

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ρίζος Μιχάλης, Διευθυντής ΕΣΥ
Β' Πανεπιστημιακή ΜΕΘ
ΑΤΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Γυναίκα 71 ετών
- Ιστορικό σκληροδερμίας-CREST από 25ετίας υπό μεθοτρεξάτη που αντικαταστάθηκε με πρεδνιζολόνη την τελευταία διετία (χωρίς ειδική αγωγή το τελευταίο 3μηνο)
- Οίδημα, τηλαγγειεκτασίες προσώπου - άκρων χειρών, σ. Raynaud, αρθρίτιδα, ΓΟΠ με διάταση οισοφάγου
- Δύσπνοια στην κόπωση από 6μήνου, σταδιακά επιδεινούμενη
- Λοιπή αγωγή: τριμεταζιδίνη, νιφεδιπίνη, PPI

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- ❑ Κλινική εξέταση: χωρίς ιδιαίτερα ακροαστικά ευρήματα από τους πνεύμονες
- ❑ 6MWT: 370μ, SpO₂ 97% ➡ 97%, σφ. 80 ➡ 96/min
Borg Scale 0 – WHO class II-III
- ❑ NT-proBNP 178 ng/ml
- ❑ u/s καρδιάς: (ΑΡ) κοιλία φυσιολογικών διαστάσεων και καλής συστολικής απόδοσης (LVEDF 60%). (ΔΕ) κοιλία διατεταμένη με μικρή έκπτωση της λειτουργικότητας (TAPSE 17mm, S-TDI 11cm/sec). Εκτιμώμενη **SPAP 41 mmHg**
- ❑ Σπироμέτρηση – Διάχυση: FVC 94,3% (predicted), FEV 1 81,5% (predicted), FEV₁/FVC 71,06% (predicted), **DLCOc 62,7 %** (predicted)

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

□ Καθετηριασμός πνευμονικής αρτηρίας

-HR 70/min

-AP 120/70/85 (S/D/M)

-RAP 6 mmHg

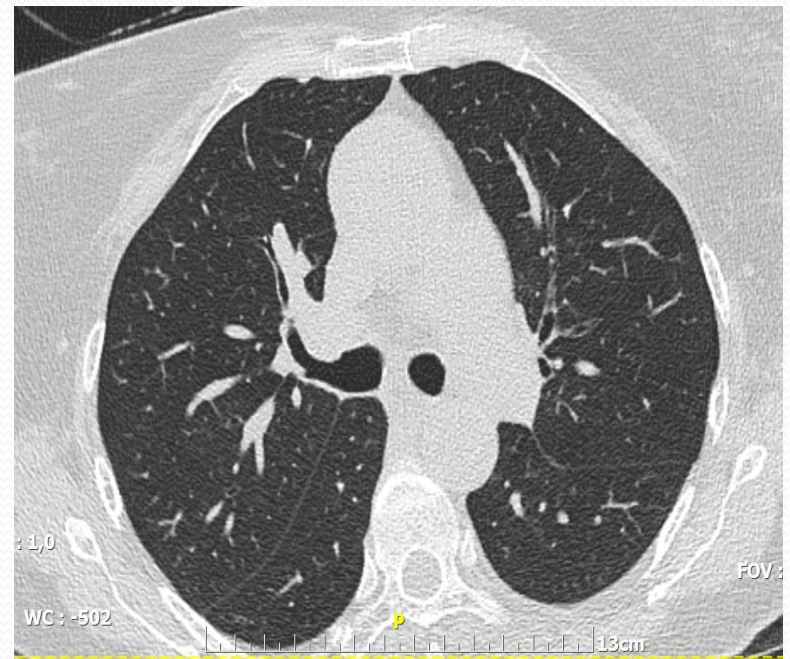
-**PAP 37/14/22 (S/D/M)**

-PAWP 6 mmHg

-CO 5 lt/min, CI 2,8 lt/min/m², **PVR 3,2 Wood Units**

-SvO₂ 77% (SaO₂ 99% υπό ρινικό O₂ 2 lt/min)

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ



Ερώτηση 1η

- Ποια είναι η **συχνότητα** της ΡΑΗ στους ασθενείς με σκληρόδερμα;
 1. $< 2\%$
 2. $2 - 5\%$
 3. $\approx 10\%$
 4. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα

Ποια είναι η συχνότητα της ΡΑΗ στους ασθενείς με σκληρόδερμα;

1. $< 2\%$
2. $2 - 5\%$
3. $\approx 10\%$
4. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα

Update in systemic sclerosis-associated PAH

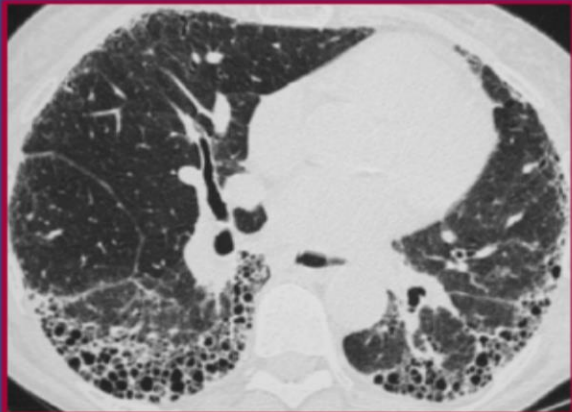
Prevalence and incidence

Establishing the diagnosis of SSc-PAH requires hemodynamic data obtained by right heart catheterization (RHC) and exclusion of other entities such as left ventricular dysfunction, and significant lung parenchymal disease [1]. SSc-PAH represents around 15–30% of PAH in most registries, however, estimating the incidence and prevalence of PAH in SSc has been as challenging as for PAH in general [9,10]. This may be related to multiple factors, including inclusion and exclusion criteria that may vary according to registries or screening and diagnostic protocols [12]. For instance, a prevalence of 5 to 60%, was previously estimated when less strict diagnostic criteria were adopted [3,11,14–16]. It is now, however, accepted that the prevalence of PAH is about 10% in SSc when the diagnosis relies on strict hemodynamic criteria. Knowing that the overall prevalence of SSc is between 80 and 200/million, it follows that the prevalence of SSc-PAH may be as high as 20/million and thus higher than the prevalence of IPAH estimated at 2–6/million [4], although this is not reflected in most large registries [4,17] suggesting that the diagnosis of SSc-PAH may be vastly under-recognized.

ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

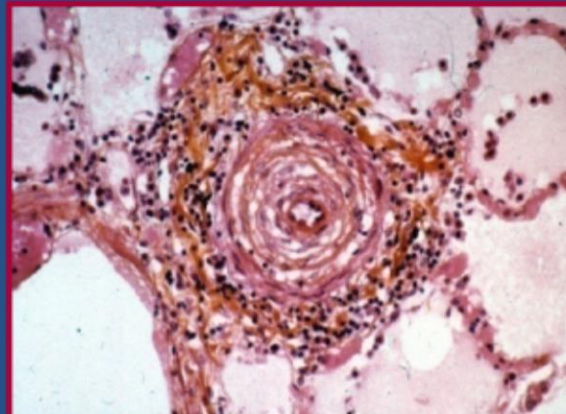
ΙΝΩΣΗ

ΔΕΡΜΑ
ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ
ΕΝΤΕΡΟ
ΚΑΡΔΙΑ



ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΞΗ

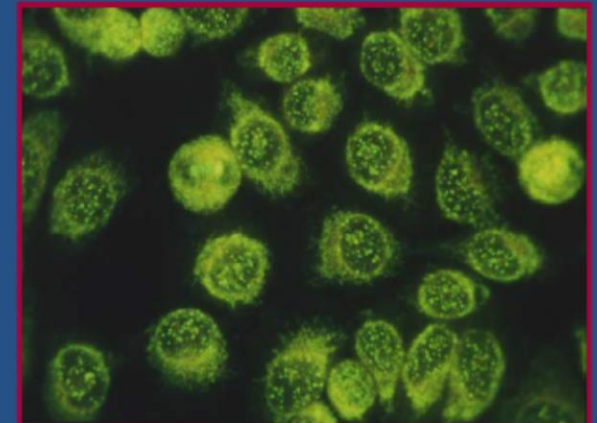
RAYNAUD
ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΡΙΣΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ
ΥΠΕΡΤΑΣΗ



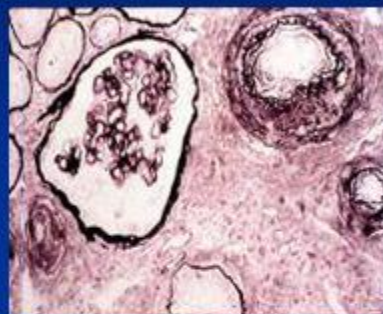
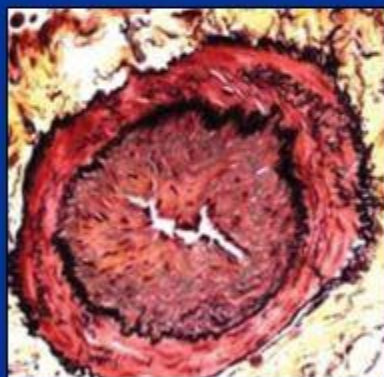
ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

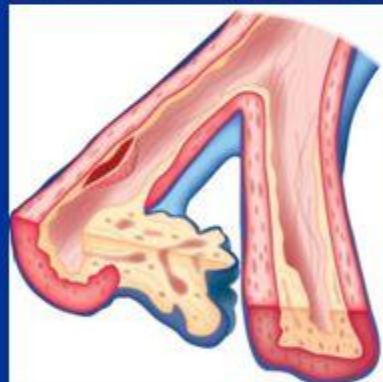
Anti-Scl70
Anti-centromere
Anti-ARNP α III



Πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις προκαλούνται από αγγειοπάθεια...



Σκληροδερματική
νεφρική κρίση



Πνευμονική
υπέρταση



Ισχαιμικά έλκη

ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΣΡΑΡ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

- ΣΣΠΑΥ
- Συστολική – Διαστολική δυσλειτουργία λόγω καρδιακής προσβολής (μετα-τριχοειδική ΠΥ)
- Διάμεση Πνευμονική Ίνωση (ΠΥ λόγω υποξίας)
- Φλεβοαποφρακτική νόσος (Pulmonary Venooclusive Disease)

Ερώτηση 2η

- Ποιο(α) από τα παρακάτω συστήνονται στη παρακολούθηση των ασθενών με σκληρόδερμα;
 1. Ετήσιο υπερηχογράφημα καρδιάς
 2. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής με DLCO
 3. Biomarkers (NT-proBNP)
 4. Υπερηχογράφημα καρδιάς εφόσον υπάρχουν συμπτώματα

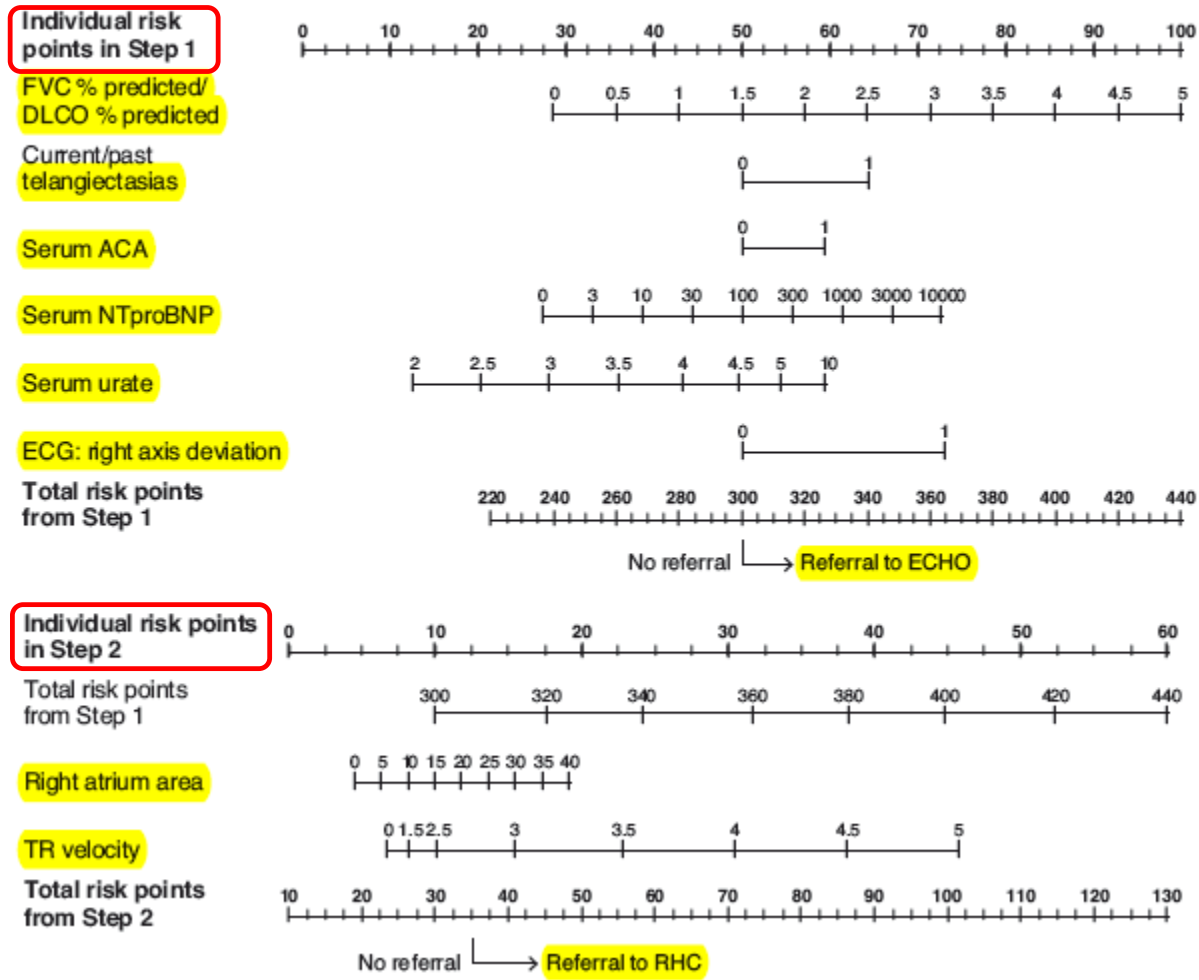
Ποιό(ά) από τα παρακάτω συστήνονται στη παρακολούθηση των ασθενών με σκληρόδερμα;

1. Ετήσιο υπερηχογράφημα καρδιάς ✓
2. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής με DLCO ✓
3. Biomarkers (NT-proBNP) ✓
4. Υπερηχογράφημα καρδιάς εφόσον υπάρχουν συμπτώματα

Recommendations for pulmonary arterial hypertension screening

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Resting echocardiography is recommended as a screening test in asymptomatic patients with systemic sclerosis.	I	B	66, 76
Resting echocardiography is recommended as a screening test in <i>BMPR2</i> mutation carriers or first-degree relatives of patients with HPAH and in patients with PoPH referred for liver transplantation.	I	C	69, 89,
A combined approach (including biomarkers, PFTs and echocardiography) should be considered to predict PH in systemic sclerosis.	IIa	B	66, 67
Systemic sclerosis patients with a mean PAP ranging from 21 to 24 mmHg should be closely monitored, because of a higher risk of PAH.	IIa	B	75
Initial screening using the stepwise DETECT algorithm may be considered in adult systemic sclerosis patients with >3 years' disease duration and a DLCO <60% predicted.	IIb	B	67
Annual screening with echocardiography, PFTs and biomarkers may be considered in patients with systemic sclerosis.	IIb	B	66, 90
In individuals who test positive for PAH-causing mutations and first-degree relatives of HPAH cases may be considered to have an annual screening echocardiogram.	IIb	C	68
Exercise echocardiography is not recommended to predict PH in high risk population.	III	C	79

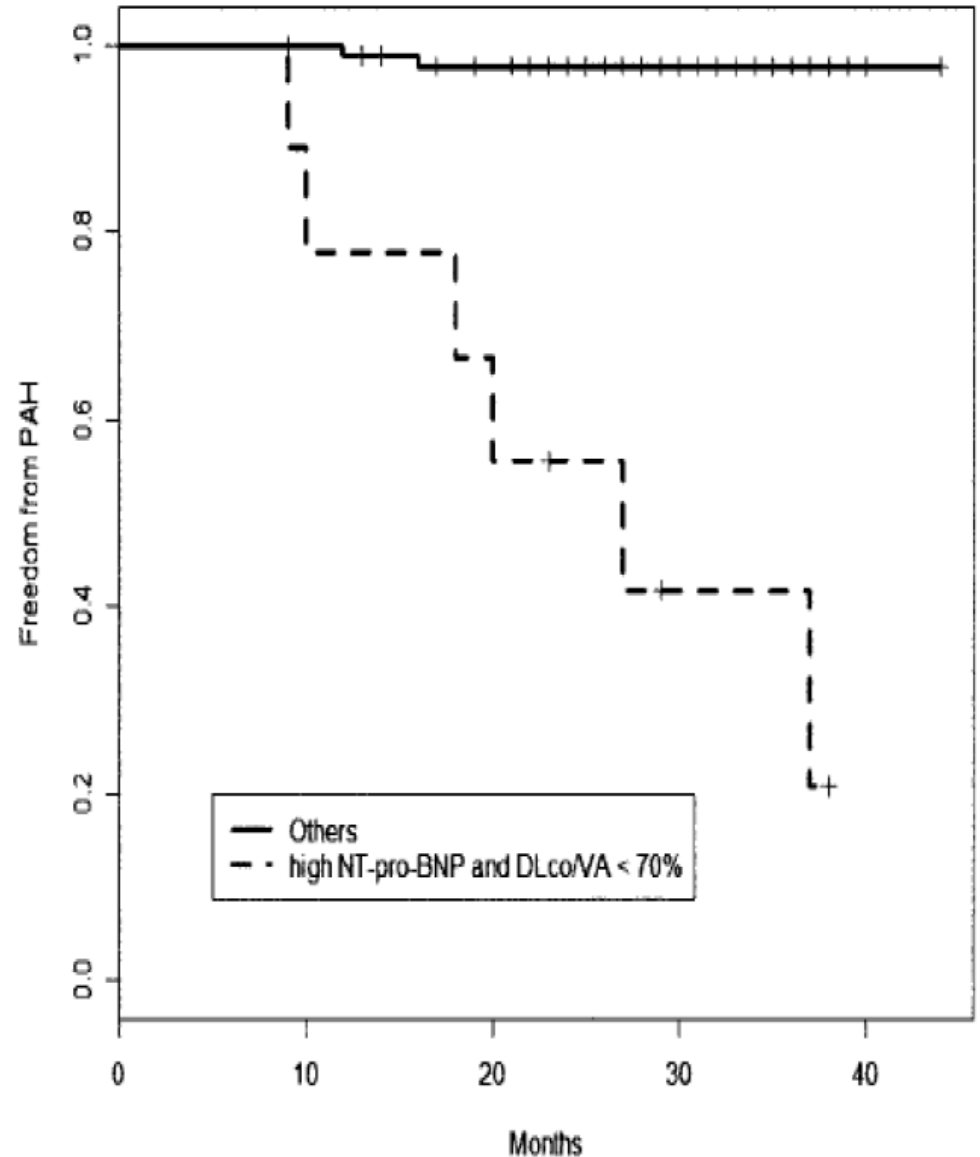
Figure 3. Nomograms for practical application of the DETECT algorithm.



ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΣΠΑΥ

✓ DLCO

✓ NT-proBNP



Ερώτηση 3^η

Ποιο από τα παρακάτω είναι **σωστό**;

1. Η ασθενής δεν έχει ΡΗ- η δύσπνοια της οφείλεται σε άλλα αίτια
2. Η ασθενής δεν έχει ΡΗ- συστήνεται επανέλεγχος με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό σε 3 χρόνια
3. Η ασθενής είναι στη «γκρίζα» ζώνη – απαιτείται εντατική παρακολούθηση

Ποιο από τα παρακάτω είναι **σωστό**;

1. Η ασθενής δεν έχει ΡΗ- άλλα είναι τα αίτια της δύσπνοιας
2. Η ασθενής δεν έχει ΡΗ- επανέλεγχος με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό σε 3 χρόνια
3. Η ασθενής είναι στη «γκρίζα» ζώνη, απαιτείται εντατική παρακολούθηση ✓

Haemodynamic definition of Pulmonary Hypertension

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG < 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU ^c	

PH guidelines 2015

Haemodynamic definition of Pulmonary Hypertension

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (lpc-PH)	DPG < 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU ^c	

PH guidelines 2015

Haemodynamic definition of Pulmonary Hypertension

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (lpc-PH)	DPG < 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU ^c	

PH guidelines 2015

Haemodynamic definition of Pulmonary Hypertension

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥ 25 mm Hg PAWP ≤ 15 mm Hg PVR > 3 Wood Units	Pulmonary Arterial Hypertension
Post-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (lpc-PH)	DPG < 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU ^c	

PH guidelines 2015

**PH is defined by PAPm $\geq$ 25 mm Hg at rest
measured by right heart catheterization**

- **the upper level of normal resting mPAP is 20 mm Hg**

**How to classify and manage patients with
mPAP between 21 and 24 mm Hg?**



Normal pulmonary hemodynamics

Systolic PAP, mmHg:	13 – 30	
Diastolic PAP, mmHg:	6 – 15	
Mean PAP, mmHg:	8 – 20	Γκρίζα ζώνη
PAWP, mmHg	5 – 12	20-25mmHg
PPC, mmHg	8-12	
DPG, mmHg:	0 – 5	5-7 mmHg
TPG, mmHg	2 – 12	
RAP, mmHg	0 – 8	
CO, L/min:	4 – 8	
CI, L/min/m ²	2.5 - 4.5	
PVR, WU:	0.2 – 1.2	2-3 WU



1WU=80dyn·
s·cm⁻⁵

Naeije R: Pulmonary vascular function. In Pulmonary Circulation. Diseases and their Treatment. 4th ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 2016, chap 2, pp 11-24
Kovacs et al, Eur Respir J 2009; 34: 888-94



TF 4: PH Haemodynamic definitions



1. Should we redefine pulmonary hypertension (PH) and pre-capillary pulmonary hypertension?

- A mean PAP > 20 mmHg should be considered as upper normal value

It is not defining a disease but it is only abnormal increase of PAP pressure

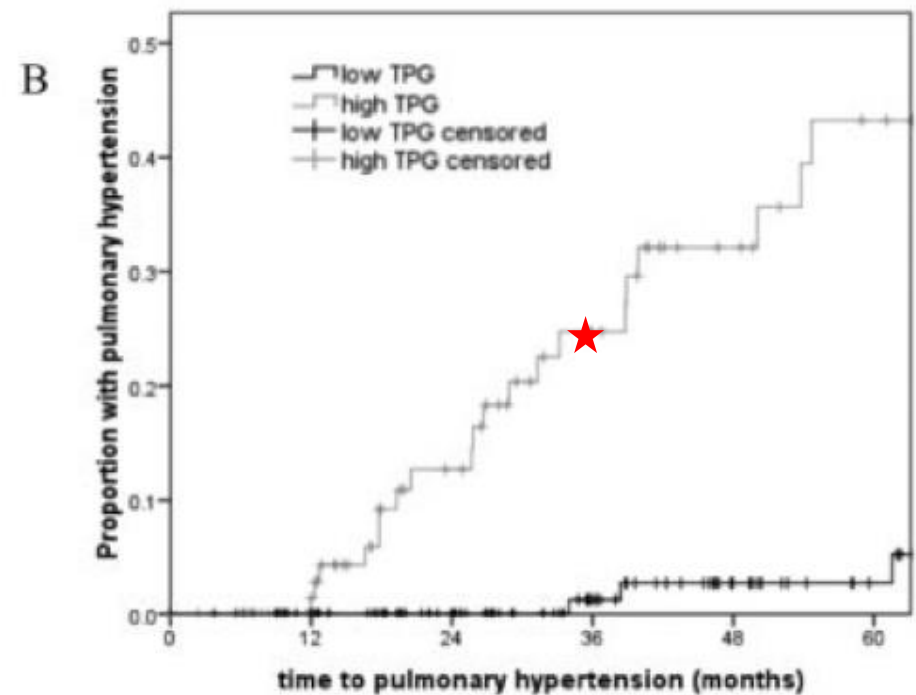
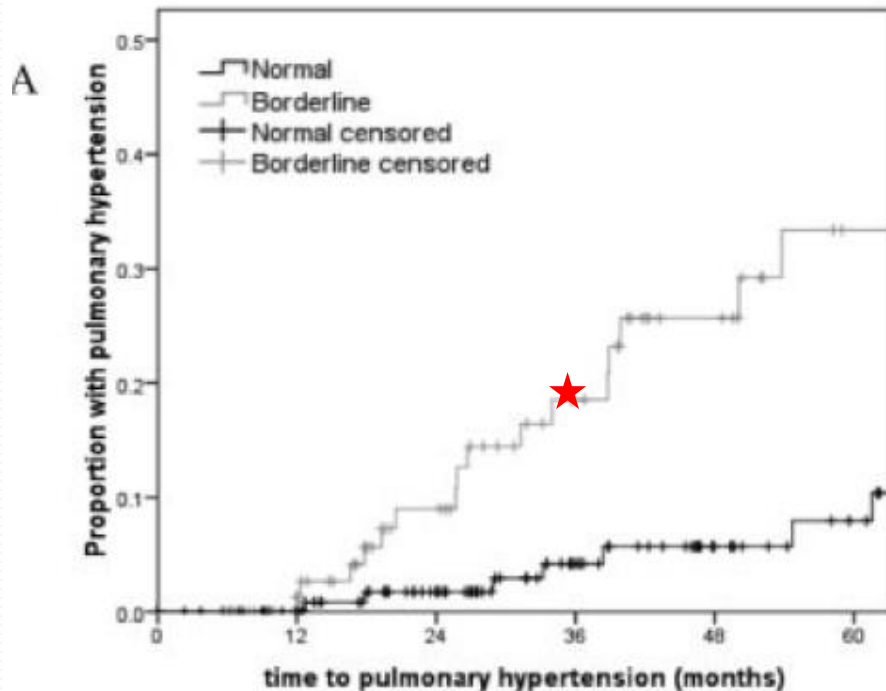
- Pre-capillary pulmonary hypertension could be defined as

mean PAP > 20 mm Hg, PAWP < 15 mm Hg and PVR > 3 WU

➔ Πνευμονική Αρτηριακή
Υπέρταση (PAH)

Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure in Patients With Systemic Sclerosis

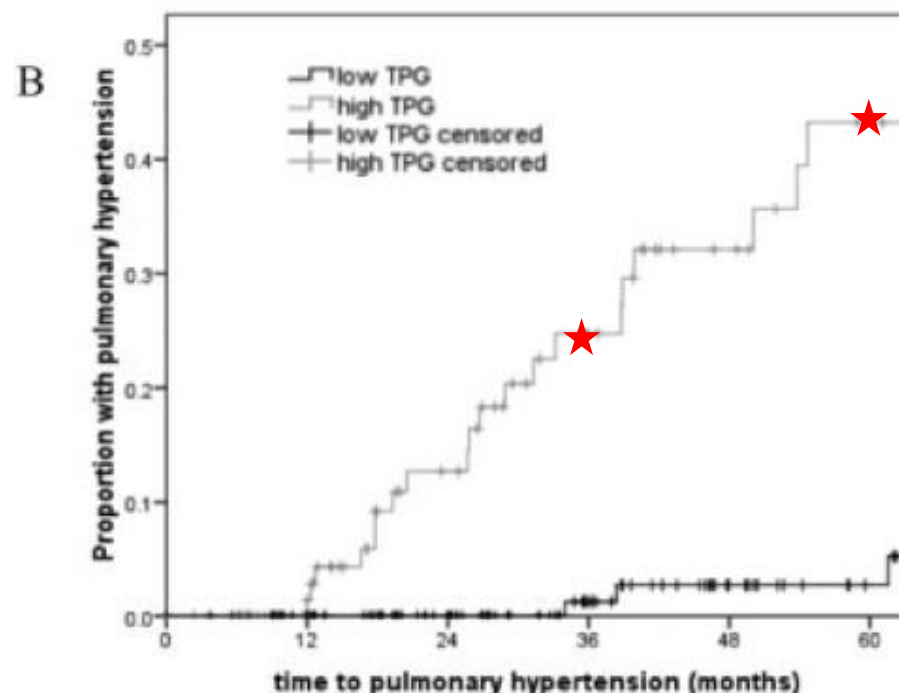
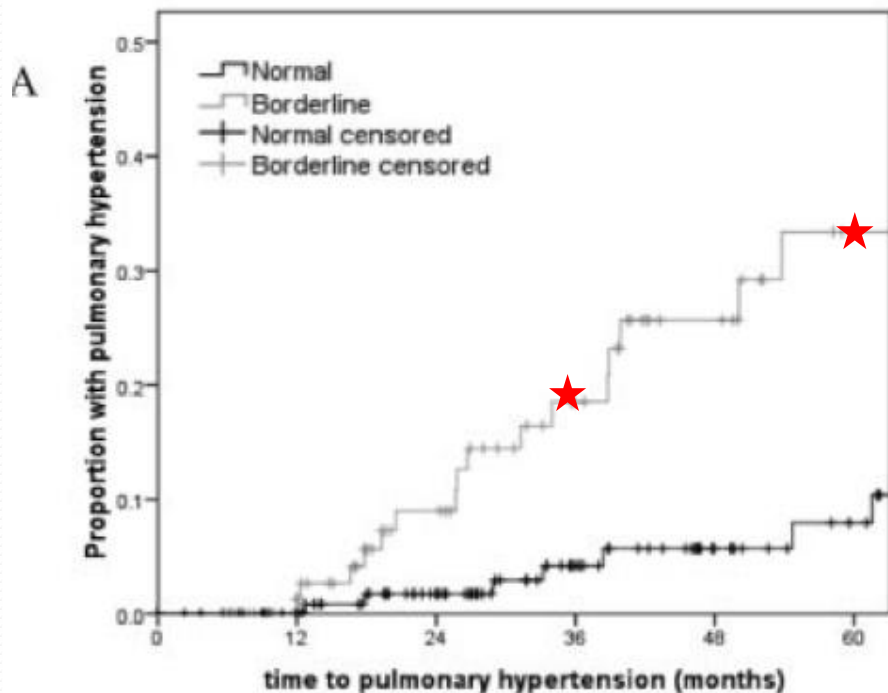
Transpulmonary Gradient Predicts Risk of Developing Pulmonary Hypertension



Valerio CJ et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM 2013; 65(4): 1074-84

Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure in Patients With Systemic Sclerosis

Transpulmonary Gradient Predicts Risk of Developing Pulmonary Hypertension



Scleroderma- «γκρίζα» ζώνη

GÉRALD SIMONNEAU

00:07:02



Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure in Patients With Systemic Sclerosis

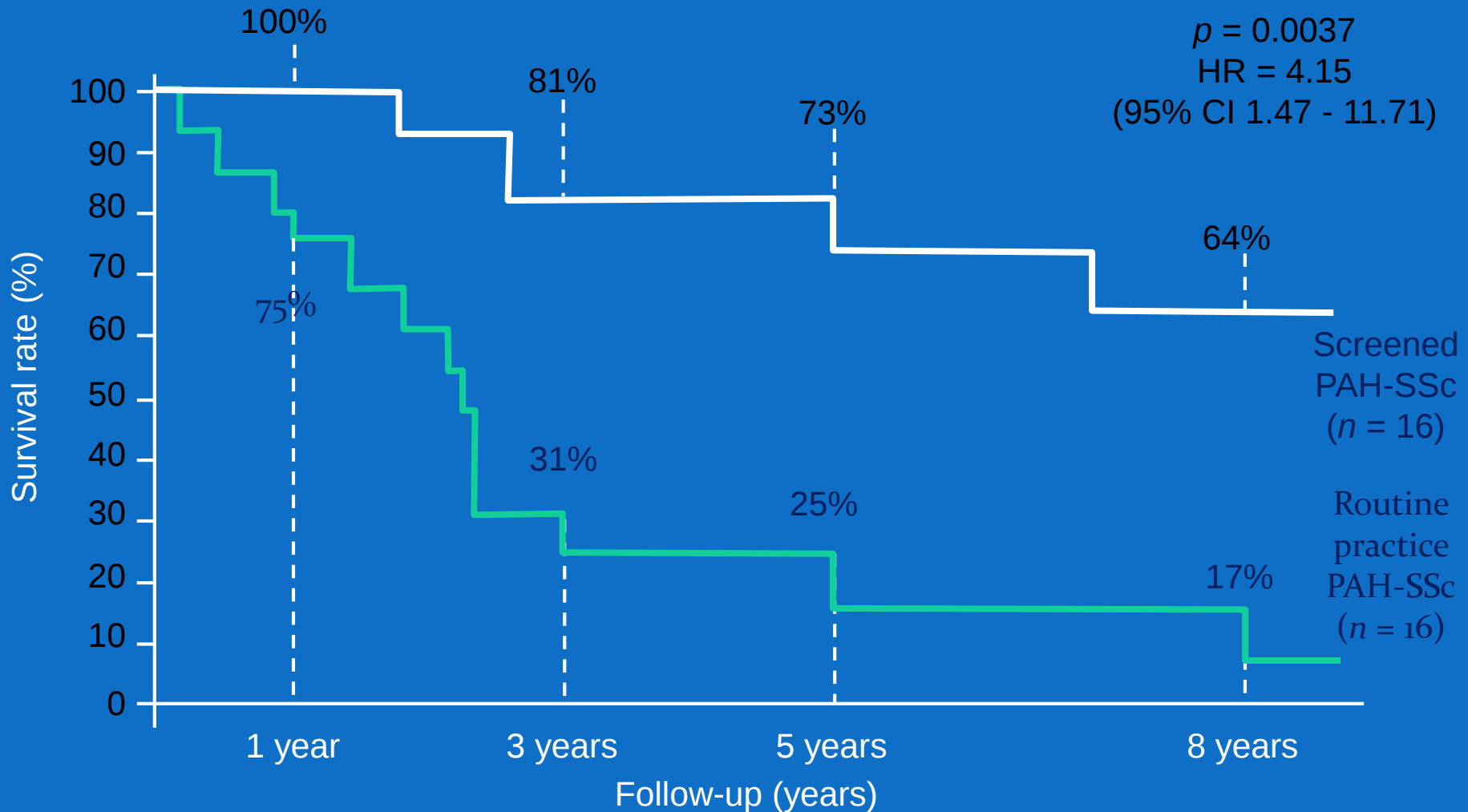
Christopher J. Valerio, Benjamin E. Schreiber, Clive E. Handler,
Christopher P. Denton, and John G. Coghlan

Arthritis Rheumatism 2013



- In this study of patients with systemic sclerosis, 16 patients with borderline mean PAP (21 to 24 mmHg), have developed manifest PAH at the time of follow-up right heart catheterisation (median follow-up 45 months)
- At baseline evaluation, these 16 patients with borderline PH had a mean PVR of 2.9 WU and increased to 4.9 WU at follow-up

Screening improves long-term outcomes in SSc patients



6
WSH

Summary



↑ Πληθυσμού

➤ The impact of the new definition on the number of pre-capillary pulmonary hypertension patients identified would be low with preliminary data suggesting an increase $< 10\%$

➤ This definition allows to identify PVD at an earlier stage

Σκληρόδερμα
και
CTEPH

➤ Recent data in patients with scleroderma associated PAH and in CTEPH support the interest of potentially treating this population

Ερώτηση 4η

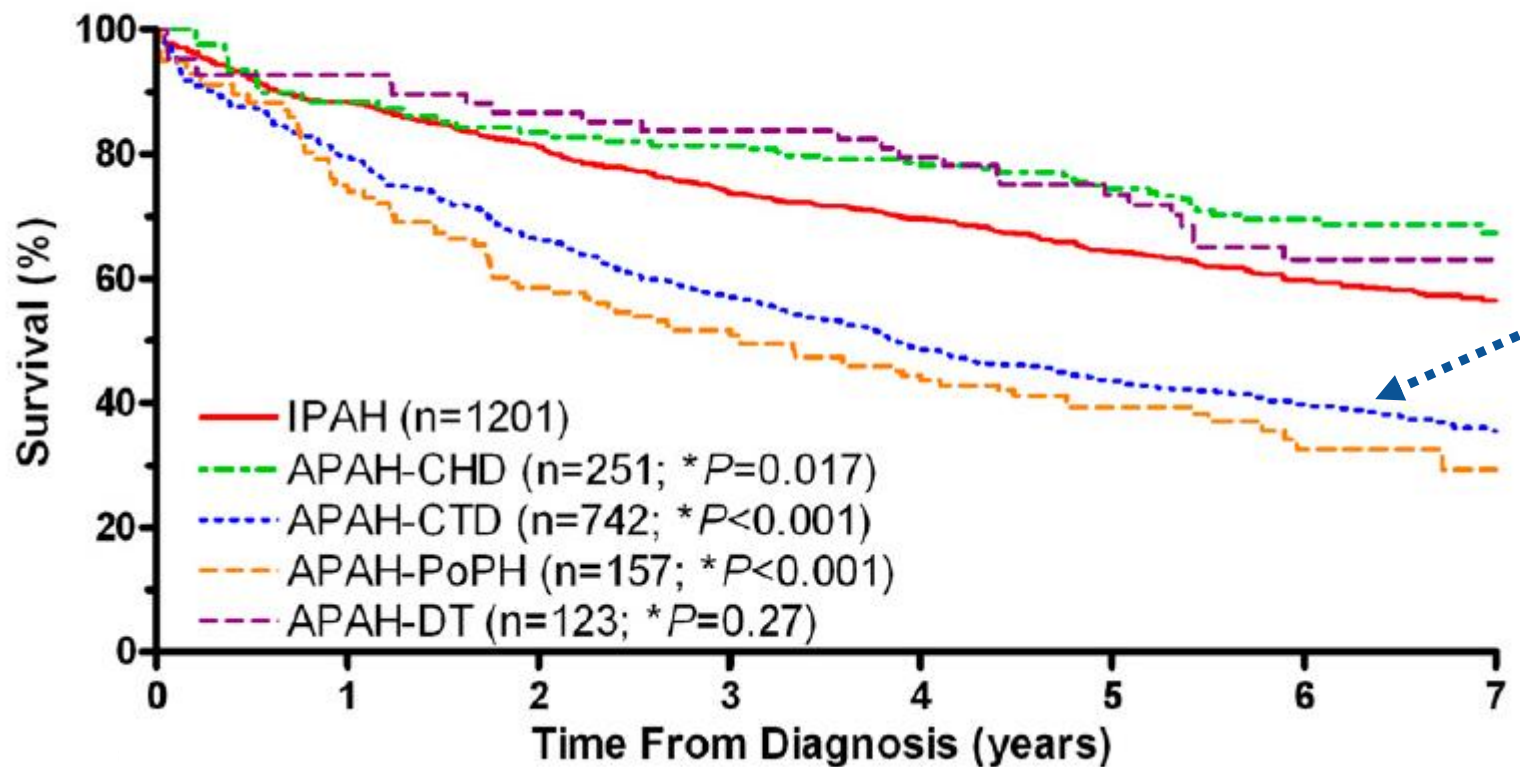
Πως θα **διαχειριζόσαστε** αυτή την ασθενή;

1. Επανελέγχος με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό σε 3 χρόνια
2. Εντατικό screening που συμπεριλαμβάνει νέο δεξιό καθετηριασμό σε 3-6 μήνες
3. Δοκιμασία άσκησης
4. Συνδυασμένη διπλή αγωγή p.os για PH και νέο δεξιό καθετηριασμό σε 3 μήνες

Πως θα **διαχειριζόσαστε** αυτή την ασθενή;

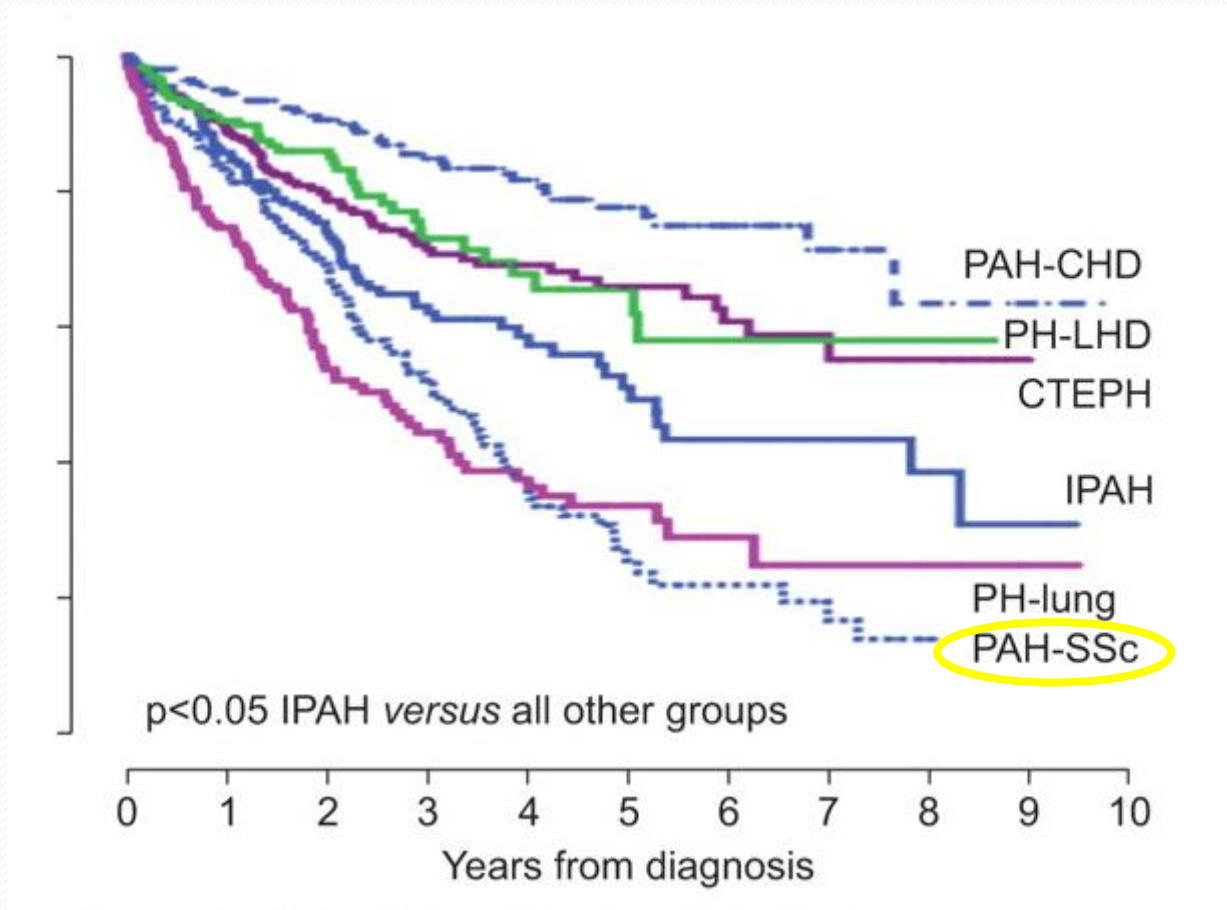
1. Επανελέγχος με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό σε 3 χρόνια
2. Εντατικό screening που συμπεριλαμβάνει νέο δεξιό καθετηριασμό σε 3-6 μήνες
3. Δοκιμασία άσκησης
4. Συνδυασμένη διπλή αγωγή p.os για PH και νέο δεξιό καθετηριασμό σε 3 μήνες ✓

An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From the **REVEAL** Registry



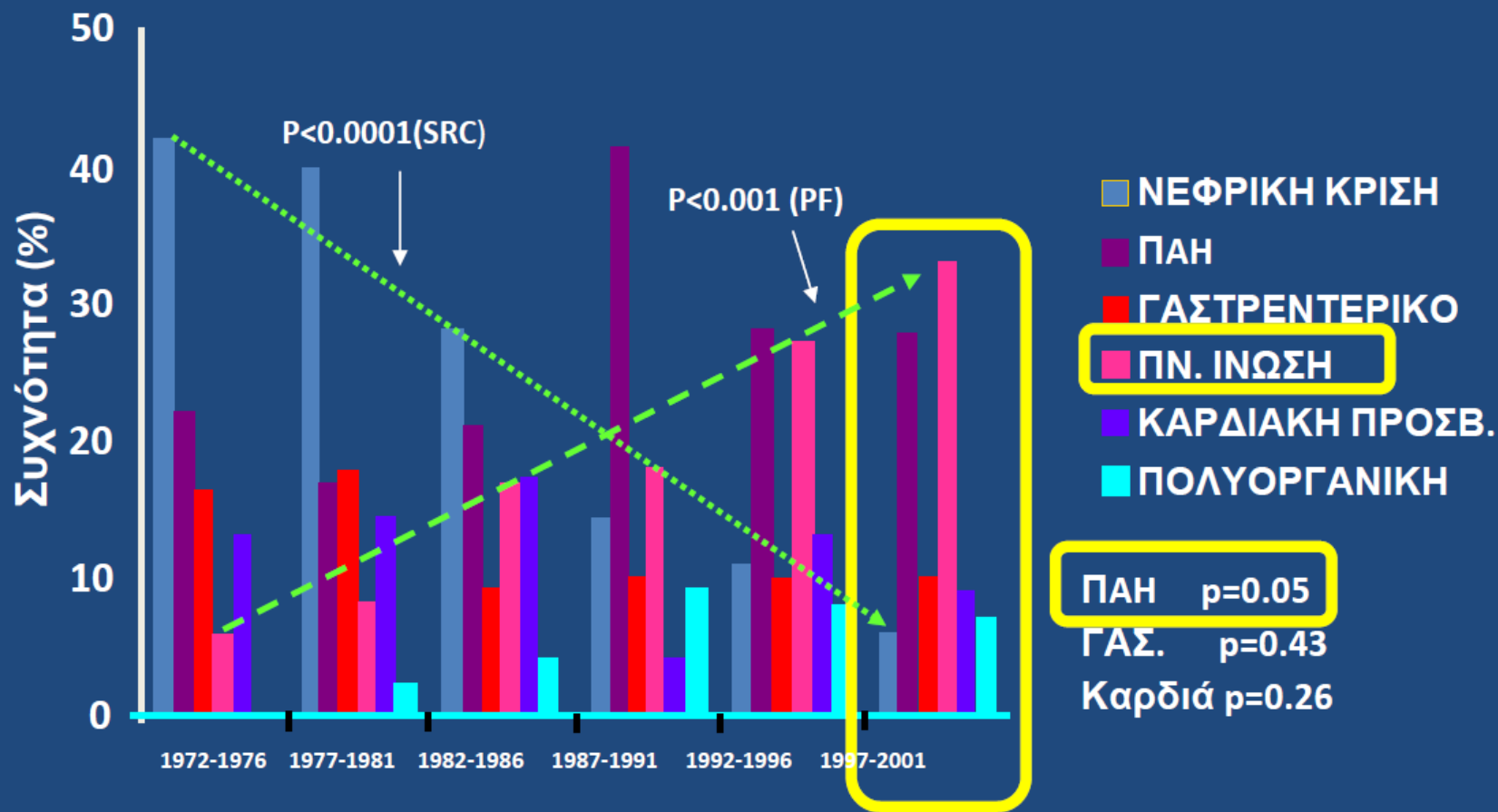
Benza RL et al. CHEST 2012; 142(2):448-456

Cumulative survival from date of diagnosis for common diagnostic subgroups of PH



Hurdman J et al. Eur Respir J 2012; 39: 945–955

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ



ΠΑΥ και η Πνευμονική Ίνωση: 50% θανάτων σχετικών με τη νόσο, 25% του συνόλου

Εκτίμηση κινδύνου

VALLERIE V. MCLAUGHLIN

00:10:51



Simplified Risk stratification in PAH



Prognostic Criteria		Low risk variables	Intermediate risk variables	High risk variables
A.	WHO functional class	I, II	III	IV
B.	6MWD	> 440 m	165–440 m	< 165 m
C.	NT-proBNP/BNP plasma levels	BNP < 50 ng/l NTproBNP < 300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
	OR RAP	OR RAP < 8 mmHg	OR RAP 8–14 mmHg	OR RAP > 14 mmHg
D.	CI	CI ≥ 2.5 l/min/m ²	CI 2.0–2.4 l/min/m ²	CI < 2.0 l/min/m ²
	OR SvO ₂	OR SvO ₂ > 65%	OR SvO ₂ 60–65%	OR SvO ₂ < 60%



Proposed criteria for Exercise – PH (consistent with ERS statement 2017)



- mPAP > 30mmHg AND TPR > 3mmHg per litre CO
- This could be due to
 - (i) Unmasked PVD
 - (ii) Exercise-induced rise in LA pressure (reflected by PAWP)
 - (iii) both
- How to distinguish?? More research needed...
- Careful exercise-PAWP; Clinical Score for LHD; Exercise Echo/MRI; a good opportunity for AI/machine learning algorithms

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Οι ασθενείς με σκληρόδερμα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΠΑΥ
- ✓ Η ΣΣΠΑΥ αποτελεί μία από τις σοβαρότερες, δραματικότερες και απειλητικότερες για τη ζωή του ασθενούς επιπλοκές της νόσου
- ✓ Εμφανίζει σημαντικές ιστοπαθολογικές και κλινικές διαφορές με την ΙΠΑΥ
- ✓ Απαιτείται επαγρύπνηση για την αξιολόγηση και επιλογή των ασθενών που χρήζουν στενότερης και τακτικότερης παρακολούθησης
- ✓ Συνεργασία διαφορετικών ειδικοτήτων για τη διάγνωση και παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή