

L'ipertensione polmonare nelle malattie reumatiche autoimmuni

Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases

B. Marasini, M. Massarotti, R. Cossutta, L. Massironi¹, A. Mantero¹

*Unità di Reumatologia, Istituto Clinico Humanitas, Cattedra di Cardiologia, Ospedale San Paolo¹,
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontostomatologia, Università degli Studi di Milano*

SUMMARY

Objective. *Pulmonary hypertension is a severe and rapidly progressive disease, particularly frequent in patients with rheumatic diseases.*

The aims of this study were the following: to determine the prevalence of pulmonary hypertension in Italian patients with autoimmune rheumatic diseases, and to evaluate if the presence of a rheumatic disease in general, or of a specific autoimmune rheumatic disease, is a risk factor for the development of pulmonary hypertension.

Patients and Methods. *One hundred and thirteen Italian patients with connective tissue diseases (105 females, 8 males), aged 19 to 83 yrs, entered the study. Fifty-one had systemic sclerosis (SSc): 49 were females, 2 males, aged 34 to 83 yrs; 41 had limited cutaneous SSc, 8 diffuse cutaneous SSc, and 2 SSc sine scleroderma. Thirty-three patients had systemic lupus erythematosus (SLE): all but one were females, their age ranged from 19 to 82 yrs. Twenty-five had rheumatoid arthritis (RA): 21 females, 4 males, aged 26 to 45 yrs. Three females and one male, 51-77 yrs, had mixed connective tissue disease (MCTD). Systolic pulmonary arterial pressure (SPAP) was assessed by Doppler echocardiography.*

Results. *Twenty three patients had pulmonary hypertension, which was more frequent in MCTD than in SLE (75% vs 6.1%, $p=0.0002$) or in AR (20%, $p=0.0313$). Pulmonary hypertension was more frequent in SSc than in SLE (25.5% vs 6.1%, $p=0.0028$) and in limited than in diffuse SSc (21.6% vs 3.9%). SPAP was significantly related to age ($R=0.35$, $P=0.0275$), with patients with pulmonary hypertension older than patients with normal SPAP (66 ± 13 vs 52 ± 16 yrs, $p=0.0003$).*

Conclusions. *These data show a significant association between pulmonary hypertension and autoimmune rheumatic diseases. Therefore pulmonary hypertension assessment seems mandatory, at least in MCTD and SSc. However, more studies are needed to clarify the relationship between age and pulmonary hypertension and to verify whether the low prevalence of pulmonary hypertension we found in our SLE patients is related or not to their lower age.*

INTRODUZIONE

L'ipertensione polmonare (IP) è definita da una pressione media in arteria polmonare (PAP) superiore a 25 mmHg a riposo e a 30 mmHg sotto sforzo (1). Si parla di IP arteriosa (IPA) quando la sede del processo patologico sono le arterie

polmonari. Nonostante il netto miglioramento ottenuto con le attuali terapie, la prognosi della IPA resta ancora oggi infausta, con una sopravvivenza media a 3 anni del 63% (2).

L'incidenza di IPA nella popolazione caucasica è di 1-2 casi/milione per anno, con una leggera prevalenza per il sesso femminile (1.7:1) (3).

IPA, isolata o secondaria a pneumopatia interstiziale, è relativamente frequente in corso di malattie reumatiche autoimmuni: è stata riportata nello 2-14% dei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) (4,5), fino ad oltre l'80% dei pazienti con connettivite mista (MCTD) (6), con una frequenza compresa fra 2.6% e 50% nella sclerosi siste-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Marco Massarotti
Unità di Reumatologia
Istituto Clinico Humanitas
Università degli Studi di Milano
Via Manzoni 56, 20089 Rozzano (Milano)
E-mail: marco.massarotti@humanitas.it

mica (SSc) (7,8) e fra 21 % e 31% nell'artrite reumatoide (AR) (9,10). Verosimilmente casistiche non omogenee e il metodo utilizzato per la diagnosi sono alla base dei dati contrastanti della letteratura.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la frequenza di IPA in una numerosa coorte di pazienti affetti da patologie reumatiche autoimmuni, per stabilire se la presenza di queste patologie in genere, o di una in particolare, possa rappresentare un fattore di rischio per IPA. Inoltre, poiché fattori genetici sono probabilmente coinvolti nella eziopatogenesi della IP (11), e poiché differenze etniche potrebbero, almeno in parte, spiegare i dati contrastanti della letteratura, il nostro studio si è rivolto solamente a pazienti di nazionalità italiana.

Data l'attuale disponibilità di farmaci efficaci, l'individuazione ed il trattamento precoce di questa condizione sono indispensabili.

PAZIENTI E METODI

Sono stati studiati 113 pazienti affetti da malattia reumatica autoimmune (105 donne e 8 uomini, di età compresa fra 19 e 83 anni). Cinquantuno pazienti (49 donne e 2 uomini, età 34-83 anni) soddisfacevano i criteri dell'American College of Rheumatology per SSc (12): 41 avevano una forma limitata, lSSc, 8 una forma diffusa, dSSc, e 2 una SSc sine scleroderma, ssSSc). Trentatré pazienti (1 solo uomo, età 19-82 anni) soddisfacevano i criteri per il LES (13). Venticinque pazienti (21 donne e 4 uomini, età 26-45) avevano una Artrite Reumatoide (AR) (14) e 4 pazienti (4 donne e 1 uomo, età 51-77) una MCTD (15). L'età dei pazienti con LES era più bassa rispetto a quella dei pazienti con SSc ($p=0.0005$) o AR ($p=0.050$).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame ecocardiografico completo (2D-mode, M-mode, Doppler pulsato, Doppler continuo e color-Doppler) mediante l'utilizzo di due differenti apparecchi (Acuson Sequoia Mountain View-California, e Sonos 5500 Philips, Andover-Massachusetts). Mediante color-Doppler è stata individuata la presenza di rigurgito tricuspidalico, tramite Doppler-continuo è stata misurata la velocità massima del rigurgito e, a partire da essa, il gradiente pressorio massimo ventricolo-atriale destro, scegliendo la proiezione toracica dove massimo fosse l'allineamento tra direzione del flusso di rigurgito e orientamento del fascio ultrasonoro. Per la

stima della pressione arteriosa sistolica (PAPs), al gradiente pressorio ventricolo-atriale destro è stato aggiunto il valore di pressione media in atrio destro (PAD), stimato mediante l'utilizzo dell'indice di collassabilità della vena cava inferiore (ICVCI $>45\%$ PAD = 5 mmHg; ICVCI compreso tra 35-45% PAD = 10 mmHg; ICVCI $<35\%$ PAD = 15 mmHg) (16). IP è stata definita da una PAPs ≥ 35 mmHg.

RISULTATI

IPA era presente in 23 pazienti (20.3%). La PAPs media era di 43.0 ± 9.6 mmHg, range 35-73. La frequenza di IP in corso di MCTD (75%) era significativamente più alta rispetto a quella in corso di LES (6.1%, $p=0.0002$), e di AR (20%, $p=0.0313$). La frequenza di IP nei pazienti con SSc (25.5%) era maggiore rispetto a quella dei pazienti con LES, $p=0.0028$ (Fig. 1). I valori di PAPs nelle singole malattie sono riassunti nella tabella I.

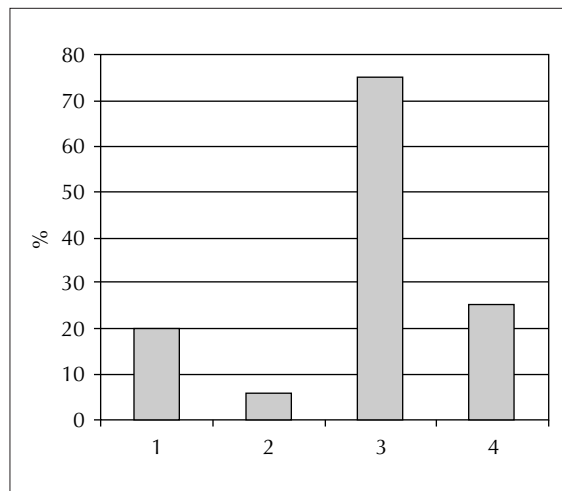


Figura 1 - Frequenza di Ipertensione Polmonare in pazienti con Artrite Reumatoide (1), Lupus Eritematoso Sistemico (2), Connettivite Mista (3) e Sclerodermia (4).

Tabella I - Livelli di PAPs nei pazienti con artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES), connettivite mista (MCTD), e sclerodermia (SSc). Media \pm DS (ES).

Malattia reumatica	PAPs (mm Hg)
AR	38.8 \pm 3.7 (1.7)
LES	52.5 \pm 16.3 (11.5)
MCTD	56.3 \pm 14.7 (8.5)
SSc	39.7 \pm 5.5 (1.5)

Mentre il sesso risultava indifferente per i valori di PAPs, si osservava una correlazione significativa fra PAPs ed età ($R=0.35$, $p=0.0275$). I pazienti con IPA infatti erano significativamente più vecchi dei pazienti con PAPs normale (66 ± 13 vs 52 ± 16 anni, $p=0.0003$). Nessuna differenza significativa veniva osservata fra ISSc, dSSc e ssSSc, anche se IPA era più frequente, seppur non in modo statisticamente significativo, nella forma limitata (21.6% vs 3.9% , ISSc vs dSSc).

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha confermato l'alta frequenza di IPA in alcune malattie reumatiche autoimmuni, in particolare nella MCTD e nella SSc.

I dati della letteratura relativi alla frequenza di IPA in pazienti con malattie reumatiche sono estremamente variabili, verosimilmente a causa di casistiche non selezionate e del metodo utilizzato per la diagnosi. Anche se il gold standard per la diagnosi di IPA è il cateterismo cardiaco (1), l'ecocolor Doppler cardiaco è considerato un metodo sensibile, specifico e adeguato (17), con il vantaggio che, essendo una indagine non invasiva, è accettato dalla totalità dei pazienti. Definire i limiti di normalità per una PAPs valutata ecocardiograficamente non è facile, ed i dati in letteratura sono scarsi e non definiti. Classicamente valori >30 mmHg (18), e più recentemente valori di PAPs ≥ 35 mmHg (19, 20), sono stati considerati patologici. È noto, tuttavia, che l'ecocardiogramma può non essere sufficientemente sensibile per valori di PAPs borderline (21).

Anche se nelle casistiche più numerose la frequenza di IPA in corso di SSc non sembra superare il 12-16% (22, 23), la frequenza del 25.5% da noi osservata sembra in linea con i dati riportati in due casistiche italiane, in cui la diagnosi è stata posta ecograficamente, che riportano una frequenza del 54% e del 33%, rispettivamente (8, 24). Questo fa ipotizzare che fattori genetici possano giocare un ruolo importante e si potrebbe supporre che la popolazione italiana sia particolarmente a rischio per IPA. Ricordiamo che in alcune forme di IPA sono state osservate mutazioni del gene BMPRII (type II bone morphogenic protein receptor) (25).

Relativamente meno numerosi sono gli studi relativi all'associazione fra IPA e MCTD, anche se, sorprendentemente, sono riportati numerosissimi casi aneddotici di pazienti giapponesi (26-33).

Questo fa ancora una volta pensare ad un ruolo svolto da fattori genetici. La frequenza di IPA da noi osservata in questi pazienti è simile a quella riportata in letteratura, anche se dobbiamo sottolineare la scarsa numerosità dei nostri pazienti con MCTD.

Ancora più scarsi sono i dati della letteratura sulla frequenza di IPA nei malati con AR. I nostri dati sono in accordo con quelli di Dawson et al. che, considerando come cut off una PAPs ≥ 30 mmHg, riportano una frequenza del 31% su una casistica di 146 pazienti (10), mentre recentemente Gonzalez-Juanatey et al., riferendosi, come noi, ad un valore di PAPs ≥ 35 mm Hg, riportano una frequenza del 21%, su una coorte di pazienti meno numerosa (9).

La frequenza di IPA nel LES è risultata nel nostro studio decisamente minore, ma in accordo con i dati della letteratura, che vanno da 2% (4) a 14% (5).

Nonostante alcune osservazioni indichino una maggiore frequenza di IPA nel sesso femminile, con un rapporto donna/uomo di 2 a 1 (34), nella nostra casistica la presenza di IPA è risultata indipendente dal sesso.

Il problema del rapporto fra età e IPA non è chiaro, anche se probabilmente IPA è più frequente in età avanzata (35) e nel nostro studio abbiamo osservato una correlazione significativa fra età e valori di PAPs. Nella SSc, l'età avanzata di esordio e la post-menopausa sono stati riportati essere rischio di IPA (20, 24).

In accordo con precedenti osservazioni (36), anche nel nostro studio IPA tendeva ad essere più frequente nella l SSc, verosimilmente in rapporto alla più frequente compromissione del microcircolo in questi pazienti (37). La mancata significatività statistica potrebbe essere dovuta al fatto che non abbiamo tenuto distinti, come del resto molti degli studi precedenti, i pazienti con IPA isolata o associata a fibrosi polmonare. Poiché è stato recentemente osservato come l SSc sia più frequente nei soggetti con età superiore a 50 anni (38), il rapporto IPA/età potrebbe essere influenzato, almeno in corso di SSc, dalla maggiore aspettativa di vita della forma limitata.

Nonostante gli importanti progressi nella patogenesi e nell'approccio terapeutico, l'IPA è da considerarsi ancora una condizione grave, particolarmente nella SSc (39), ed una diagnosi precoce può aiutare a contrastarne le conseguenze, quali lo scompenso cardiaco e le aritmie ventricolari.

Saranno necessari ulteriori studi, possibilmente ri-

correndo al cateterismo del cuore destro o identificando specifici valori per definire IPA con ecocardiogramma (17), per confermare se IPA in corso di SSc, MCTD e AR sia particolarmente frequente nella popolazione generale o solo in quel-

la italiana. Resta inoltre da chiarire il rapporto fra età e IPA: sarà particolarmente interessante studiare se la relativamente bassa frequenza di IPA nel LES sia solo apparente, perché legata alla più giovane età dei pazienti arruolati in questo studio.

RIASSUNTO

Introduzione. L'ipertensione polmonare, condizione grave e rapidamente progressiva, sembra particolarmente frequente in alcune malattie reumatiche, ma i dati in letteratura sono controversi.

Scopo. È stata valutata la frequenza di ipertensione polmonare in pazienti con alcune malattie reumatiche autoimmuni, per identificare se la presenza in genere di malattia reumatica autoimmune è un rischio per lo sviluppo di ipertensione polmonare, o se il rischio è limitato ad una particolare malattia.

Pazienti e Metodi. Sono stati studiati 113 pazienti affetti da patologia reumatica autoimmune (105 donne e 8 uomini, età 19-83 anni): 51 con sclerosi sistemica (SSc) (49 donne e 2 uomini, età 34-83 anni; 41 con forma limitata, ISSc, 8 diffusa, dSSc e 2 con SSc sine scleroderma, ssSSc); 33 (1 solo uomo, età 19-82 anni) con lupus eritematoso sistemico (LES); 25 (21 donne, 4 uomini, età 26-45) con Artrite Reumatoide (AR) e 4 (1 uomo, età 51-77) con connettivite mista (MCTD). La valutazione della PAP sistolica (PAPs) è stata effettuata mediante Ecocolor Doppler cardiaco, ed è stato considerato come cut-off un valore di PAPs ≥ 35 mm Hg.

Risultati. Ipertensione polmonare era presente in 23 pazienti (20.3%). Ipertensione polmonare era significativamente più frequente in pazienti con MCTD (75%) rispetto a pazienti con LES (6.1%, $p=0.0002$) o con AR (20%, $p=0.0313$), ed era più frequente nella SSc (25.5%) rispetto a LES, $p=0.0028$.

PAPs ed età erano significativamente correlate ($R=0.35$, $p=0.0275$), essendo i pazienti con ipertensione polmonare più vecchi (66 ± 13 anni) dei pazienti con PAPs normale (52 ± 16 anni, $p=0.0003$). Ipertensione polmonare tendeva ad essere più frequente nella ISSc (21.6% vs 3.9% ISSc vs dSSc).

Conclusioni. Questi dati aprono nuovi problemi sulla necessità di controlli seriati della pressione polmonare in alcune malattie reumatiche. Nuovi studi sono tuttavia necessari per valutare l'importanza dell'ecografia nell'individuare specifici valori di PAPs, che non richiedano il successivo ricorso a cateterismo cardiaco.

Parole chiave - Ipertensione polmonare, malattie reumatiche autoimmuni, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, connettivite mista.

Key words - Pulmonary hypertension, autoimmune rheumatic diseases, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease.

BIBLIOGRAFIA

- Executive Summary from World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. World Health Organization Web site. Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
- McLaughlin VV, Shillington ARN, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-82.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bagofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
- Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Resp Med* 1999; 93:95-101.
- Simonson JS, Schiller, NB, Petri, M, Hellmann DB. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16:918-25.
- Murata I, Sakamoto Y, Dohi M, Moroi Y, Tanimoto K, Murata K, et al. Clinical assessment of pulmonary hypertension in collagen diseases. *Ryumachi* 1989; 29:4-10.
- Yoshida S, Katayama M. Pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Nippon Rinsho* 2001; 59:1164-7.
- Morelli S, Ferri C, Di Francesco L, Baldoncini R, Carlesimo M, Bottoni U, et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:730-4.
- Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Ollier WE, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:231-8.
- Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2000; 39:1320-5.

11. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, Grunig E, Loyd JE, Adnot S, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl):33S-39S.
12. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-90.
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JM, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NE, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
15. Sharp GC, Irving WS, May CM, Holman HR, McDuffie FC, Hess EV, et al. Association of antibodies to ribonucleo-protein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med* 1975; 292:344-7.
16. Pepi M, Tamborini G, Galli C, Barbier P, Doria E, Berti M, et al. A new formula for echo-Doppler estimation of right ventricular systolic pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7:20-6.
17. Galié N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:2243-78.
18. Grossman W, Braunwald E. Pulmonary Hypertension. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1988:793-818.
19. Milani RV, Lavie CJ, Rubiano A. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2002; 106:e19.
20. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003; 124:2098-104.
21. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43:461-6.
22. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1088-93.
23. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, Clements PJ, Gong H Jr, Bein M, et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983; 75: 65-74.
24. Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R, et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966:238-46.
25. Morse J, Barst R, Horn F, Cuervo N, Deng Z, Knowles J. Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations. *J Rheumatol* 2002; 29:2379-81.
26. Hosoda Y, Suzuki Y, Takano M, Tojo T, Homma M. Mixed connective tissue disease with pulmonary hypertension: a clinical and pathological study. *J Rheumatol* 1987; 14: 826-30.
27. Suzuki M, Hamada M, Sekiy AM, Shigematsu Y, Go S, Hiwada K. Fatal pulmonary hypertension in a patient with mixed connective tissue disease: report of an autopsy case. *Intern Med* 1992; 31: 74-7.
28. Miyata M, Kida S, Kanno T, Suzuki K, Watanabe H, Kaise S, et al. Pulmonary hypertension in MCTD: report of two cases with anticardiolipin antibody. *Clin Rheumatol* 1992; 11:195-201.
29. Mikami Y, Sawai T. Pulmonary hypertension in autopsy cases of mixed connective tissue disease. *Ryumachi* 1993; 33:117-24.
30. Malkawa K, Fujimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Dohi K. Successful treatment for pulmonary hypertension with angiotensin I converting enzyme inhibitor in a patient with mixed connective tissue disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1997; 20:79-85.
31. Itoh O, Nishimaki T, Itoh M, Ohira H, Irisawa A, Kaise S, et al. Mixed connective tissue disease with severe pulmonary hypertension and extensive cutaneous calcification. *Intern Med* 1998; 37: 421-5.
32. Jun O, Keiko K, Hirobumi K. MCTD and pulmonary hypertension *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000; 23:643-6.
33. Kondo H, Ishikawa A. Mixed connective tissue disease. *Nippon Rinsho* 2002; 60 (1 Suppl):397S-403S.
34. Dolara A, Camerini F, Menotti A, Thiene G. Primary pulmonary hypertension: an Italian multicenter study. A retrospective epidemiological survey in the period 1975-1985. *G Ital Cardiol* 1988;18:115-20.
35. Yigla M, Kramer MR, Bendayan D, Reisner SA, Solomonov A. Unexplained severe pulmonary hypertension in the elderly: report on 14 patients. *Isr Med Assoc J* 2004; 6:78-81.
36. Cox SR, Walker JG, Coleman M, Rischmueller M, Proudman S, Smith MD, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J* 2005; 35:28-33.
37. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48:516-22.
38. Kyndt X, Launay D, Hebbar M, Hatron PY, Fournier C, Michon-Pasturel V, et al. Influence of age on the clinical and biological characteristics of systemic sclerosis. *Rev Med Interne* 1999; 20:1088-92.
39. 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; 123:344-50