198-203.
  163. Kazzam E, Caidahl K, Hllgren R, Gustafsson R, Waldenström A. Non-invasive evaluation of long-term cardiac effects of captopril in systemic sclerosis. *J Intern Med.* 1991;230(3):203-212.
  164. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):218-221. doi:10.1136/ard.2008.103382.
  165. Stack J, McLaughlin P, Sinnot C, et al. Successful control of scleroderma myocarditis using a combination of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(4):349-350. doi:10.3109/03009740903493741.
  166. Al-mashaleh M, Bak H, Moore J, Manolios N, Englert H. Resolution of sclerodermatous myocarditis after autologous stem cell transplantation. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1247-1248. doi:10.1136/ard.2005.048405.
  167. Surkova E, Muraru D, Iliceto S, Badano LP. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. *Int J Cardiol.* 2016;214:54-69. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.074.
  168. Chin KM, Coghlan G. Characterizing the right ventricle: Advancing our knowledge. *Am J Cardiol.* 2012;110(6 SUPPL.). doi:10.1016/j.amjcard.2012.06.010.
  169. Hassoun PM. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ.* 2015;5(1):3-14. doi:10.1086/679607.
  170. Karna SK, Rohit MK, Wanchu A. Right ventricular thickness as predictor of global myocardial performance in systemic sclerosis: A Doppler tissue imaging study. *Indian Heart J.* 2015;67(6):521-528. doi:10.1016/j.ihj.2015.06.021.
  171. Meune C, Khanna D, Aboulhosn J, et al. A right ventricular diastolic impairment is common in systemic sclerosis and is associated with other target-organ damage. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):439-445. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.07.002.
  172. Durmus E, Sunbul M, Tigen K, et al. Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension : Speckle-tracking echocardiographic study. *Herz.* 2015;40(4):709-715. doi:10.1007/s00059-014-4113-2.
  173. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, et al. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010;8:3. doi:10.1186/1476-7120-8-3.
  174. Huez S, Roufosse F, Vachiéry JL, et al. Isolated right ventricular dysfunction in systemic sclerosis: Latent pulmonary hypertension? *Eur Respir J.* 2007;30(5):928-936. doi:10.1183/09031936.00025607.
  175. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.



176. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2013;144(4):1346-1356. doi:10.1378/chest.12-2396.
177. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1026-1034. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.029.
178. Rubio-Rivas M, Simeón-Aznar CP, Velasco C, et al. Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE). *Clin Exp Rheumatol.* February 2017.
179. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2290-2298. doi:10.3899/jrheum.100245.
180. Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: Prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric italian cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(SUPPL.76):31-36. doi:6448 [pii].
181. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC.
182. Murdaca G, Lantieri F, Puppo F, Bezante GP, Balbi M. Beneficial effects of long-term treatment with bosentan on the development of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Int Med Res.* 2016;44(1\_suppl):85-89. doi:10.1177/0300060515593257.
183. 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(11):1088-1093. doi:10.1136/ARD.62.11.1088.
184. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is Pulmonary Arterial Hypertension Really a Late Complication of Systemic Sclerosis? *Chest.* 2009;136(5):1211-1219. doi:10.1378/chest.08-3042.
185. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology.* 2001;40(4):453-459. doi:10.1093/rheumatology/40.4.453.
186. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1831-1839. doi:10.1002/art.24525.
187. Daraban AM, Enache R, Predescu L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a rare cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Case presentation and review of the literature. *Rom J Intern Med.* 2015;53(2):175-183. doi:10.1515/rjim-2015-0024.
188. 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(7):1340-1349. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203301.
189. Dolara A, Zuppiroli A, Cecchi F, Manetti A, Mazzuoli F, Santoro G.

- Echocardiographic pitfalls in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Acta Cardiol.* 1981;36(6):451-453.
190. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *Int J Cardiol Hear Vasc.* 2016;12:45-51. doi:10.1016/j.ijcha.2016.05.011.
  191. Bradlow WM, R Gibbs JS, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):6. doi:10.1186/1532-429X-14-6.
  192. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):3043-3050. doi:10.1002/art.22069.
  193. 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):344-350.
  194. Impens AJ, Wangkaew S, Seibold JR. The 6-minute walk test in scleroderma--how measuring everything measures nothing. *Rheumatology.* 2008;47(Supplement 5):v68-v69. doi:10.1093/rheumatology/ken273.
  195. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):64-69. doi:10.1136/ard.2006.059980.
  196. Braun J, Krüger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(12):197-203. doi:10.3238/arztebl.2017.0197.
  197. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):1004-1015. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.013.
  198. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):8-14. doi:10.1136/ard.2010.142133.
  199. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of Disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(2):99-106. doi:10.1038/ncprheum0092.
  200. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: Myth or reality. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):259-266. doi:10.1016/j.autrev.2010.09.014.
  201. Aviña-Zubieta JA, Man A, Yurkovich M, Huang K, Sayre EC, Choi HK. Early Cardiovascular Disease After the Diagnosis of Systemic Sclerosis. *Am J Med.* 2016;129(3):324-331. doi:10.1016/j.amjmed.2015.10.037.
  202. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969;46(3):428-440.
  203. Youssef P, Brama T, Englert H, Bertouch J. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J Rheumatol.* 1995;22(3):469-472.
  204. Khurma V, Meyer C, Park GS, et al. A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: Coronary artery calcification in cases and controls. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):591-597.

- doi:10.1002/art.23540.
205. Tarek E-GG, Yasser AE, Gheita T. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):487-490. doi:10.1007/s10067-005-0073-5.
  206. Hettema ME, Zhang D, de Leeuw K, et al. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R49. doi:10.1186/ar2408.
  207. Tsifetaki N, Georgiadis A, Alamanos Y, Fanis S, Argyropoulou M, Drosos A. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):326-329. doi:10.3109/03009741003605648.
  208. Altorok N, Wang Y, Kahaleh B. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(6):615-620. doi:10.1097/BOR.0000000000000112.
  209. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:283-290.
  210. Liu J, Zhang Y, Cao T-S, et al. Preferential macrovasculopathy in systemic sclerosis detected by regional pulse wave velocity from wave intensity analysis: Comparisons of local and regional arterial stiffness parameters in cases and controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):579-587. doi:10.1002/acr.20306.
  211. Cusmà Piccione M, Bagnato G, Zito C, et al. Early Identification of Vascular Damage in Patients With Systemic Sclerosis. *Angiology*. 2011;62(4):338-343. doi:10.1177/0003319710387918.
  212. Roustit M, Simmons GH, Baguet J-P, Carpentier P, Cracowski J-L. Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1576-1583.
  213. Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(1):39-43. doi:10.1136/ARD.59.1.39.
  214. Ozen G, Inanc N, Unal AU, et al. Subclinical Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: Not Less Frequent Than Rheumatoid Arthritis and Not Detected With Cardiovascular Risk Indices. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1538-1546. doi:10.1002/acr.22852.
  215. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, Al-Sabbagh MR, Zee B, Medsger TA. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):393-400.
  216. Stücker M, Quinna S, Memmel U, et al. Macroangiopathy of the upper extremities in progressive systemic sclerosis. *Eur J Med Res*. 2000;5(7):295-302.
  217. ROLLANDO D, BEZANTE GP, SULLI A, et al. Brachial Artery Endothelial-dependent Flow-mediated Dilation Identifies Early-stage Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis and Correlates with Nailfold Microvascular Impairment. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1168-1173. doi:10.3899/jrheum.091116.
  218. Szucs G, Timar O, Szekanecz Z, et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology*. 2007;46(5):759-762. doi:10.1093/rheumatology/kel426.

219. Bartoloni E, Pucci G, Cannarile F, et al. Central Hemodynamics and Arterial Stiffness in Systemic Sclerosis: Novelty and Significance. *Hypertension*. 2016;68(6):1504-1511. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08345.
220. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs*. 1991;42(5):781-795.
221. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378(9790):498-506. doi:10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
222. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: A retrospective analysis. *Lancet*. 2013;381(9872):1116-1124. doi:10.1016/S0140-6736(12)62114-X.
223. COTRONEO J, SLEIK K, RENERODRIGUEZ E, KLEIN A. Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: Correlation between clinical, Echocardiographic and pathologic findings. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(4):247-251. doi:10.1016/j.euje.2006.02.002.
224. Yamamoto R, Kanda Y, Matsuyama T, et al. Myopericarditis caused by cyclophosphamide used to mobilize peripheral blood stem cells in a myeloma patient with renal failure. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(6):685-688. doi:10.1038/sj.bmt.1702592.
225. Distler JHW, Distler O. Cardiotoxicity of imatinib mesylate: an extremely rare phenomenon or a major side effect? *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):836. doi:10.1136/ard.2006.067710.
226. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006;12(8):908-916. doi:10.1038/nm1446.
227. Lancellotti P, Zamorano JL, Habib G, Badano L, eds. *The EACVI Textbook of Echocardiography*. Vol 1. Oxford University Press; 2016. doi:10.1093/med/9780198726012.001.0001.
228. Lang RM, American Society of Echocardiography. *ASE's Comprehensive Echocardiography*.
229. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):3-46. doi:10.1016/j.echo.2011.11.010.
230. Buckberg G, Hoffman JIE, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*. 2008;118(24):2571-2587. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.754424.
231. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-1056. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.012.
232. Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):iii3-7. doi:10.1093/ejechocard/jep159.
233. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure

- and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1988-2001. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.030.
234. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(5):539-551. doi:10.1016/j.echo.2006.10.013.
  235. Sallin EA. Fiber Orientation and Ejection Fraction in the Human Left Ventricle. *Biophys J*. 1969;9(7):954-964. doi:10.1016/S0006-3495(69)86429-5.
  236. Arts T, Reneman RS, Veenstra PC. A model of the mechanics of the left ventricle. *Ann Biomed Eng*. 1979;7(3-4):299-318. doi:10.1007/bf02364118.
  237. Spotnitz HM. Macro design, structure, and mechanics of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(5):1053-1077. doi:10.1016/S0022-5223(00)70106-1.
  238. Robb JS, Robb RC. The normal heart. *Am Heart J*. 1942;23(4):455-467. doi:10.1016/S0002-8703(42)90291-6.
  239. Nakatani S. Left ventricular rotation and twist: why should we learn? *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011;19(1):1-6. doi:10.4250/jcu.2011.19.1.1.
  240. Campbell KB, Chandra M. Functions of stretch activation in heart muscle. *J Gen Physiol*. 2006;127(2):89-94. doi:10.1085/jgp.200509483.
  241. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-Base Dispersion in Regional Timing of Left Ventricular Shortening and Lengthening. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):163-172. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.073.
  242. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92(C):2-13. doi:10.1136/hrt.2005.077875.
  243. Rallidis LS, Makavos G, Nihoyannopoulos P. Right ventricular involvement in coronary artery disease: role of echocardiography for diagnosis and prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(3):223-229. doi:10.1016/j.echo.2013.12.001.
  244. Dell'Italia LJ. Anatomy and physiology of the right ventricle. *Cardiol Clin*. 2012;30(2):167-187. doi:10.1016/j.ccl.2012.03.009.
  245. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167-205. doi:10.1093/ejechocard/jeu021.
  246. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1444-1460. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.001.
  247. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11. doi:10.1093/ehjci/jeu184.
  248. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196-1207. doi:10.1093/eurheartj/ehv529.

249. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716-722. doi:10.1136/hrt.2007.141002.
250. Voigt J-U, Flachskampf FA. Strain and strain rate. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2004;93(4):249-258. doi:10.1007/s00392-004-0047-7.
251. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(5):479-491. doi:10.1007/s10554-007-9286-9.
252. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-1181.e2. doi:10.1016/j.echo.2015.06.011.
253. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodynamics. *Eur Heart J*. 1997;18(2):330-339.
254. Reproducibility of Pulsed Wave Tissue Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(6):492-499. doi:10.1016/S0894-7317(99)70086-6.
255. Yu C-M, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1903-1914. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.078.
256. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J*. 1996;132(3):648-656.
257. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18(6-7):651-654.
258. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue doppler imaging: In vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):717-724. doi:10.1016/0735-1097(94)00421-L.
259. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 7(5):441-458.
260. Hatle L, Sutherland GR. The Grüntzig Lecture. *Eur Heart J*. 2000;21(16):1337-1357. doi:10.1053/euhj.2000.2251.
261. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154-170. doi:10.1053/euje.2000.0031.
262. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11(11):1013-1019.
263. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1021-1029. doi:10.1016/j.echo.2004.06.019.
264. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z.

- Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(6):630-633. doi:10.1016/j.echo.2004.02.011.
265. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1401-1413. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.038.
  266. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.
  267. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J.* 2012;76(11):2623-2632. doi:10.1253/circj.cj-12-0264.
  268. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-191. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.
  269. Leitman M, Lysiansky M, Lysyansky P, et al. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(1):64-70. doi:10.1016/j.echo.2009.10.004.
  270. Zhang Q, Fang F, Liang YJ, et al. A novel multi-layer approach of measuring myocardial strain and torsion by 2D speckle tracking imaging in normal subjects and patients with heart diseases. *Int J Cardiol.* 2011;147(1):32-37. doi:10.1016/j.ijcard.2009.07.041.
  271. Adamu U, Schmitz F, Becker M, Kelm M, Hoffmann R. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):303-308. doi:10.1093/ejehocard/jen238.
  272. Rüssel IK, Götte MJW, Bronzwaer JG, Knaapen P, Paulus WJ, van Rossum AC. Left Ventricular Torsion. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(5):648-655. doi:10.1016/j.jcmg.2009.03.001.
  273. Forsha D, Risum N, Kropf PA, et al. Right Ventricular Mechanics Using a Novel Comprehensive Three-View Echocardiographic Strain Analysis in a Normal Population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(4):413-422. doi:10.1016/j.echo.2013.12.018.
  274. Kannan A, Poongkunran C, Jayaraj M, Janardhanan R. Role of strain imaging in right heart disease: a comprehensive review. *J Clin Med Res.* 2014;6(5):309-313. doi:10.14740/jocmr1842w.
  275. Karam R, Proulx F, Le SM, et al. Imaging of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Contemp Diagnostic Radiol.* 2016;39(6):1-7. doi:10.1097/01.CDR.0000481821.86103.36.
  276. Mavrogeni SI, Kitis GD, Dimitroulas T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: Current status and recommendations for use. *Int J Cardiol.* 2016;217:135-148. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.158.
  277. Mavrogeni S, Sfrikakis PP, Gialafos E, et al. Cardiac tissue characterization and the diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in systemic connective tissue diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(1):104-112. doi:10.1002/acr.22181.

278. Mavrogeni S, Bratis K, Sfikakis PP. Pleuro-pericarditis, vasculitis, subendocardial and nodular biventricular fibrosis. The multiple faces of systemic sclerosis detected by cardiac magnetic resonance in the same patient. *Int J Cardiol.* 2013;163(2):e26-e27. doi:10.1016/j.ijcard.2012.08.035.
279. Mavrogeni SI, Schwitter J, Gargani L, et al. Cardiovascular magnetic resonance in systemic sclerosis: 'Pearls and pitfalls'. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):79-85. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.020.
280. Krumm P, Mueller KAL, Klingel K, et al. Cardiovascular magnetic resonance patterns of biopsy proven cardiac involvement in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):70. doi:10.1186/s12968-016-0289-3.
281. Sano M, Satoh H, Suwa K, et al. Characteristics and clinical relevance of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance in patients with systemic sclerosis. *Heart Vessels.* 2015;30(6):779-788. doi:10.1007/s00380-014-0539-y.
282. Rodriguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernandez-Reyes P, et al. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology.* 2015;54(4):647-654. doi:10.1093/rheumatology/keu350.
283. Schicchi N, Valeri G, Moroncini G, et al. Myocardial perfusion defects in scleroderma detected by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Radiol Medica.* 2014;119(12):885-894. doi:10.1007/s11547-014-0419-7.
284. Di Cesare E, Battisti S, Di Sibio A, et al. Early assessment of sub-clinical cardiac involvement in systemic sclerosis (SSc) using delayed enhancement cardiac magnetic resonance (CE-MRI). *Eur J Radiol.* 2013;82(6):e268-e273. doi:10.1016/j.ejrad.2013.02.014.
285. Kobayashi Y, Kobayashi H, T Giles J, et al. Detection of Left Ventricular Regional Dysfunction and Myocardial Abnormalities Using Complementary Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Systemic Sclerosis without Cardiac Symptoms: A Pilot Study. *Intern Med.* 2016;55(3):237-243. doi:10.2169/internalmedicine.55.4441.
286. Barison A, Gargani L, De Marchi D, et al. Early myocardial and skeletal muscle interstitial remodelling in systemic sclerosis: insights from extracellular volume quantification using cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):74-80. doi:10.1093/ehjci/jeu167.
287. Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2007;34(12):2431-2437.
288. Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, et al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: Multimodality imaging in pericardial disease. 2015;16(1):12-31. doi:10.1093/ehjci/jeu128.
289. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: A delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3827-3836. doi:10.1002/art.22971.
290. Yiu KH, Schouffoer AA, Marsan NA, et al. Left ventricular dysfunction



- assessed by speckle-tracking strain analysis in patients with systemic sclerosis: Relationship to functional capacity and ventricular arrhythmias. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3969-3978. doi:10.1002/art.30614.
291. Kurklinsky A, Mankad S. Three-dimensional Echocardiography in Valvular Heart Disease. *Cardiol Rev.* 2012;20(2):1. doi:10.1097/CRD.0b013e31823437ee.
  292. Chambers JB, Myerson SG, Rajani R, Morgan-Hughes GJ, Dweck MR. Multimodality imaging in heart valve disease. *Open Hear.* 2016;3(1):e000330. doi:10.1136/openhrt-2015-000330.
  293. Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13):1647-1672. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.732.
  294. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;22(2):107-133. doi:10.1093/ehjci/jew082.
  295. Spethmann S, Dreger H, Schattke S, et al. Two-dimensional speckle tracking of the left ventricle in patients with systemic sclerosis for an early detection of myocardial involvement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(10):863-870. doi:10.1093/ehjci/jes047.
  296. Ataş H, Kepez A, Tigen K, et al. Evaluation of left atrial volume and function in systemic sclerosis patients using speckle tracking and real-time three-dimensional echocardiography. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(5):316-322. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2015.6268.
  297. Agoston G, Gargani L, Miglioranza MH, et al. Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12(1):30. doi:10.1186/1476-7120-12-30.
  298. Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G, et al. Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12(1):13. doi:10.1186/1476-7120-12-13.
  299. Altiok E, Neizel M, Tiemann S, et al. Layer-specific analysis of myocardial deformation for assessment of infarct transmural: Comparison of strain-encoded cardiovascular magnetic resonance with 2D speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(6):570-578. doi:10.1093/ehjci/jes229.
  300. Mavrogeni S, Vassilopoulos D. Is There a Place for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiovascular Involvement in Rheumatic Diseases? *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):488-496. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.04.004.
  301. Shehata ML, Cheng S, Osman NF, Bluemke DA, Lima JAC. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11(1):55. doi:10.1186/1532-429X-11-55.
  302. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.

303. Pigatto E, Peluso D, Zanatta E, et al. Evaluation of right ventricular function performed by 3D-echocardiography in scleroderma patients. *Reumatismo*. 2015;66(4):259-263. doi:10.4081/reumatismo.2014.773.
304. Lam CSP, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122(9):884-890. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937839.
305. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
306. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 1995;26(1):2-9.
307. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86(2):513-521. doi:10.1161/01.CIR.86.2.513.
308. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
309. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens*. 2007;25(2):265-272. doi:10.1097/HJH.0b013e3280114f23.
310. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stamatelopoulos KS, Vavuranakis M, Stefanadis C. Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):245-253.
311. Papaioannou TG, Karatzis EN, Karatzi KN, et al. Hour-to-hour and week-to-week variability and reproducibility of wave reflection indices derived by aortic pulse wave analysis: implications for studies with repeated measurements. *J Hypertens*. 2007;25(8):1678-1686. doi:10.1097/HJH.0b013e3281ab6c58.
312. Papaioannou TG, Protogerou AD, Nasothimiou EG, et al. Assessment of differences between repeated pulse wave velocity measurements in terms of 'bias' in the extrapolated cardiovascular risk and the classification of aortic stiffness: Is a single PWV measurement enough? *J Hum Hypertens*. 2012;26(10):594-602. doi:10.1038/jhh.2011.76.
313. Papaioannou TG, Lekakis JP, Karatzis EN, et al. Transmission of calibration errors (input) by generalized transfer functions to the aortic pressures (output) at different hemodynamic states. *Int J Cardiol*. 2006;110(1):46-52. doi:10.1016/j.ijcard.2005.07.014.
314. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J*. 1993;125(6):1659-1666.
315. Lam CSP, Shah AM, Borlaug BA, et al. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. *Eur Heart J*. 2013;34(9):676-683. doi:10.1093/eurheartj/ehs299.
316. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens*

- (Dallas, Tex 1979). 2015;66(3):698-722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033.
317. Bartoloni E, Pucci G, Cannarile F, et al. Central Hemodynamics and Arterial Stiffness in Systemic Sclerosis. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2016;68(6):1504-1511. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08345.
  318. Chen CH, Fetics B, Nevo E, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2028-2034.
  319. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular–Vascular Interaction in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4(1):23-36. doi:10.1016/j.hfc.2007.10.001.
  320. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol*. 1979;236(3):H498-505.
  321. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007.
  322. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-644. doi:10.1093/ehjci/jet105.
  323. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. OUP accepted manuscript. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2016;18(3):254-275. doi:10.1093/ehjci/jew335.
  324. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167-205. doi:10.1093/ejehocardiogr/erj021.
  325. D'Andrea A, Stisi S, Bellissimo S, et al. Early impairment of myocardial function in systemic sclerosis: Non-invasive assessment by Doppler myocardial and strain rate imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(6):407-418. doi:10.1016/j.euje.2005.01.002.
  326. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography*. 2008;25(2):191-197. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00582.x.
  327. Matias C, Isla LP de, Vasconcelos M, et al. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med*. 2009;10(2):129-134. doi:10.2459/JCM.0b013e32831af028.
  328. DIMITROULAS T, GIANNAKOULAS G, PAPADOPOULOU K, et al. Early Detection of Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis Assessed by Tissue-Doppler Echocardiography: Relationship with Neurohormonal Activation and Endothelial Dysfunction. *J Rheumatol*. 2010;37(5):993-999. doi:10.3899/jrheum.090931.
  329. Mele D, Censi S, La Corte R, et al. Abnormalities of Left Ventricular Function in Asymptomatic Patients with Systemic Sclerosis Using Doppler Measures of Myocardial Strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1257-1264. doi:10.1016/j.echo.2008.08.004.

330. Cusmà Piccione M, Zito C, Bagnato G, et al. Role of 2D strain in the early identification of left ventricular dysfunction and in the risk stratification of systemic sclerosis patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11(1):6. doi:10.1186/1476-7120-11-6.
331. Tadic M, Zlatanovic M, Cuspidi C, et al. The relationship between left ventricular deformation and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: Two- and three-dimensional strain analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:145-150. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.043.
332. Lee W-H, Liu Y-W, Yang L-T, Tsai W-C. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(6):1195-1200. doi:10.1097/HJH.0000000000000903.
333. Hyodo E, Arai K, Koczo A, et al. Alteration in Subendocardial and Subepicardial Myocardial Strain in Patients with Aortic Valve Stenosis: An Early Marker of Left Ventricular Dysfunction? *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(2):153-159. doi:10.1016/j.echo.2011.11.003.
334. Kim H-J, Lee S-P, Park CS, et al. Different responses of the myocardial contractility by layer following acute pressure unloading in severe aortic stenosis patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(2):247-259. doi:10.1007/s10554-015-0759-y.
335. Altiok E, Neizel M, Tiemann S, et al. Quantitative Analysis of Endocardial and Epicardial Left Ventricular Myocardial Deformation—Comparison of Strain-Encoded Cardiac Magnetic Resonance Imaging with Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(11):1179-1188. doi:10.1016/j.echo.2012.07.019.
336. Saito M, Wright L, Negishi K, Dwyer N, Marwick TH. Mechanics and prognostic value of left and right ventricular dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. August 2017. doi:10.1093/ehjci/jex147.
337. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 40(4):289-308.
338. Kavian N, Batteux F. Macro- and microvascular disease in systemic sclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:16-23. doi:10.1016/j.vph.2015.05.015.
339. Nevskaya T, Bykovskaia S, Lyssuk E, et al. Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: Relation to impaired angiogenesis and cardiovascular manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3):421-429. doi:2328 [pii].
340. Cypiené A, Laucevicius A, Venalis A, et al. The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function. *Clin Rheumatol*. 2008;27(12):1517-1522. doi:10.1007/s10067-008-0958-1.
341. PELED N, SHITRIT D, FOX BD, et al. Peripheral Arterial Stiffness and Endothelial Dysfunction in Idiopathic and Scleroderma Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *J Rheumatol*. 2009;36(5):970-975. doi:10.3899/jrheum.081088.
342. Colaci M, Giuggioli D, Manfredi A, et al. Aortic pulse wave velocity measurement in systemic sclerosis patients. *Reumatismo*. 2012;64(6):360-367.

343. Timár O, Soltész P, Szamosi S, et al. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1329-1333.
344. Ngian G-S, Sahhar J, Wicks IP, Van Doornum S. Arterial stiffness is increased in systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with matched controls. *Clin Exp Rheumatol.* 32(6 Suppl 86):S-161-6.
345. Domsic RT, Dezfulian C, Shoushtari A, et al. Endothelial dysfunction is present only in the microvasculature and microcirculation of early diffuse systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 32(6 Suppl 86):S-154-60.

