

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Συστηματική Σκληροδερμία: Στην «Καρδιά» του Θέματος

ΣΩΤΗΡΗΣ Χ. ΠΛΑΣΤΗΡΑΣ<sup>1,2</sup>, ΣΑΒΒΑΣ ΤΟΥΜΑΝΙΔΗΣ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, <sup>2</sup>Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Νοσοκομείο Λαϊκό, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:  
Συστηματική  
σκληροδερμία,  
καρδιακή  
συμμετοχή.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
27 Σεπτεμβρίου 2011  
Ημερ. αποδοχής:  
5 Μαΐου 2012

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Σωτήρης Πλαστήρας

Θεραπευτική Κλινική,  
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα  
Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Αθηνών  
Β. Σοφίας 80 και  
Λούρου, 115 28  
Αθήνα, Ελλάδα  
e-mail: [splastiras@gmail.com](mailto:splastiras@gmail.com)

**Η** Συστηματική Σκληροδερμία (ΣΣκ) είναι μια χρόνια νόσος αγνώστου αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από προσβολή των μικρών αιμοφόρων αγγείων καθώς επίσης υπερβολική σύνθεση και άθροιση εξωκυττάρων πρωτεϊνών (κολλαγόνου, γλυκοζαμινογλυκανών και φμπρονεκτίνης), που έχουν σαν αποτέλεσμα την ίνωση και την απόφραξη του αυλού των αγγείων και την ισχαιμία των ιστών.<sup>1</sup> Η προσβολή του μυοκαρδίου αποτελεί σημαντική αιτία αυξημένης θνητότητας και θνησιμότητας στη ΣΣκ.<sup>2,3</sup> Ενώ το ποσοστό θανάτων εξαιτίας της νεφρικής κρίσης και της προσβολής των πνευμόνων έχει μεταβληθεί σημαντικά, οι θάνατοι που οφείλονται στην προσβολή της καρδιάς έχουν παραμείνει αμετάβλητοι τις τελευταίες 3 δεκαετίες, περίπου στο 15% των συνολικών θανάτων στη ΣΣκ.<sup>2</sup> Η προσβολή του μυοκαρδίου μπορεί να είναι είτε πρωτοπαθής λόγω της μυοκαρδιακής ίνωσης είτε δευτεροπαθής λόγω της προσβολής των πνευμόνων (ίνωση, πνευμονική υπέρταση) και των νεφρών.<sup>4-7</sup> Τα δεδομένα σχετικά με την υπολογιζόμενη θνησιμότητα στις περισσότερες μελέτες βασίζονται σε πρωτοπαθείς αιτίες θανάτου (ίνωση) και όχι σε δευτερογενείς αιτίες. Στην παρούσα ανασκόπηση θα επικεντρώσουμε το ενδιαφέρον μας στην πρωτοπαθή προσβολή της καρδιάς, δίδοντας ιδιαίτερη έμφαση στις νεότερες διαγνωστικές τεχνικές ανίχνευσης της μυοκαρδιακής ίνωσης.

## Συχνότητα Εμφάνισης Καρδιακής Δυσλειτουργίας στη ΣΣκ - Θνητότητα και Θνησιμότητα

Η επιδημιολογία της προσβολής της καρδιάς στη ΣΣκ αποτέλεσε αντικείμενο ενδιαφέροντος σε πολλές πρόσφατες μελέτες.<sup>1,8-10</sup> Πιο εκτενώς περιγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και οι σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς με διάχυτη ΣΣκ εμφανίζονται πιο συχνά με άμεση προσβολή της καρδιάς.<sup>11</sup> Στη δική μας πρόσφατη μελέτη με τη χρήση Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) Καρδιάς σε ένα μεικτό πληθυσμό ασθενών με ΣΣκ, η ανάλυση για τον υπότυπο του σκληροδέρματος δεν έδειξε διαφορές στο βαθμό της ίνωσης μεταξύ διάχυτου και περιορισμένου σκληροδέρματος.<sup>12</sup> Σε αυτή τη μελέτη,<sup>12</sup> σε αντίθεση με την προηγηθείσα αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης προσβολής του μυοκαρδίου στη ΣΣκ (~20%), ένα ποσοστό περί το 60% είχαν ευρήματα καθυστερημένης ενίσχυσης της έντασης του σήματος στην MRI καρδιάς, ενδεικτικά της παρουσίας ίνωσης. Θεωρείται πιθανό ότι τα διαφορετικά αυτά ευρήματα οφείλονται στις μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των μελετών και στην ετερογένεια των πληθυσμών που μετείχαν στην ανάλυση.

Σε μια μελέτη, μόνο 2 μεταβλητές προέβλεπαν ανεξάρτητα τη θνητότητα, ο

αριστερός άξονας και η μεγάλη περικαρδιακή συλλογή.<sup>13</sup> Κλινική συμπτωματολογία προσβολής της καρδιάς εκ της νόσου παρατηρήθηκε στο 15% 953 ασθενών με διάχυτη νόσο: σε 10 έτη παρακολούθησης, η προσβολή της καρδιάς αιτιολογούσε το 20% των θανάτων από τη νόσο, με το μεγαλύτερο ποσοστό να εμφανίζεται εντός των 5 πρώτων ετών.<sup>8</sup> Πιο πρόσφατα, η επιβίωση υπολογίσθηκε σε 3 μεγάλες σειρές ασθενών με ΣΣκ. Σε μια μελέτη 1012 Ιταλών ασθενών με ΣΣκ, το 35% είχε συμπτώματα προσβολής καρδιάς ή αρρυθμία, ενώ οι οφειλόμενοι θάνατοι σε καρδιοπνευμονικά αίτια υπολογίσθηκαν στο 70% της θνητότητας με την προσβολή της καρδιάς να εξηγεί το 36% των θανάτων.<sup>10</sup> Σε 309 Γαλλο-Καναδούς ασθενείς, το 11,4% των θανάτων οφείλονταν στην καρδιακή συμμετοχή.<sup>14</sup> Σε μια διεθνή μετα-ανάλυση 11.526 ασθενών<sup>2</sup> υπολογίσθηκε η προσβολή της καρδιάς στο 10% των ασθενών κατά μέσο όρο σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της φυσικής πορείας της νόσου (8-28% αναλόγως της σειράς ασθενών). Οι συχνότητες θνητότητας (Standardized mortality ratios) ποικίλουν μεταξύ των πληθυσμών (1,5-7,2). Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις προσαρμοσμένες για την ηλικία και το φύλο, η νεφρική (hazard ratio [HR] = 1,9; 95% confidence interval [CI]: 1,4-2,5), καρδιακή (HR = 2,8; 95% CI: 2,1-3,8), και πνευμονική (HR = 1,6; 95% CI: 1,3-2,2) προσβολή καθώς και η παρουσία αντισώματος έναντι τοποϊσομεράσης I (HR = 1,3; 95% CI: 1,0-1,6), ήταν σημαντικοί παράγοντες αύξησης της θνητότητας. Η προσβολή των νεφρών, της καρδιάς και των πνευμόνων συνήθως εμφανίζονται ταυτόχρονα ( $p < 0,001$ ). Για ασθενείς που δεν έχουν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες για 3 έτη μετά την ένταξή τους στην ανάλυση, ο κίνδυνος θανάτου δεν διέφερε σημαντικά από εκείνον του γενικού πληθυσμού. Παρά την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των μελετών, το κοινό συμπέρασμα είναι ότι η θνητότητα και η θνησιμότητα ασθενών με ΣΣκ εξαρτάται κυρίως από την έκταση και τη σοβαρότητα της προσβολής των εσωτερικών οργάνων και ιδιαίτερα των νεφρών, των πνευμόνων και της καρδιάς.

## Μυοκαρδιακή Ίνωση

### Ιστολογική εικόνα

Η παρουσία ίνωσης του μυοκαρδίου αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά πριν από 2 αιώνες, οπότε και αναφέρεται σε μελέτες αυτοψίας η παρουσία ινώδους ιστού στο μυοκάρδιο ασθενών με σκληροδερμία. Υπολογίζεται παρουσία ίνωσης στο μυοκάρδιο πε-

ρισσότερων του 50% των ασθενών με ΣΣκ σε νεκροτομικές μελέτες.<sup>11,15,16</sup>

Μέχρι το 1969 η πλειονότητα των μελετών αυτοψίας βασίστηκε σε μικρές σειρές και όχι καλά χαρακτηρισμένους πληθυσμούς ασθενών και για το λόγο αυτό η συχνότητα εμφάνισης ίνωσης στο μυοκάρδιο εμφανίζεται μικρότερη.<sup>15,16</sup> Με τις νεότερες όμως απεικονιστικές τεχνικές, όπως η MRI καρδιάς με σήμα καθυστερημένης ενίσχυσης, ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 60% των ασθενών με ΣΣκ είχε ευρήματα μυοκαρδιακής ίνωσης άλλοτε άλλου βαθμού τόσο στον περιορισμένο όσο και στο διάχυτο υπότυπο της νόσου.<sup>12</sup>

Η πρώτη μελέτη αυτοψίας ενός μεγάλου αριθμού καλά χαρακτηρισμένων ασθενών με σκληροδερμία έγινε το 1969 από τους D'Angelo και συν.<sup>16</sup> Στη μελέτη αυτή ανευρέθη μυοκαρδιακή ίνωση στο 81% των ασθενών συγκριτικά με το 55% των υγιών μαρτύρων. Βλάβη του περικαρδίου βρέθηκε συχνότερα στους ασθενείς με σκληροδερμία, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης βαλβιδοπαθειών. Πιο πρόσφατα στη μελέτη των Murata και συν.<sup>17</sup> έγινε βιοψία μυοκαρδίου σε 6 ασθενείς που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα ευρήματα, αν και ο αριθμός των ασθενών που επιλέχθηκαν για βιοψία μυοκαρδίου, ήταν συγκρίσιμα με εκείνα της μελέτης των D'Angelo και συν,<sup>16</sup> χαρακτηρίζονταν κυρίως από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μυοκαρδιακή και ενδομυοκαρδιακή σπικτή ίνωση στους θηλοειδείς μύες, στον κολποκοιλιακό κόμβο και στην περιοχή του αριστερού δεματίου.

Στη μελέτη των Bulkley και συν,<sup>15</sup> μετά από αυτοψία 52 ασθενών, η προσβολή του μυοκαρδίου μορφολογικά χαρακτηρίζονταν από λεπτές ζώνες νέκρωσης και αντικατάστασης από ινώδη συνδετικό ιστό και αποδόθηκε σε διαλείποντα σπασμό των μικρών στεφανιαίων αρτηριών, που ονομάστηκε φαινόμενο Raynaud του μυοκαρδίου. Στη σημαντική αυτή μελέτη, ίνωση ανευρέθη στο 50% των ασθενών, τυχαία κατανεμημένη στο μυοκάρδιο της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας και συχνά εντοπιζόμενη στο ενδοκάρδιο.

### Παθογένεια της μυοκαρδιακής ίνωσης - Αγγειόσπασμος των μικρών στεφανιαίων αρτηριών - Ο ρόλος της αγγειοδιαστολής στη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία

Η ακριβής παθογένεια της μυοκαρδιακής ίνωσης είναι άγνωστη.<sup>18</sup> Θεωρείται ότι παρόμοιοι μηχανισμοί που ενέχονται στην εναπόθεση κολλαγόνου στο δέρμα, είναι πιθανό να σχετίζονται με τη μυοκαρδιακή

βλάβη. Εν προκειμένω, βλάβη στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας και επακόλουθη ενεργοποίηση του ενδοθηλίου αποτελούν πρώιμα και σημαντικά γεγονότα, που προηγούνται όλων των παθολογικών μεταβολών. Τα παρεγχυματικά κύτταρα καταστρέφονται από την ισχαιμία των αγγείων της μικροκυκλοφορίας.<sup>19</sup> Η φλεγμονή και διεργασίες αυτοανοσίας που πυροδοτούνται από την καταστροφή των κυττάρων, προκαλούν την ενεργοποίηση των ινοβλαστών και την επακόλουθη διαφοροποίηση των μυοϊνοβλαστών. Η παραγωγή τελικά κολλαγόνου θα οδηγήσει τελικά στην ίνωση του μυοκαρδίου.<sup>20</sup>

Η πρωτοπαθής προσβολή του μυοκαρδίου θεωρείται πιθανά το αποτέλεσμα γενικευμένου αγγειόσπασμου, ο οποίος παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο για την εξέλιξη της νόσου. Ο σπασμός των μικρών στεφανιαίων αρτηριών ή αρτηριολίων επηρεάζει αρχικά την αιμάτωση και τη λειτουργικότητα αναστρέψιμα. Αυτό θα οδηγήσει περαιτέρω σε μη αναστρέψιμες δομικές βλάβες των στεφανιαίων αρτηριολίων. Πρώιμη θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά, όπως οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, είναι αποτελεσματική στην αιμάτωση και στη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου, γεγονός που δύναται να εμποδίσει την εξέλιξη της νόσου.

Η επηρεασμένη μικροκυκλοφορία είναι χαρακτηριστικό εύρημα στη ΣΣκ. Η στεφανιαία εφεδρεία μετά αγγειοδιαστολή σε καθετηριασμό, μελετήθηκε σε ασθενείς με διάχυτη ΣΣκ:<sup>21</sup> στην ηρεμία η μέση στεφανιαία ροή δεν διέφερε σημαντικά συγκριτικά με τους μάρτυρες εν αντιθέσει με τη σημαντική της μείωση μετά μέγιστη αγγειοδιαστολή που επιτεύχθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης. Όλοι οι ασθενείς είχαν ευρήματα μυοκαρδιακής προσβολής σε μη επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους, ενώ οι στεφανιογραφικοί τους έλεγχοι ήταν φυσιολογικοί. Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία ανέδειξε ινωτικό ιστό και τυπική αγγειακή βλάβη για τη ΣΣκ με συγκεντρική υπερτροφία του έσω χιτώνα. Έτσι παρά τις φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες, οι δομικές ανωμαλίες των αγγείων της μικροκυκλοφορίας εξηγούν επαρκώς την ελαττωμένη στεφανιαία εφεδρεία. Πρόσφατες μελέτες διαθωρακικής υπερηχογραφίας καρδιάς με τη χρήση σκιαγραφικού αντίθεσης προ και μετά την έγχυση αδενοσίνης, επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα: 52% από τους 27 ασθενείς με ΣΣκ<sup>22</sup> και 55% από τους 44 ασθενείς με ΣΣκ,<sup>23</sup> χωρίς κλινικά ευρήματα προσβολής της καρδιάς, είχαν επηρεασμένη στεφανιαία εφεδρεία. Επιπροσθέτως, ο σπασμός των αγγείων της μικροκυκλοφορίας παί-

ζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη εμφάνιση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας στη ΣΣκ. Το σπινθηρογράφημα με θάλιο-201 επιτρέπει την εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και αναδεικνύει ευρήματα αναστρέψιμης ισχαιμίας. Έτερες μελέτες ανέδειξαν την αγγειοσύσπαση της μικροκυκλοφορίας κατόπιν δοκιμασιών ψύχους,<sup>24,25</sup> ενώ σε άλλες μελέτες επιβεβαιώθηκε η ευεργετική δράση των αγγειοδιασταλτικών στην αιμάτωση του μυοκαρδίου. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης<sup>26</sup> καθώς επίσης μετά από θεραπεία με νιφεδιπίνη,<sup>27</sup> νικαρδιπίνη<sup>28</sup> ή καπτοπρίλη,<sup>29</sup> βελτιώθηκε η μυοκαρδιακή αιμάτωση, αποτελέσματα που επιβεβαιώθηκαν μετά από διενέργεια σπινθηρογραφήματος με θάλιο-201. Σε όλες αυτές τις μελέτες μερικά ελλείμματα αιμάτωσης του μυοκαρδίου ήταν αναστρέψιμα, ενώ άλλα παρέμειναν σταθερά, ευρήματα που βασίζονται στην υπόθεση της συνύπαρξης ισχαιμικών βλαβών αναστρέψιμων μετά από επανααιμάτωση και μη αναστρέψιμων, όπως η οργανική αγγειακή νόσος ή η μυοκαρδιακή ίνωση.

Με τη χρήση σπινθηρογραφήματος κοπώσεως με θάλιο-201, ελαττωμένη αιμάτωση του μυοκαρδίου ανευρέθη στο 82% των ασθενών με ΣΣκ.<sup>30</sup> Η συχνότητα εμφάνισης αναστρέψιμων και μη ελλειμμάτων και αναστρέψιμης επανακατανομής, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε συμπτωματικούς ασθενείς. Η ευεργετική δράση της νιφεδιπίνης στην αιμάτωση και στο μεταβολισμό του μυοκαρδίου αναδείχτηκε με την εφαρμογή τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων.<sup>31</sup> Η λήψη νιφεδιπίνης (20 mg, 3 φορές ημερησίως για μια εβδομάδα) προκαλεί σημαντική αύξηση της 38K πρόσληψης, σημαντική ελάττωση στην πρόσληψη της 18FDG και σημαντική αύξηση του λόγου 38K/18FDG, ενδεικτική της βελτίωσης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και του μεταβολισμού. Η λήψη νικαρδιπίνης βελτιώνει τάχιστα το ολικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τις τμηματικές διαταραχές της τοιχωματικής κινητικότητας.<sup>26</sup> Βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας μετά από τους τόματος αγωγή με νικαρδιπίνη (40 mg) και συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας με εκείνη της δεξιάς κοιλίας έχουν επίσης επιβεβαιωθεί. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν περαιτέρω το ρόλο του αναστρέψιμου αγγειόσπασμου της μικροκυκλοφορίας στην τμηματική και ολική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Η ιστική υπερηχογραφία είναι μια σύγχρονη υπερηχογραφική μέθοδος που επιτρέπει την απευθείας μέτρηση των μυοκαρδιακών ταχυτήτων και της παραμόρφωσης. Σε μια πρόσφατη μελέ-

τη ασθενών με ΣΣκ, φυσιολογική πίεση πνευμονικής και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας στη ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, αναδείχθηκαν χαμηλότερες τιμές του ρυθμού διαστολικής και συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.<sup>32</sup> Σε μια μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε η ίδια ευαίσθητη μέθοδος απεδείχθη ότι η χορήγηση νιφεδιπίνης (60 mg/ημερησίως για 14 ημέρες) αύξησε σημαντικά της τμηματική συστολική και διαστολική παραμόρφωση του μυοκαρδίου.<sup>33</sup>

Ο ρόλος της αναδιαμόρφωσης της μικροκυκλοφορίας στην παθογένεια της μυοκαρδιακής ίνωσης στη ΣΣκ υποστηρίζεται επίσης από νεκροτομικά ευρήματα υπερτροφίας του έσω αγγειακού χιτώνα των μικρών αρτηριών και απουσίας αρτηριοσλήρυνσης.<sup>17,34</sup> Οι πρώιμες νεκροτομικές μελέτες ανέδειξαν διαφορές στην ποσότητα του καλλαγόνου που εναποτίθεται στην καρδιά, η οποία δεν μπορεί να εξηγηθεί από την πάχυνση του τοιχώματος των μικρών αρτηριών.<sup>15</sup>

### Τύπος και κατανομή μυοκαρδιακής ίνωσης

Η πρώτη μελέτη αυτοψίας που έδειξε ότι η μυοκαρδιακή ίνωση στους ασθενείς με ΣΣκ είναι σπικτική και γραμμοειδής και αφορά και στις δύο κοιλίες, έγινε από τους Fernades και συν.<sup>5</sup> Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που μελετήθηκαν, οι πληροφορίες που ελήφθησαν από τη μελέτη αυτή είναι περιορισμένες.<sup>35</sup> Λεπτομερής περιγραφή του τύπου και της κατανομής της μυοκαρδιακής ίνωσης δόθηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία στην πρόσφατη MRI μελέτη βιωσιμότητας του μυοκαρδίου σε 36 ασθενείς με ΣΣκ.<sup>12</sup> Ο κυρίαρχος τύπος ίνωσης ήταν ο γραμμικός, με προσβολή κυρίως μεσο-μυοκαρδιακά της αριστερής κοιλίας και σε μη αγγειακές περιοχές. Επιπροσθέτως της γραμμικής ινωτικής προσβολής, μερικοί ασθενείς εμφάνιζαν σήμα καθυστερημένης ενίσχυσης στα ανώτερα και κατώτερα σημεία εισόδου της δεξιάς κοιλίας, που δεν σχετίζονταν πάντα με την παρουσία πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (Εικόνα 1).

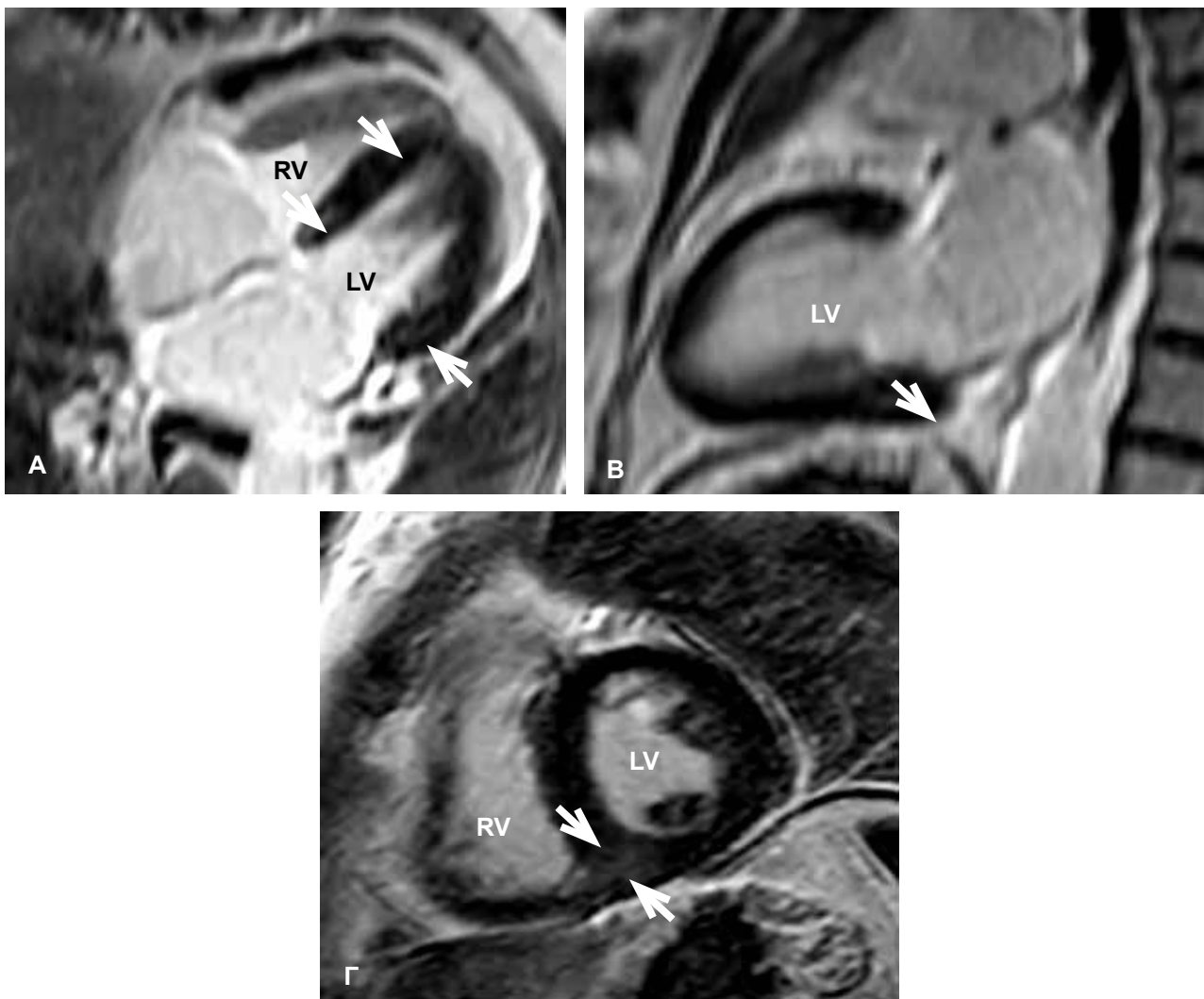
### Μυοκαρδιακή ίνωση και υπότυποι της νόσου

Υποστηρίζεται ότι η προσβολή του μυοκαρδίου είναι πιο σημαντική στη διάχυτη ΣΣκ συγκριτικά με τον περιορισμένο υπότυπο της νόσου.<sup>11,17,36-38</sup> Η υπόθεση αυτή δεν υποστηρίζεται από δεδομένα μελετών ιστολογικού υλικού, που έδειξαν συγκρίσιμη δυσλει-

τουργία του μυοκαρδίου μεταξύ ασθενών με περιορισμένη και διάχυτη ΣΣκ. Ο Fernandez και συν<sup>35</sup> μελετώντας ασθενείς με ΣΣκ με ενδομυοκαρδιακή βιοψία, αναφέρουν παρόμοιες ποσοότητες διάμεσης ίνωσης και στους δύο υπότυπους ΣΣκ. Ο Follansbee και συν<sup>39</sup> δεν βρήκαν επίσης διαφορές στο βαθμό της ίνωσης που ανευρέθη και στον υπότυπο του σκληροδέρματος. Η σοβαρότητα των λειτουργικών διαταραχών δεν φαίνεται επίσης να διαφέρει μεταξύ της περιορισμένης και της διάχυτης ΣΣκ. Η διαστολική δυσλειτουργία, που προκαλείται από τη μυοκαρδιακή ίνωση, αναφέρθηκε στον ίδιο βαθμό σε ασθενείς και των δύο τύπων ΣΣκ στην υπερηχογραφική μελέτη των Maionne και συν.<sup>40</sup> Αντίστοιχα, μελέτες που χρησιμοποίησαν διαγνωστικά μέσα της πυρηνικής ιατρικής δεν ανέφεραν διαφορές στα ελλείμματα της κατανομής του θαλίου-201 μεταξύ ασθενών με περιορισμένη και διάχυτη ΣΣκ.<sup>32,41</sup> Στη δική μας πρόσφατη MRI μελέτη ενός μεικτού πληθυσμού ασθενών με ΣΣκ, η ανάλυση για τον υπότυπο της ΣΣκ δεν έδειξε διαφορές στο βαθμό της ίνωσης μεταξύ του διάχυτου και περιορισμένου τύπου της νόσου.<sup>12</sup> Επιπροσθέτως, ασθενείς με μακρά διάρκεια φαινομένου Raynaud παρουσίαζαν μεγαλύτερο αριθμό τμημάτων με ενίσχυση του σήματος στην MRI καρδιάς μετά από χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας γαδολίνιου, που αντιπροσώπευαν περιοχές μυοκαρδίου με ίνωση, συγκριτικά με εκείνους που είχαν φαινόμενο Raynaud για λιγότερο από 15 έτη.

### Κλινικές Εκδηλώσεις Μυοκαρδιακής Ίνωσης

Οι συχνότερες εκδηλώσεις της προσβολής της καρδιάς συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η θεωρία ότι η εμφάνιση μυοκαρδιακής ίνωσης γίνεται προοδευτικά με την εξέλιξη της νόσου και έτσι οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό εμφανίζονται σε ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου αμφισβητείται πλέον έντονα. Αν και η υπόθεση αυτή μπορεί να ισχύει για τη διαταραχή της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ωστόσο άλλες κλινικές εκδηλώσεις, όπως αιφνίδιος θάνατος και καρδιακές αρρυθμίες, μπορεί να εμφανιστούν σε πρώιμα στάδια της νόσου. Μελέτες αυτοψιών ασθενών που απεβίωσαν από καρδιαγγειακά αίτια έδειξαν την παρουσία εκτεταμένης ίνωσης κατά τον πρώτο χρόνο από την έναρξη του φαινομένου Raynaud ή από την εμφάνιση δερματικών εκδηλώσεων.<sup>15</sup> Στην MRI μελέτη, εκτεταμένη ίνωση και αρρυθμίες ανευρέθησαν σε ασθενείς με σχετικά μακρά διάρκεια δερματικής προσβολής.<sup>12</sup>



**Εικόνα 1.** Αντιπροσωπευτικές MRI εικόνες σε έναν ασθενή με συστηματική σκληροδερμία. Α: εικόνα 4-κοιλιτήτων με γραμμική ενίσχυση του σήματος μεσομυοκαρδιακά (βέλη) στα βασικά τμήματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του ελευθέρου τοιχώματος, καθώς επίσης εστίες πιο λεπτής ενίσχυσης στα κορυφαία τμήματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Β: Εικόνα κατά το μακρό άξονα, με γραμμική μεσομυοκαρδιακή ενίσχυση (βέλη) στα βασικά τμήματα του κατώτερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Γ: Εικόνα κατά το βραχύ άξονα, με έντονη στικτή ενίσχυση στα κατώτερα σημεία εισόδου της δεξιάς κοιλίας (βέλη). RV: Δεξιά κοιλία, LV: Αριστερή κοιλία.

## Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

### Συστολική δυσλειτουργία

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης μπορεί να εμφανισθεί κατά την κλινική πορεία των ασθενών με ΣΣκ.<sup>42,43</sup> Η συχνότητα εμφάνισής της ωστόσο είναι σχετικά μικρή. Χρησιμοποιώντας την υπερηχογραφία-Doppler σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών της κοορτής.<sup>44</sup> Σε πρώιμα στάδια της ΣΣκ η έγκαιρη διάγνωση της συστολικής δυσλειτουργίας μπορεί να

καθυστερήσει. Όπως έδειξαν οι μετρήσεις μετά από διενέργεια MRI καρδιάς, παρά την εκτεταμένη μυοκαρδιακή ίνωση, η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι καλά διατηρημένη σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>12</sup> Η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση και η οξεία μυοκαρδίτιδα αποτελούν τις πιο συχνές αιτίες διαταραχής της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.<sup>32,45,46</sup> Οξεία μυοκαρδίτιδα περιγράφηκε σε πρώιμα στάδια της νόσου σε ασθενείς που έχουν ταυτόχρονα περιφερική μυοσίτιδα και αυξημένα μυϊκά ένζυμα και οι οποίοι έλαβαν αγωγή με κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά.<sup>47-50</sup> Η MRI καρδιάς φαίνεται ότι είναι ένα χρήσιμο δια-

**Πίνακας 1.** Κλινικές εκδηλώσεις της προσβολής της καρδιάς στη συστηματική σκληροδερμία.

Προσβολή της καρδιάς	Παθοφυσιολογία	Συχνότητα	Κλινικές εκδηλώσεις	Διαγνωστικά εργαλεία	Θεραπεία
Αρρυθμίες	Μηχανισμός επανεισόδου ή φλεγμονή	Αβέβαιη	Αίσθημα παλμών, συγκοπή	ΗΚΓ, Holter ρυθμού, δοκιμασία κοπώσεως, ηλεκτροφυσιολογική μελέτη	Αντιαρρυθμική αγωγή σε αιμοδυναμική επιδείνωση αξιολογώντας πάντα τη συμπαρομαρτούσα παθολογία
Διαταραχές αγωγιμότητας	Τοπική ίνωση	10%	Συγκοπή	ΗΚΓ	Μπορεί να χρειαστεί τοποθέτηση βηματοδότη
Νόσος περικαρδίου	Φλεγμονή ή συλλογή υγρού	10% κλινική, 30% σε αυτοψία	Προσάρδιο άλγος, δύσπνοια	ΗΚΓ, υπερηχογράφημα	ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή
Συμμετοχή του μυοκαρδίου	Μυοκαρδίτιδα  Ίνωση μυοκαρδίου	Σπάνια  30-50%	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες  Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμίες	ΗΚΓ, υπερηχογράφημα, MRI καρδιάς	Αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας, κορτικοστεροειδή/ ανοσοκατασταλτικά  Αντι-ινωτική αγωγή (Bosentan), ανταγωνιστές της αλδοστερόνης

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, MRI: Μαγνητική τομογραφία

γνωστικό εργαλείο για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ μυοκαρδίτιδας και ινωτικής μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με ΣΣκ (Εικόνα 2).<sup>51</sup> Η απουσία ενίσχυσης των T2 ακολουθιών στην MRI καρδιάς αποκλείει τη διάγνωση μυοκαρδίτιδας σε αυτή την ομάδα των ασθενών.<sup>51</sup>

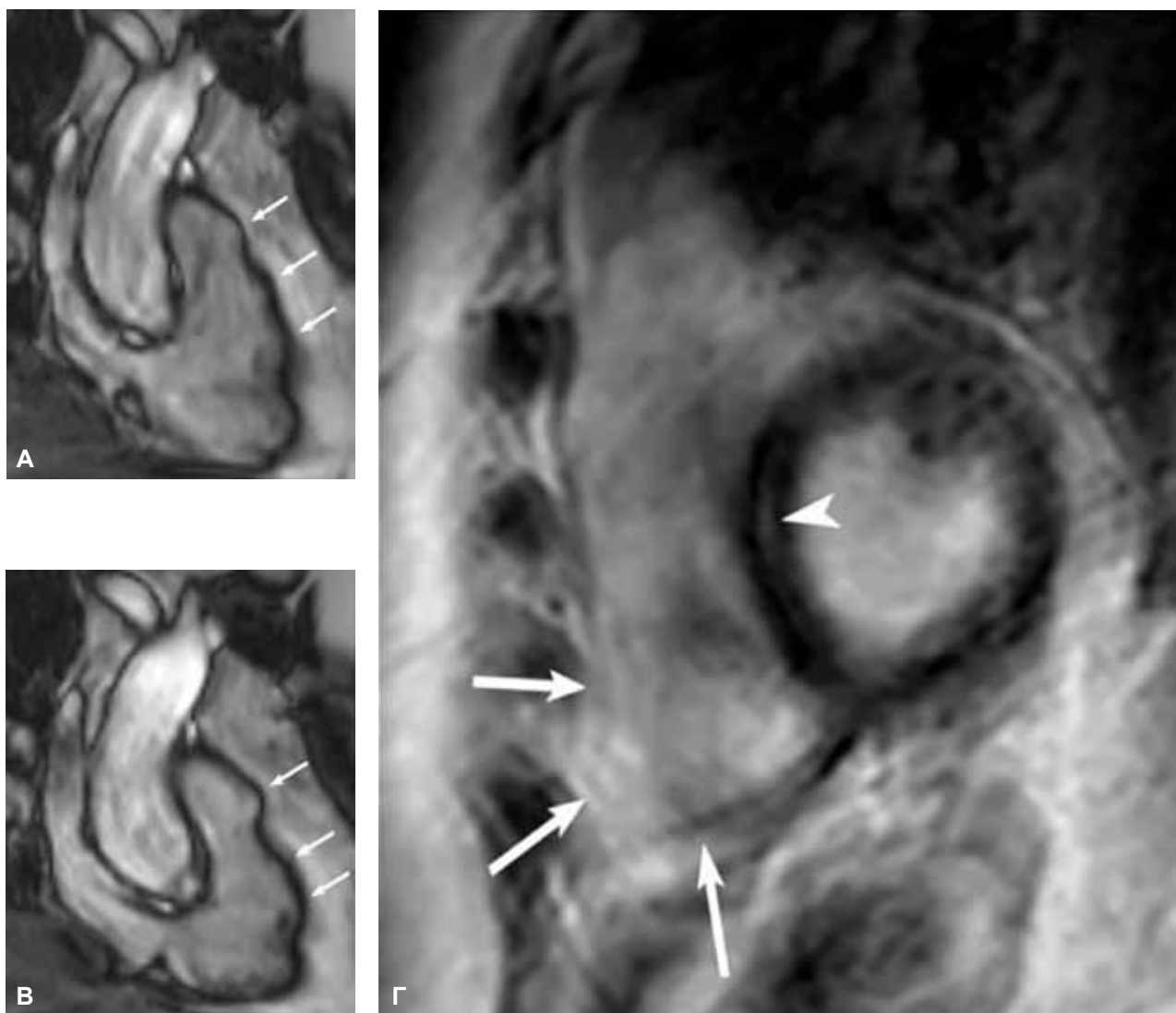
### Διαστολική δυσλειτουργία

Είναι το αποτέλεσμα πρωτοπαθούς προσβολής του μυοκαρδίου στη ΣΣκ ή δευτεροπαθής άλλων εκδηλώσεων, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η πνευμονική υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες ή η νόσος του περικαρδίου.<sup>52</sup> Αντίθετα από τη διαταραχή της συσταλτικότητας, η διαστολική δυσλειτουργία είναι πολύ συχνή στους ασθενείς με ΣΣκ. Η συχνότητα εμφάνισής της, όπως εκτιμήθηκε σε υπερηχογραφικές μελέτες, ποικίλει μεταξύ 27-60%. Οι μεγάλες διαφορές στην εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας μεταξύ των μελετών, οφείλονται στη μέθοδο εκτίμησης και στην ετερογένεια των υπό μελέτη πληθυσμών.<sup>46,53</sup> Σε ασθενείς που δεν είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης ούτε ευρήματα υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας ή άλλους συγχυτικούς παράγοντες, η διαστολική δυσλειτουργία που σχετίζονταν με την παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης ή ισχαιμία της μικροκυκλοφορίας εκτιμήθηκε σε ένα ποσοστό 38% των ασθενών.<sup>40,54</sup> Σε ασθενείς με τέτοια χαρα-

κτηριστικά, η διαστολική δυσλειτουργία σχετίζονταν με τη διάρκεια του φαινομένου Raynaud.<sup>55</sup> Η απουσία υπερηχογραφικών ευρημάτων διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, δεν αποκλείει κατ' ανάγκη την παρουσία ίνωσης του μυοκαρδίου. Η κλινική σημασία της διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΣκ, όπως αυτή εκτιμάται με μη επεμβατικές τεχνικές, δεν έχει μελετηθεί με λεπτομέρεια. Η σοβαρού βαθμού διαστολική δυσλειτουργία από την αύξηση των μετα-τριχοειδικών πνευμονικών πιέσεων ειδικά κατά την άσκηση, μπορεί να εκδηλωθεί με δύσπνοια, γεγονός που προκαλεί διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Η χρήση του ιστικού Doppler (TDI) είναι σαφώς πιο ευαίσθητη για την εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με το συμβατικό Doppler.<sup>56</sup>

### Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας

Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στους ασθενείς με ΣΣκ μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των αυξημένων πιέσεων της δεξιάς κοιλίας λόγω της πνευμονικής υπέρτασης ή να εμφανίζεται ανεξάρτητα της πνευμονικής υπέρτασης λόγω της παρουσίας μυοκαρδιακής ίνωσης και της παθολογίας της μικροκυκλοφορίας.<sup>57-62</sup> Ωστόσο υπάρχει μια έλλειψη δεδομένων σχετικά με την προσβολή της δεξιάς κοιλίας, εξαιτίας της πολύπλοκης γεωμετρίας της και της



**Εικόνα 2.** Κινηματικές MRI εικόνες της δεξιάς κοιλίας κατά το μακρό άξονα στην τελοδιαστολή (Α) και στην τελοσυστολή (Β). Επισημαίνεται το ακανόνιστο σχήμα του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (μαύρο και σκούρο γκρι βέλος), με ανευρύσματα (βέλη) κατά τη διαστολή και τη συστολή. Αυξημένη ενίσχυση του σήματος στο βραχύ άξονα (λευκά και ελαφρώς γκρι βέλη) του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας (βέλη) και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βέλος) λόγω της μυοκαρδιακής ίνωσης (Γ).

απουσίας αντικειμενικών ευαίσθητων μεθόδων εκτίμησης της λειτουργίας της.

### Συστολική δυσλειτουργία

Συστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στη ΣΣκ μπορεί να συμβεί δευτεροπαθώς στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση ή ανεξάρτητα πνευμονικής υπέρτασης οφειλόμενη στην παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης.<sup>57</sup> Ο Bewley και συν.<sup>63</sup> περιέγραψαν την πρωτοπαθή αμιγή προσβολή της συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας. Εφαρμογή του ιστικού Doppler για τη μέτρηση της μέγιστης ταχύτητας πλαγίως

στο ύψος του τριγλωχινικού δακτυλίου και εφαρμογή του M-Mode για τη μέτρηση του δείκτη TAPSE της συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας (tricuspid annular plane systolic excursion), χρησιμοποιούνται ευρέως σε αρκετές μελέτες.<sup>42,64</sup> Στη μελέτη του Hsiao και συν,<sup>59</sup> η υποκλινική προσβολή της συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ήταν περιοσσότερο συχνή απ' ότι αρχικά νομίζαμε, ακόμα και μετά από τη ρύθμιση για συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η καρδιακή συχνότητα, η ζωτική χωρητικότητα (FVC) και η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων (DLCO). Η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας και η συσχετίσή της με κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου



παραμένει να μελετηθεί λεπτομερώς με νεότερες διαγνωστικές τεχνικές όπως η MRI καρδιάς και οι αναλύσεις speckle-tracking-derived strain και strain-rate (τεχνικές μελέτης της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου).<sup>65-67</sup> Σε μια πρόσφατη αναφορά ενός περιστατικού ασθενούς με ΣΣκ η MRI καρδιάς ανέδειξε την παρουσία πολλαπλών ανευρυσμάτων στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας (Εικόνα 2).<sup>51</sup> Τα ανευρύσματα αυτά κατανέμονταν σε μη-αγγειακές περιοχές και αντιστοιχούσαν σε περιοχές υπερενίσχυσης του μαγνητικού σήματος, ενδεικτικές της παρουσίας μυοκαρδιακής ίνωσης. Σε αυτή την ιδιαίτερη ομάδα ασθενών, η MRI μελέτη της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου μπορεί να αποδεχτεί μια χρήσιμη μέθοδο ανίχνευσης της ίνωσης και παρακολούθησης τόσο της εξέλιξης της όσο και της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης θεραπείας.

### Διαστολική δυσλειτουργία

Στην πλειονότητα των μελετών βρέθηκε να σχετίζεται με την παρουσία πνευμονικής υπερτάσεως και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.<sup>57,58</sup> Με την ευρεία χρησιμοποίηση του ιστικού Doppler για την εκτίμηση της περιοχικής και της ολικής διαστολικής λειτουργίας, απεδείχθη ότι η διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με ΣΣκ δεν σχετίζονταν με τη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Τα δεδομένα αυτά δημιουργούν αρκετά ερωτηματικά σχετικά με τις μεθόδους επιλογής και μελέτης των ασθενών σε προηγούμενες αναλύσεις.

Στην πρόσφατη μελέτη των Giunta και συν<sup>57</sup> βρέθηκε υπερηχογραφικά διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στο 40% των ασθενών με διάχυτη και περιορισμένη ΣΣκ, ανεξάρτητη της ηλικίας, του φύλου, της διάρκειας νόσου, της έκτασης της δερματικής προσβολής και της παρουσίας πνευμονικής ίνωσης. Σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη των de Groot και συν,<sup>44</sup> η διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ανευρέθη στο 17,7% των ασθενών. Οι διαφορές μεταξύ των μελετών οφείλονταν στο μέγεθος των υπό μελέτη πληθυσμών και στη μέθοδο εκτίμησης της διαστολικής δυσλειτουργίας που χρησιμοποιήθηκε. Η γενική εντύπωση που αποκομίζουμε από τις προηγούμενες μελέτες εκτίμησης της διαστολικής δυσλειτουργίας στη ΣΣκ είναι ότι η χρησιμοποίηση του ιστικού Doppler με τη σύγχρονη εφαρμογή άλλων ευαίσθητων διαγνωστικών τεχνικών όπως η μελέτη της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης, μπορεί να βοηθήσει αποφασιστικά στην ανίχνευση προσβολής της καρδιάς στη ΣΣκ.<sup>68</sup>

### Προσβολή του Περικαρδίου στη Σσκ

Η συχνότητα εμφάνισης και τα χαρακτηριστικά της προσβολής του περικαρδίου έχουν περιγραφεί σε παλαιότερες μελέτες. Συνήθως απαντάται η ινοποιός περικαρδίτιδα, η χρόνια ινώδης περικαρδίτιδα, περικαρδιακές συλλογές και συμφύσεις του περικαρδίου.<sup>5</sup> Νεκροτομικές μελέτες αναφέρουν συχνότητα περικαρδιακής νόσου στο 33-72% των περιπτώσεων, ενώ συμπτωματολογία περικαρδίτιδας σε ποσοστό μόνο 7%-20% των ασθενών.<sup>15,69,70</sup>

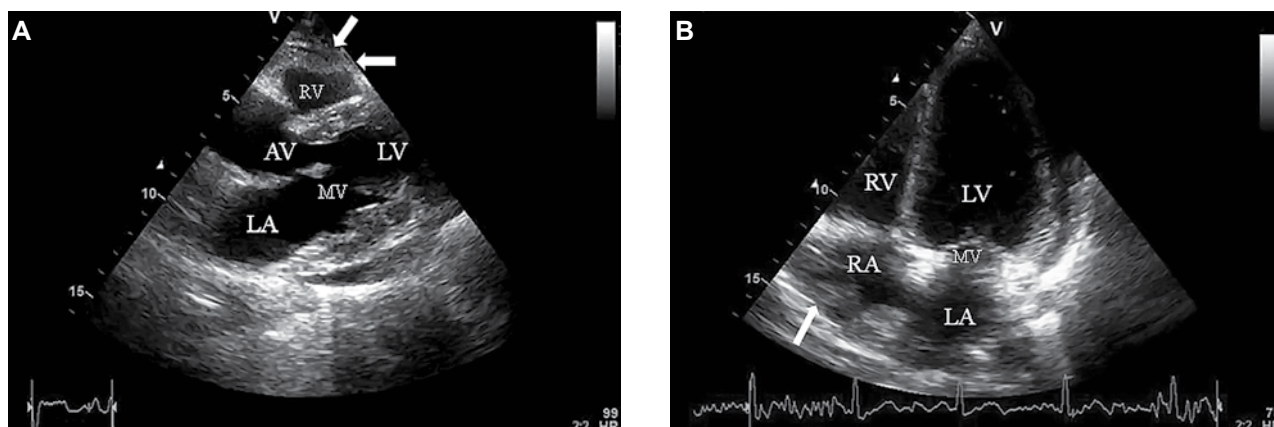
Η προσβολή του περικαρδίου μπορεί να είναι πρωτοπαθής είτε δευτεροπαθής στην ουραιμία σε ασθενείς με τελικά στάδια της νόσου. Αντίθετα, στη μελέτη των Byers και συν<sup>71</sup> απεδείχθη και ιστολογικά ότι η περικαρδιακή νόσος στη ΣΣκ είναι πρωτοπαθής παρά δευτεροπαθής στην ουραιμία. Τα χαρακτηριστικά της φλεγμονής του περικαρδίου ήταν η χρονιότητα (77,5% των ασθενών) και η σημαντική αύξηση του ινώδους ιστού, ενώ οξεία φλεγμονή ουραιμικής περικαρδίτιδας παρατηρήθηκε στο 4,5% των ασθενών.

Περικαρδιακός επιπωματισμός είναι εξαιρετικά σπάνιος στη ΣΣκ και η θεραπεία επιλογής συνήθως είναι η περικαρδιοκέντηση.<sup>72-75</sup> Η πλειονότητα των αναφερόμενων περιστατικών περικαρδιακού επιπωματισμού έχουν πτωχή πρόγνωση εξαιτίας της σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης, της νεφρικής ή της καρδιακής ανεπάρκειας, με ελάχιστες εξαιρέσεις.<sup>73</sup> Περικαρδιακός επιπωματισμός έχει αναφερθεί σε 2 γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, περιγράφοντας λεπτομερώς τη φυσιολογία του επιπωματισμού και τη θεραπευτική προσέγγιση σε αυτή την ιδιαίτερη ομάδα ασθενών (Εικόνα 3).<sup>76-78</sup>

### Στεφανιαία Νόσος

Οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες σε ασθενείς με ΣΣκ συνήθως είναι ελεύθερες νόσου, αν και οι μελέτες περιελάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών.<sup>15,79</sup> Ελλείμματα αιμάτωσης του μυοκαρδίου μελετήθηκαν με μη επεμβατικές τεχνικές, ωστόσο οι μελέτες αυτές είχαν χαμηλή προγνωστική ακρίβεια περί το 30%.<sup>80-84</sup> Στη ΣΣκ ψευδώς θετική συχνότητα δεν είναι γνωστή διότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες μελέτες εκτίμησης των ελλειμμάτων αιμάτωσης και της στεφανιαίας ανατομίας με διενέργεια στεφανιογραφίας. Η υπερηχοκαρδιογραφία-Doppler ανέδειξε επηρεασμένη στεφανιαία ροή σε ασθενείς με ΣΣκ με ή χωρίς σχετική συμπτωματολογία.<sup>22,23,32,85</sup> Η πρώτη μεγάλη μελέτη ασθενών με ΣΣκ με τη διε-





**Εικόνα 3.** Υπερηχογραφικές εικόνες (Α, παραστερνικός μακρός άξονας και Β, 4-κοιλοτήτων) δείχνουν ήπια έως μέσης βαρύτητας περικαρδιακή συλλογή. Διαστολικό collapse του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (Α, βέλη) και παράδοξη κίνηση του ελευθέρου τοιχώματος του δεξιού κόλπου (Β, βέλη).

RV: Δεξιά κοιλία, LV: Αριστερή κοιλία, LA: Αριστερός κόλπος, RA: Δεξιός κόλπος, MV: Μιτροειδής βαλβίδα, AV: Αορτική βαλβίδα.

νέργεια στεφανιογραφίας για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και τη συσχέτισή της με κλινικές παραμέτρους της νόσου, έγινε πρόσφατα από τους Akram και συν<sup>86</sup> Στεφανιαία νόσος ανευρέθη σε ένα ποσοστό 22% παρόμοιο με εκείνο του γενικού πληθυσμού. Το ποσοστό εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΣΣκ υπολογίστηκε περίπου στο 1,09%, με την πλειονότητα των ασθενών να εμφανίζουν φυσιολογικό στεφανιαίο δίκτυο στο στεφανιογραφικό έλεγχο. Οι συχνότερες αλλοιώσεις των στεφανιαίων που έχουν περιγραφεί σε μελέτες με στεφανιογραφικό έλεγχο ασθενών με ΣΣκ είναι οι διακλαδώσεις (50%), οι ασβετώσεις (33%), στενώσεις (20%), εκτασίες και βραδεία ροή (20%), και ο σπασμός (<10%). Έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΣΣκ αναφέρθηκε με συχνότητα περίπου 1,09%.<sup>87</sup> Αν και η συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στη ΣΣκ είναι χαμηλή, υποκλινική αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αγγείων ανιχνεύεται στην πλειονότητα των ασθενών με ΣΣκ με τη χρήση αξονικής τομογραφίας (multi-detector), συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.<sup>88</sup>

### Διαταραχές Αγωγιμότητας και Αρρυθμίες

Κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες εμφανίζονται πολύ συχνά στη ΣΣκ σαν αποτέλεσμα τοπικής ίνωσης ή ισχαιμίας του συστήματος αγωγιμότητας και είναι ένα σημείο πτώχης πρόγνωσης των ασθενών αυτών.<sup>15,89-91</sup> Κυριότερα απαντώνται οι κοιλιακές έκτακτες συστολές (67%) με τη μορφή μονόμορφων κοιλιακών εκτάκτων συστολών ή σπανιότερα σαν διδυ-

μία, τριδυμία ή ανά ζεύγη.<sup>90</sup> Κολπική μαρμαρυγή, κολπικός περυσισμός ή παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία έχει αναφερθεί στο 20-30% των ασθενών. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία έχει αναφερθεί στο 7-13% των ασθενών και μάλιστα χωρίς να σχετίζεται με τον υπότυπο του σκληροδέρματος ούτε με κλινικές παραμέτρους της νόσου.<sup>92</sup> Διαταραχές αγωγιμότητας στη ΣΣκ λόγω της παρουσίας ίνωσης του μυοκαρδίου στον κολποκοιλιακό κόμβο, εμφανίζονται σαν σκελικός ή δεσμιδικός αποκλεισμός στο 25-75% των ασθενών με ΣΣκ. Αιφνίδιος θάνατος έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες σε ποσοστό 5-21% και η μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς με προσβολή του μυοκαρδίου και των σκελετικών μυών.<sup>15,49</sup> Στην πρόσφατη MRI μελέτη 36 ασθενών με ΣΣκ συχνότερα αναφέρθηκε η κοιλιακή εκτοπία και η κοιλιακή ταχυκαρδία, ευρήματα που ήταν παρόμοια με εκείνα προηγούμενων μελετών.<sup>12,49,90,93</sup> Σε αντίθεση με προηγούμενες αναφορές, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ αρρυθμιών και της διάρκειας της νόσου ή άλλων παραμέτρων, όπως η έκταση της δερματικής προσβολής, η διάρκεια του φαινομένου Raynaud ή ο υπότυπος του σκληροδέρματος. Σε ηλεκτροφυσιολογικές και παθολογοανατομικές μελέτες<sup>94,95</sup> που έγιναν προ δεκαετιών, έγινε κατανοητό ότι η ίνωση του συστήματος αγωγιμότητας τόσο στην περιοχή του κολποκοιλιακού κόμβου όσο και στο δεμάτιο του His, ήταν το κύριο αίτιο εκδήλωσης αρρυθμιών και διαταραχών της αγωγιμότητας.<sup>96-98</sup> Έχει επίσης εκτενώς αναφερθεί ότι οι μηχανισμοί αρρυθμογένεσης σχετίζονται με ιδιαίτερες ομάδες ασθενών με ΣΣκ και διάφορα στάδια της νόσου.

Οι διαταραχές αγωγιμότητας στη ΣΣκ οφείλονται στην παρουσία ίνωσης του κολποκοιλιακού κόμβου και αναγνωρίζονται στο ΗΚΓ των ασθενών ως αποκλεισμοί σκελών στο 25-75%. Δεύτερου και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός εμφανίζεται σπάνια (<2%).<sup>41</sup>

Το κλασικό ΗΚΓ και η 24ωρη περιπατητική ΗΚΓφική καταγραφή (Holter) είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες διαγνωστικές μέθοδοι για την εκτίμηση ασθενών με ΣΣκ και αρρυθμίες/διαταραχές αγωγιμότητας και πρέπει να εφαρμόζονται τακτικά τουλάχιστον μια φορά ετησίως. Το ΗΚΓ συγκερασμού μπορεί να αναγνωρίσει ομάδες ασθενών με κακοήθεις αρρυθμίες που χρήζουν περαιτέρω ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο.<sup>99</sup> Επεμβατικές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες ενδείκνυνται επί εμφανίσεως σοβαρής εμμένουσας αρρυθμίας και συχνά συνδυάζονται με θεραπεία κατάλυσης.<sup>100-102</sup>

Η προγνωστική σπουδαιότητα των καρδιακών αρρυθμιών στη ΣΣκ έχει αναγνωρισθεί σε προηγούμενες μελέτες.<sup>90</sup> Οι ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες σε 24ωρη ΗΚΓφική καταγραφή έχουν μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με εκείνους που έχουν φυσιολογική καταγραφή. Στην πλειονότητα των ασθενών, η μακρά διάρκεια της νόσου, ο υπότυπος του σκληροδέρματος, η παρουσία αυτοαντισώματος έναντι τοποϊσομεράσης I και η προσβολή άλλων εσωτερικών οργάνων (κυρίως πνευμόνων και νεφρών), ελαττώνουν δραματικά την επιβίωση.<sup>19</sup>

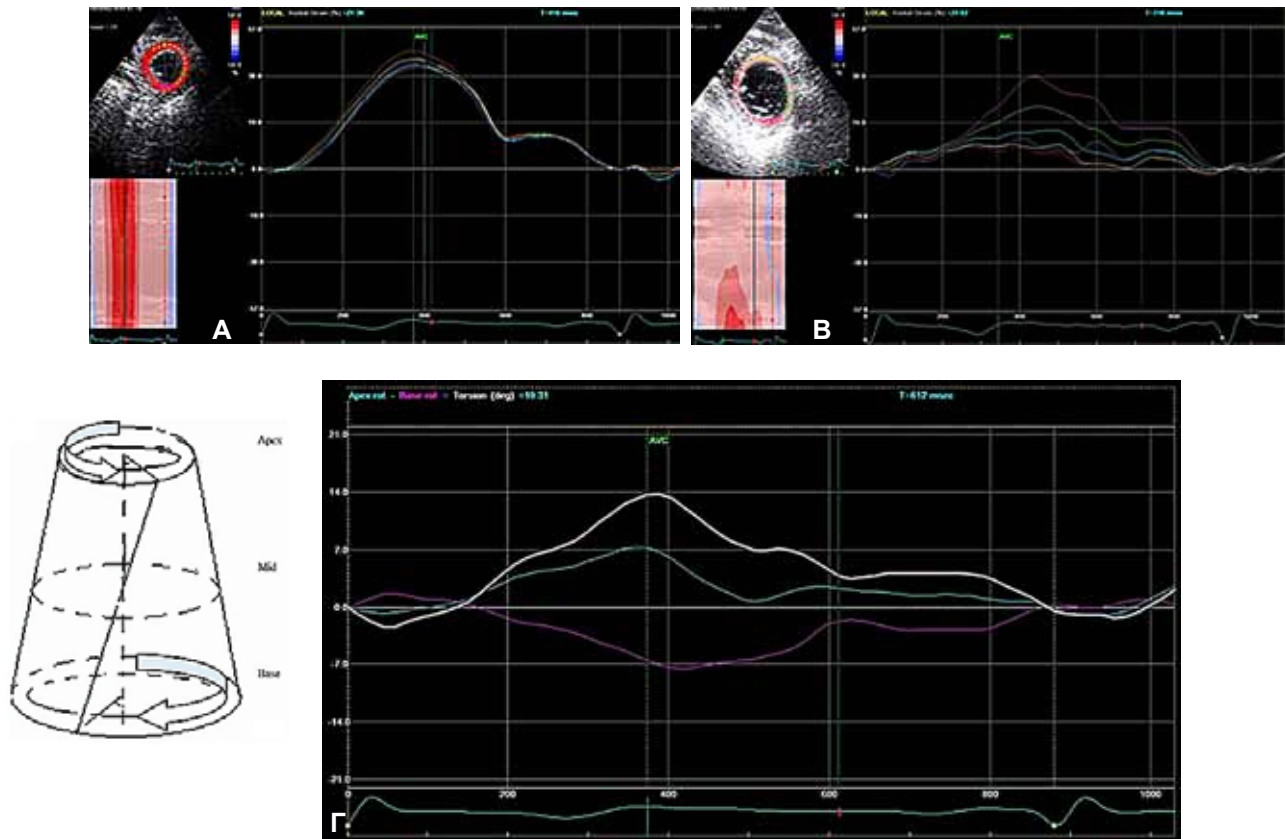
Το πιο σημαντικό που πρέπει να γνωρίζουμε για την αντιμετώπιση των καρδιακών αρρυθμιών είναι η αιτιοπαθογένεσή τους και οι συνοσηρότητες που σχετίζονται με τη ΣΣκ. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας, ωστόσο πρέπει να επιλέγονται σύμφωνα με τις ηλεκτροφυσιολογικές τους επιπτώσεις, τον τύπο της αρρυθμίας και την προσβολή άλλων εσωτερικών οργάνων. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν υπάρχουν, με αποτέλεσμα η επιλογή του φαρμάκου να εξατομικεύεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς. Η βεραπαμίλη από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου είναι η προτιμητέα επιλογή για τις υπερκοιλιακές αρρυθμίες, ενώ η διγοξίνη χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας επί εμφανίσεως κολπικής μαρμαρυγής με σεβασμό πάντα στη νεφρική λειτουργία. Οι κλασικοί β-αποκλειστές και η αμιωδαρόνη δεν προτείνονται θεραπευτικά, εξαιτίας της παρουσίας του φαινομένου Raynaud και συχνά της πνευμονικής ινώσεως, αντιστοίχως. Κοιλιακή ταχυκαρδία απειλητική για τη ζωή αποτελεί ένδειξη για εμφύτευση απι-

νιδιστή. Θεραπεία κατάλυσης είναι μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με δυσανεξία έναντι φαρμάκων ή/και ανθεκτική ταχυκαρδία με υψηλά ποσοστά επιτυχίας.<sup>101</sup> Εμφύτευση βηματοδότη είναι η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση σοβαρών διαταραχών αγωγιμότητας. Η πρόωμη ανίχνευση και ποσοτικοποίηση της μυοκαρδιακής ίνωσης με την εφαρμογή MRI καρδιάς θα βοηθούσε στην αναγνώριση μιας ομάδας ασθενών με ΣΣκ υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών.<sup>12</sup>

### Συμπεράσματα και Μελλοντικές Προοπτικές

Η προσβολή της καρδιάς αποτελεί μέγιστο κομμάτι της φυσικής ιστορίας του σκληροδέρματος και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Οι ινωτικές αλλαγές του μυοκαρδίου είναι η συχνότερη αιτία κλινικών εκδηλώσεων συμμετοχής της καρδιάς. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται αργά και είναι μη ειδικά με αποτέλεσμα συχνά να διαλάθουν.<sup>103</sup> Έτσι η πρόωμη αναγνώριση της μυοκαρδιακής προσβολής και η έναρξη κατάλληλης θεραπείας παραμένει εξαιρετικά δυσχερής.

Η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην ανίχνευση της μυοκαρδιακής ίνωσης με την εφαρμογή των νέων μη επεμβατικών διαγνωστικών τεχνικών και την αναγνώριση υποκλινικής προσβολής της καρδιάς. Μελέτες της πυρηνικής ιατρικής και νέες υπερηχογραφικές τεχνικές εφαρμόζονται σε πρόσφατες αναφορές με σκοπό την πρόωμη ανίχνευση της μυοκαρδιακής ίνωσης, την καλύτερη κατανόηση της φύσης της και τη συσχέτισή της με κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου. Παρόλο που οι μη επεμβατικές αυτές τεχνικές αναδεικνύουν δυσλειτουργία αμφοτέρων των κοιλιών,<sup>12</sup> οι μετρήσεις αυτές είναι μη ειδικές για την παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης. Η επανάσταση στην απεικόνιση της καρδιάς ασφαλώς και προσφέρει σημαντικά στην καλύτερη μελέτη της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Ειδικότερα, η MRI καρδιάς αποδεικνύεται ένα ακριβές διαγνωστικό εργαλείο για την πρόωμη ανίχνευση μυοκαρδιακής ίνωσης σε ασθενείς με ΣΣκ.<sup>4,12,51,65,104,105,107</sup> Το ιστικό Doppler με τις σύγχρονες εφαρμογές της μελέτης της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης θα βοηθήσει στην εκτίμηση της περιοχικής συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.<sup>33,45,68,106</sup> Οι τεχνικές εκτίμησης της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης βοηθούν σημαντικά στη μελέτη της συσταλτικότητας της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας χάρη στην ικανότη-



**Εικόνα 4.** 2-διαστάσεων εικόνα της αριστερής κοιλίας κατά το βραχύ άξονα. Το μοντέλο αριστερά ορίζει τη συστολή της αριστερής κοιλίας ως τη διαφορά μεταξύ της συστολής μεταξύ της κορυφής και της βάσης της καρδιάς. Τα τμήματα στο λογισμικό που εφαρμόζεται είναι 6 και έχουν διαφορετικά χρώματα (προσθιοδιαφραγματικό, πρόσθιο, πλάγιο, οπίσθιο, κατώτερο, και μεσοκοιλιακό διάφραγμα). **A:** Κορυφαία συστολή σε ασθενή με σκληροδερμία **B:** Συστολή βάσης στον ίδιο ασθενή **Γ:** Κορυφαία συστολή (πράσινη γραμμή), συστολή βάσης (μωβ γραμμή), συστολή αριστερής κοιλίας (λευκή γραμμή) στον ασθενή (EchoPAC platform (GE Medical Systems). AVC: κλείσιμο αορτικής βαλβίδας.

τά τους να ακολουθούν μια συγκεκριμένη περιοχή του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από τη θέση ή τη γωνία της δέσμης των υπερήχων.<sup>67</sup> Η εκτίμηση της συστολής της αριστερής κοιλίας με την εφαρμογή της speckle-tracking απεικόνισης είναι άλλη μια τεχνική ανίχνευσης υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας λόγω της παρουσίας μυοκαρδιακής ίνωσης σε ασθενείς με ΣΣκ (Εικόνα 4).

Οι νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι<sup>107</sup> σε διάφορα στάδια της ΣΣκ θα δώσουν περαιτέρω δεδομένα σχετικά με την καρδιακή φυσιολογία και την αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης θεραπείας.

## Βιβλιογραφία

1. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004; 6: 137-140.
2. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis

- of individual patient data. *Am J Med.* 2005; 118: 2-10.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 940-944.
4. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20: 697-702.
5. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus.* 2005; 14: 702-707.
6. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45 Suppl 4: iv14-iv17.
7. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 600-603.
8. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2437-2444.
9. Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakas I, Spyropoulou-Vlachou M, Stavropoulos-Giokas C, Moutsopoulos HM. Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1\*1104 allele. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 359-367.

10. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81: 139-153.
11. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med*. 1984; 310: 142-148.
12. 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: 3827-3836.
13. Furst DE, Clements PJ, Hillis S, et al. Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma. Results of a three-year, parallel, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1989; 32: 584-593.
14. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81: 154-67.
15. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation*. 1976; 53: 483-490.
16. 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: 428-440.
17. Murata I, Takenaka K, Shinohara S, Suzuki T, Sasaki T, Yamamoto K. Diversity of myocardial involvement in systemic sclerosis: an 8-year study of 95 Japanese patients. *Am Heart J*. 1998; 135: 960-969.
18. Beranek JT. Pathogenesis of heart fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Cardiol*. 2001; 80: 261-262.
19. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996; 22: 841-860.
20. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007; 117: 557-567.
21. Kahan A, Nitenberg A, Foulst JM, et al. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Arthritis Rheum*. 1985; 28: 637-646.
22. Montisci R, Vacca A, Garau P, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 890-893.
23. Sulli A, Ghio M, Bezante GP, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 505-509.
24. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, et al. Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 661-668.
25. Long A, Duffy G, Bresnihan B. Reversible myocardial perfusion defects during cold challenge in scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1986; 25: 158-161.
26. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45: 718-725.
27. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1397-1402.
28. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nicardipine improves myocardial perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1988; 15: 1395-1400.
29. 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: 483-489.
30. Ishida R, Murata Y, Sawada Y, Nishioka K, Shibuya H. Thallium-201 myocardial SPET in patients with collagen disease. *Nucl Med Commun*. 2000; 21: 729-734.
31. 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: 198-203.
32. Meune C, Allanore Y, Pascal O, et al. Myocardial contractility is early affected in systemic sclerosis: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Echocardiogr*. 2005; 6: 351-357.
33. 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: 1268-1273.
34. Budev MM, Minai OA, Arroliga AC. Overview of treprostinil sodium for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drugs Today (Barc)*. 2004; 40: 225-234.
35. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, Ianni BM, Bonfá ES, Mady C. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail*. 2003; 9: 311-317.
36. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1989; 28: 281-286.
37. Candell-Riera J, Armadans-Gil L, Simeon CP, et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 1138-1145.
38. Ellis WW, Baer AN, Robertson RM, Pincus T, Kronenberg MW. Left ventricular dysfunction induced by cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am J Med*. 1986; 80: 385-392.
39. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1990; 17: 656-662.
40. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 34: 721-727.
41. Janosik DL, Osborn TG, Moore TL, Shah DG, Kenney RG, Zuckner J. Heart disease in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1989; 19: 191-200.
42. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1803-1809.
43. Toumanidis ST, Papamichael CM, Antoniadis LG, et al. Cardiac involvement in collagen diseases. *Eur Heart J*. 1995; 16: 257-262.
44. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 31-36.
45. 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: 407-418.
46. Samsonov M, Nassonov E, Kostin S, et al. Serum neopterin – possible immunological marker of myocardial inflammation

- in patients with dilated heart muscle disease. *Eur Heart J*. 1991; 12 Suppl D: 151-153.
47. Carette S, Turcotte J, Mathon G. Severe myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1985; 12: 997-999.
  48. Clemson BS, Miller WR, Luck JC, Feriss JA. Acute myocarditis in fulminant systemic sclerosis. *Chest*. 1992; 101: 872-874.
  49. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J*. 1993; 125: 194-203.
  50. Kerr LD, Spiera H. Myocarditis as a complication in scleroderma patients with myositis. *Clin Cardiol*. 1993; 16: 895-899.
  51. Plastiras SC, Kelekis N, Tzelepis GE. Magnetic resonance imaging for the detection of myocardial fibrosis in scleroderma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2194-2196.
  52. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1563-1567.
  53. Wranicz J, Zielińska M, Cygankiewicz I, Dziankowska-Bartkowiak B, Sysa-Jedrzejowska A. Early cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis (SSc). *Med Sci Monit*. 2002; 8: CR78-82.
  54. Maione S, Valentini G, Giunta A, et al. Evaluation of cardiac structures and function in systemic sclerosis by Doppler echocardiography. *Cardiology*. 1991; 79: 165-171.
  55. Armstrong GP, Whalley GA, Doughty RN, et al. Left ventricular function in scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1996; 35: 983-988.
  56. Lee SW, Choi EY, Jung SY, Choi ST, Lee SK, Park YB. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28: S12-17.
  57. Giunta A, Tirri E, Maione S, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in systemic sclerosis. Relation to left ventricular involvement and pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 94-98.
  58. Henein MY, Cailles J, O'Sullivan C, du Bois RM, Gibson DG. Abnormal ventricular long-axis function in systemic sclerosis. *Chest*. 1995; 108: 1533-1540.
  59. Hsiao SH, Lee CY, Chang SM, Lin SK, Liu CP. Right heart function in scleroderma: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 507-514.
  60. Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest*. 2005; 128: 755-763.
  61. Meune C, Allano Y, Devaux JY, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004; 31: 1941-1945.
  62. Vonk NA, Naeije R. Right ventricular function in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 Suppl 5: v42-v43.
  63. Bewley AP, Cooper JP, Levell NJ, Walker JM, Dowd PM. Systemic sclerosis associated with right ventricular cardiomyopathy. *Br J Dermatol*. 1996; 134: 1141-1143.
  64. Lee CY, Chang SM, Hsiao SH, Tseng JC, Lin SK, Liu CP. Right heart function and scleroderma: insights from tricuspid annular plane systolic excursion. *Echocardiography*. 2007; 24: 118-125.
  65. Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2007; 34: 2431-2437.
  66. Hachulla AL, 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: 1878-1884.
  67. Matias C, Isla LP, 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 (Hagerstown)*. 2009; 10: 129-134.
  68. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography*. 2008; 25: 191-197.
  69. McWhorter JE, LeRoy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med*. 1974; 57: 566-575.
  70. Sackner MA, Heinz ER, Steinberg AJ. The heart in scleroderma. *Am J Cardiol*. 1966; 17: 542-559.
  71. Byers RJ, Marshall DA, Freemont AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56: 393-394.
  72. Keskin G, Kólah E, Turgay M, Kinikli G, Duman M, Tokgöç G. Pericardial tamponade and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14: 701-702.
  73. Nabatian S, Kantola R, Sabri N, Broy S, Lakier JB. Recurrent pericardial effusion and pericardial tamponade in a patient with limited systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2007; 27: 759-761.
  74. Satoh M, Tokuhira M, Hama N, et al. Massive pericardial effusion in scleroderma: a review of five cases. *Br J Rheumatol*. 1995; 34: 564-567.
  75. Bowman S, Paice E, Binder A. Death from unsuspected diverticular disease in patients taking corticosteroids for polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis. *Br J Rheumatol*. 1991; 30: 159-160.
  76. Allali F, Alami M, Doghmi N, Mohatane A, Benomar M, Hajjaj-Hassouni N. Scleroderma complicated with tamponade during pregnancy. *Joint Bone Spine*. 2005; 72: 341-343.
  77. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, Mello G, Matucci-Cerinic M. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 Suppl 3: iii16-iii18.
  78. Plastiras SC, Papazefkos V, Pamboucas C, Sfikakis P, Toumanidis S. Scleroderma heart: pericardial effusion with echocardiographic signs of tamponade during pregnancy. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28: 447-448.
  79. Bulkley BH, Klacsmann PG, Hutchins GM. Angina pectoris, myocardial infarction and sudden cardiac death with normal coronary arteries: a clinicopathologic study of 9 patients with progressive systemic sclerosis. *Am Heart J*. 1978; 95: 563-569.
  80. Beller GA. Diagnostic accuracy of thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 1991; 84: II-6.
  81. Gaál J, Hegedüs I, Dévényi K, Czirkák L. Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 856-858.
  82. Gurtner C, Werner RJ, Winten G, et al. Early diagnosis of cardiac involvement in systemic sclerosis by 123I-MIBG neurotransmitter scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 1998; 19: 849-857.
  83. Lin CC, Ding HJ, Chen YW, Wang JJ, Ho ST, Kao A. Usefulness of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in detection of cardiovascular involvement in patients with systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis. *Int J Cardiol*. 2003; 92: 157-161.
  84. Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, Medsger TA. Thalli-

- um perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 677-681.
85. 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: 210-211.
  86. Akram MR, Handler CE, Williams M, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 1395-1398.
  87. Derk CT, Jimenez SA. Acute myocardial infarction in systemic sclerosis patients: a case series. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 965-968.
  88. 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: 591-597.
  89. 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: 183-192.
  90. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1988; 84: 1007-1015.
  91. Rankin AC. Arrhythmias in systemic sclerosis and related disorders. *Card Electrophysiol Rev.* 2002; 6: 152-154.
  92. 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: 1259-1266.
  93. Roberts NK, Cabeen WR, Moss J, Clements PJ, Furst DE. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1981; 94: 38-40.
  94. Ciftci O, Onat AM, Yavuz B, et al. Cardiac repolarization abnormalities and increased sympathetic activity in scleroderma. *J Natl Med Assoc.* 2007; 99: 232-237.
  95. Cozzolino D, Naclerio C, Iengo R, D'Angelo S, Cuomo G, Valentini G. Cardiac autonomic dysfunction precedes the development of fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41: 586-588.
  96. James TN. De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. *Circulation.* 1974; 50: 844-856.
  97. Loperfido F, Fiorilli R, Santarelli P, Bellocchi F, Zecchi P. Severe involvement of the conduction system in a patient with sclerodermal heart disease. An electrophysiological study. *Acta Cardiol.* 1982; 37: 31-38.
  98. Roberts NK, Cabeen WR. Atrioventricular nodal function in progressive systemic sclerosis: electrophysiological and morphological findings. *Br Heart J.* 1980; 44: 529-533.
  99. Morelli S, Sgreccia A, De Marzio P, et al. Noninvasive assessment of myocardial involvement in patients with systemic sclerosis: role of signal averaged electrocardiography. *J Rheumatol.* 1997; 24: 2358-2363.
  100. Mizuno R, Fujimoto S, Nakano H, et al. Atrial conduction abnormalities in patients with systemic progressive sclerosis. *Eur Heart J.* 1997; 18: 1995-2001.
  101. Rankin AC, Osswald S, McGovern BA, Ruskin JN, Garan H. Mechanism of sustained monomorphic ventricular tachycardia in systemic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 633-636, A11.
  102. Kaiser W, Faber TS, Findeis M. Automatic learning of rules. A practical example of using artificial intelligence to improve computer-based detection of myocardial infarction and left ventricular hypertrophy in the 12-lead ECG. *J Electrocardiol.* 1996; 29 Suppl: 17-20.
  103. Generini S, Fiori G, Moggi Pignone A, Matucci Cerinic M, Cagnoni M. Systemic sclerosis. A clinical overview. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 455: 73-83.
  104. 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: 2464-2469.
  105. Kobayashi H, Yokoe I, Hirano M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36: 106-112.
  106. 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: 1257-1264.
  107. Parcharidis G. Cardiovascular magnetic resonance in Greece: ready for prime time? *Hellenic J Cardiol.* 2011; 52: 557-558.