

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze

Struttura Complessa di Cardiologia

Azienda Ospedaliero – Universitaria Policlinico di Modena

**Il ruolo emergente del rapporto TDI S'/PAPS come
indicatore ecocardiografico indiretto per la diagnosi e
il monitoraggio dell'ipertensione polmonare:
implicazioni cliniche e nuove prospettive nei pazienti
con sclerosi sistemica**

Relatrice:

Prof.ssa Francesca Coppi

Correlatore:

Dr. Gianluca Pagnoni

Studente:

PIERLUCA MACRIPÒ

ANNO ACCADEMICO 2024-2025

INDICE

ABSTRACT.....	1
1. INTRODUZIONE.....	3
1.1 Definizione.....	3
1.2 Epidemiologia.....	3
1.3 Eziopatogenesi.....	4
1.4 Anatomia patologica.....	5
1.5 Classificazione e diagnosi.....	6
1.6 Autoanticorpi.....	9
1.7 Caratteristiche cliniche.....	9
1.7.1 Cute.....	9
1.7.2 Apparato vascolare.....	12
1.7.3 Sistema muscoloscheletrico.....	12
1.7.4 Tratto gastrointestinale.....	13
1.7.5 Rene.....	13
1.7.6 Coinvolgimento polmonare.....	13
1.7.7 Coinvolgimento cardiaco.....	15
2. IPERTENSIONE POLMONARE.....	17
2.1 Definizione di ipertensione polmonare.....	17
2.2.1 Classificazione della PH.....	18
2.2.2 Presentazione clinica.....	21
2.2.3 Diagnosi.....	22
2.2.4 Valutazione prognostica e del rischio.....	28
2.2.5 Terapia.....	29
2.2 Ipertensione polmonare in corso di sclerosi sistemica.....	33
2.2.1 Valutazione preventiva di PAH nei pazienti SSc.....	34
2.2.2 Terapia in corso di PAH in corso di SSc.....	36
2.3 Accoppiamento ventricolo-arterioso e marcatori ecocardiografici.....	39
3. SCOPO DELLO STUDIO.....	45
4. MATERIALI E METODI.....	45
4.1 Studio di popolazione.....	45
4.2 Parametri analizzati.....	46
4.3 Analisi statistica.....	50
5. RISULTATI.....	51
5.1 Analisi di popolazione: PH vs noPH.....	51
5.2 Cut-off S'/PAPs e confronto S'/PAPs vs TAPSE/PAPs.....	56

5.3	Analisi di popolazione $S'/PAPs < 0,40$ vs $S'/PAPs \geq 0,40$	62
6.	DISCUSSIONE.....	68
7.	CONCLUSIONI.....	77
	BIBLIOGRAFIA.....	78

ABSTRACT

Background

L'ipertensione polmonare (PH) è una condizione clinica complessa associata a elevata mortalità, in particolare nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc), dove il coinvolgimento del ventricolo destro rappresenta un elemento cruciale nella prognosi. L'ecocardiografia riveste un ruolo centrale nello screening e nel follow-up della PH, ma i parametri tradizionali, come TAPSE, presentano limiti noti: esposizione a variabilità inter-operatore, geometria del ventricolo destro e angolo di insonazione. Per ovviare a tali criticità, una maggiore attenzione è stata rivolta alla velocità sistolica dell'anulus tricuspidalico (TDI S'), che si è dimostrata più precisa, meno dipendente dalla finestra acustica e con minore errore di misura. Da questa premessa è emersa l'ipotesi di utilizzare il rapporto tra TDI S' e PAPs, ossia S'/PAPs, come indicatore integrato dell'accoppiamento ventricolo-arterioso, potenzialmente utile nella diagnosi precoce e nella stratificazione del rischio di PH nei pazienti con SSc. Tuttavia, i dati sulla sua applicazione clinica in questo specifico contesto restano ancora limitati.

Pazienti e metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente 200 pazienti affetti da SSc e afferenti alla Scleroderma Unit dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, dal 2013 al 2025. Di questi, 19 avevano ricevuto diagnosi di PH, definita secondo criteri emodinamici. I dati raccolti comprendevano variabili cliniche, ecocardiografiche, respiratorie, sierologiche e di outcome. L'analisi si è focalizzata sulla valutazione del rapporto S'/PAPs, con particolare attenzione alla ricerca di un cut-off affidabile, confrontato in termini di accuratezza diagnostica con il parametro TAPSE/PAPs <0,55, suggerito dalle linee guida. Sono stati inoltre esaminati i rapporti tra S'/PAPs e le principali caratteristiche dei pazienti menzionate precedentemente.

Risultati

L'analisi effettuata attraverso curve ROC ha permesso di definire 5 cut-off S'/PAPs (0,328-0,34-0,36-0,38-0,40) di cui sono stati calcolati: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo, accuratezza, rapporti di

verosimiglianza positivo e negativo (LR+ e LR-) e indice di Youden. Il cut-off di 0,40 ha mostrato buona accuratezza nel discriminare la presenza di PH, superando le performance del cut-off TAPSE/PAPs = 0,55 in sensibilità (89% vs 74%), VPN (98% vs 97%) e LR- (0,14 vs 0,26). Il gruppo con S'/PAPs <0,40 mostrava valori significativamente peggiori in diversi indici ecocardiografici e clinici, tra cui subset di malattia, eventi cardiovascolari, alterazioni ECG, prove di funzionalità respiratoria, dilatazione delle camere cardiache e presenza di disfunzione diastolica. Inoltre, nei pazienti con S'/PAPs <0,40 si riscontrava una maggiore prevalenza di decessi nel periodo di follow-up (p=0,003).

Conclusioni

Il rapporto S'/PAPs si conferma un indice semplice, riproducibile e sensibile per la valutazione integrata della funzione del ventricolo destro e del post-carico nei pazienti con sclerosi sistemica. Il cut-off di 0,40 ha mostrato prestazioni diagnostiche superiori rispetto al rapporto TAPSE/PAPs, in particolare in riferimento a sensibilità, valore predittivo negativo e rapporto di verosimiglianza negativo, suggerendo, in caso di test negativo, un potenziale valore strumentale nell'escludere la presenza di PH. Inoltre, il cut-off ha dimostrato una correlazione con gli altri aspetti clinici ed ecocardiografici. Nonostante i limiti legati alla numerosità campionaria e alla natura retrospettiva dello studio, i risultati sostengono l'adozione del rapporto S'/PAPs nella pratica clinica, in attesa di future validazioni prospettiche.

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione

La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia cronica che affligge il tessuto connettivo, caratterizzata da disfunzione endoteliale e fibrosi a carico di cute ed organi interni e da alterazioni del sistema immunitario che comportano la presenza di uno specifico pattern anticorpale ^(1,2). L'eziologia è ad oggi tuttora sconosciuta, sebbene sia riconosciuto come alla base della patologia concorrano fattori predisponenti di origine genetica, episodi infettivi ed esposizione ambientale a sostanze tossiche ⁽³⁾.

1.2 Epidemiologia

La letteratura fornisce una scarsità di dati, e talora contrastanti, in merito ai dati epidemiologici, indubbiamente a causa della scarsa prevalenza della patologia e della difficoltà diagnostica. Una recente review che raccoglie i dati provenienti da 82 diversi studi epidemiologici condotti a livello mondiale suggerisce un'incidenza annuale di 8.64 ogni 100000 individui (1.78-23.57) e di 0.67 individui annui (0.14-1.84) ⁽⁴⁾. Per quanto riguarda la prevalenza, questa si attesta su livelli di 18.87 ogni 100000 persone (1.55-25.28) e 1.47 milioni di individui (0.12-1.97) ⁽⁴⁾. Un altro studio inoltre descrive come vi sia una variabilità geografica nella distribuzione della prevalenza, con un valore massimo osservato in USA (276 per milione) e Australia (233 per milione), in contrasto a quanto si osserva in Europa. Un'ulteriore discrepanza è stata osservata in merito alla distribuzione tra Europa meridionale e settentrionale ⁽⁵⁾. Per quanto riguarda l'Italia, nel 2002 Ferri et al. riportò una serie di 1012 casi nel contesto di uno studio multicentrico ⁽⁶⁾. Considerato ciò, la SSc è considerata una patologia rara.

È ormai assodato come la SSc sia una patologia a prevalenza predominante femminile, con un tasso di 5-8 volte superiore a quella maschile, con un picco di incidenza tra la 4^oe 6^o decade di età ⁽⁷⁾. Nonostante siano stati attestati sporadici casi familiari in famiglia con anamnesi positiva per SSc, la patologia non dovrebbe essere considerata a trasmissione genetica ⁽⁸⁾. Mediamente l'exitus avviene a causa dell'interessamento cardiaco, polmonare o renale (ormai raro), sebbene i dati mostrino un miglioramento dei tassi di sopravvivenza nel corso degli anni ⁽⁹⁾. Una

recente metanalisi ha inoltre dimostrato come l'età alla diagnosi, il genere maschile, etnia africana, forma diffusa di malattia, anticorpi anti-Scl70, coinvolgimento renale, interstiziopatia polmonare, interessamento cardiaco, ipertensione polmonare e neoplasie siano fattori associati ad una prognosi peggiore ⁽¹⁰⁾.

1.3 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della SSc è ad oggi ancora sconosciuta, sebbene sia ormai assodato come sia fattori ambientali che genetici influenzino insorgenza ed outcome della malattia. Allo stesso modo degli altri disordini autoimmuni, sono stati proposti trigger esogeni all'insorgenza della SSc, quali idrocarburi aromatici, pentazocina, bleomicina, silicio, oltre che a fattori di tipo infettivo (Parvovirus B19, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Retrovirus e, più recentemente, SARS-Cov2) ^(11,12).

Per quanto riguarda la componente genetica, la presenza di alcuni fattori, tra cui la mutazione del gene FBN1, rendono conto della maggiore prevalenza della patologia testimoniata nella comunità indiana Choctaw ⁽¹³⁾. Inoltre, è stata riscontrata un'associazione tra il complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) e la forma di SSc, trovando una correlazione tra HLA-DR5 e la forma diffusa di SSc, tra HLA-DR1 e la forma limitata, tra HLA-DR3/DRw52a e la presenza di fibrosi polmonare. Infine, è stata dimostrata una correlazione con numerosi polimorfismi genetici a carico dei geni COL1A2, fibronectina, CSCR-2, TGF β , TNF α e altri ⁽¹⁴⁾.

La variabilità clinica dei pazienti affetti da SSc è determinata da una complessa interazione di tre elementi sostanziali: l'attivazione del sistema immunitario contro epitopi self, la disfunzione endoteliale e l'attivazione dei fibroblasti, che ha come risultato terminale la deposizione di fibrosi nei tessuti. Il ruolo dei fibroblasti è cruciale nella patogenesi della SSc. Fisiologicamente, le fibrocellule quiescenti vengono attivate in risposta ad un danno tissutale, producendo tessuto di granulazione e matrice extracellulare, per poi ritornare in uno stato di quiescenza. Nella SSc, questo processo è disfunzionale, esitando con una abnorme deposizione di tessuto fibrotico ⁽¹⁵⁾, il tutto sotto la spinta proliferativa e pro-infiammatoria di cellule del sistema immunitario, le quali intervengono attraverso la secrezione di citochine, tra cui interleuchine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13), chemochine (MCP-1, IL-8) e fattori di crescita (TGF β) ⁽¹⁶⁾. L'elemento scatenante è l'anomala reazione

immunitaria che viene condotta nei confronti di epitopi self. Una maggiore concentrazione di linfociti T attivati è stata dimostrata nel siero di pazienti con SSc, con un aumentato rapporto CD4/CD8 e un altrettanto aumentata espressione del recettore per IL-2, il quale correla con l'estensione cutanea di fibrosi presente. Essenziale è anche il ruolo dei linfociti B, testimoniato a sua volta dalla presenza di autoanticorpi specifici, in particolare contro antigeni nucleari (RNA polimerasi e topoisomerasi), cellule endoteliali, fibrillina-1 e recettore del PDGF (questi ultimi due in particolare responsabili dell'attivazione e della stimolazione dei fibroblasti a produrre matrice collagenica) ⁽¹⁷⁾.

Il terzo meccanismo, la disfunzione endoteliale, si esplica attraverso un inappropriato e continuo processo di riparazione a carico dei vasi ⁽¹⁸⁾. Questo determina uno sbilanciamento della produzione di fattori vasocostrittivi, proaggreganti e mitogeni a scapito di quelli vasodilatatori, anti-trombogeni e antiproliferativi. La fibrosi, che coinvolge anche la parete vascolare, produce una perdita di elasticità, e il progressivo restringimento del lume causa ischemia periferica, formazione di radicali liberi dell'ossigeno e danno da ischemia riperfusione ⁽¹⁹⁾. Inoltre, la flogosi vascolare induce l'espressione di molecole d'adesione sulla superficie endoteliale, con conseguente richiamo di cellule infiammatorie e autosostentamento del circolo vizioso alla base della patogenesi della SSc ⁽²⁰⁾.

Infine, alcuni autori hanno recentemente proposto la possibilità che un'isoforma del fattore di crescita endoteliale di tipo A (VEGF-A) possa avere a che fare con il grado di fibrosi e la risposta endoteliale, indicando come nuovi approcci di medicina personalizzata che abbiano come target il fattore stesso possano avere un effetto sul decorso della patologia ⁽²¹⁾.

1.4 Anatomia patologica

Le alterazioni di più frequente riscontro sono la fibrosi tissutale, l'infiltrazione linfo-monocitaria e le alterazioni vascolari. La fibrosi cutanea è caratterizzata dalla deposizione di collagene e matrice extracellulare a cui segue la perdita degli annessi cutanei e l'ispessimento del derma. Il processo di deposizione coinvolge altresì gli organi interni, sostituendo il parenchima con fibronectina, proteoglicani, fibre collageniche di tipo I e III ⁽²²⁾. Il distretto vascolare è caratterizzato da un

ispessimento intimale e dalla proliferazione fibroblastica nella tunica media. Le alterazioni vascolari possono essere osservate tramite l'utilizzo della capillaroscopia del letto ungueale: questa mostra dilatazioni vascolari, microemorragie, alterazione della normale architettura, fino alla comparsa di aree di rarefazione e desertificazione ⁽²³⁾.

1.5 Classificazione e diagnosi

La classificazione della sclerosi sistemica si basa sull'estensione dell'interessamento cutaneo e l'eventuale coinvolgimento degli organi interni ⁽²⁾ (Figura 1).

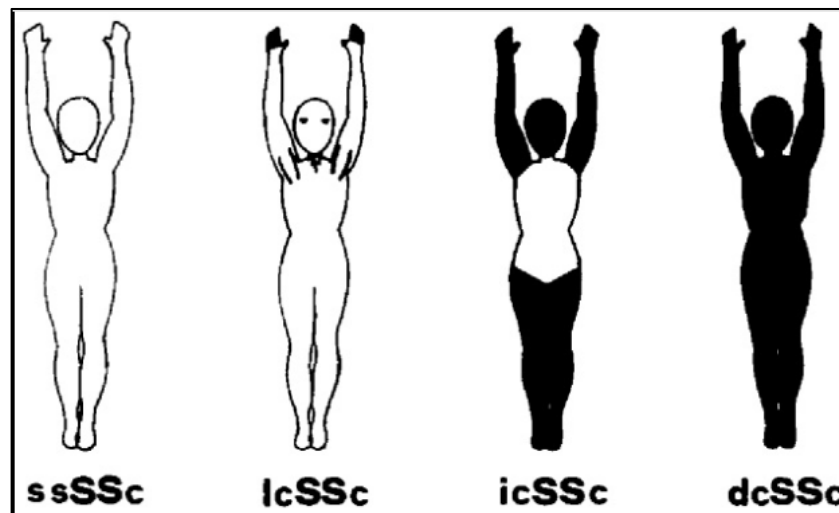


Figura 1: Classificazione della sclerosi sistemica secondo l'estensione del coinvolgimento cutaneo (area nera). Sine scleroderma (ssSSc): assenza di sclerosi sistemica cutanea ma coinvolgimento viscerale d'organo tipico di SSc, alterazioni capillaroscopiche, autoanticorpi sierici. Variante limitata (lcSSc): sclerosi cutanea delle dita (sclerodattilia) con o senza lesioni sclerotiche lievi del collo, del volto e delle ascelle. Variante intermedia (icSSc): sclerosi degli arti superiori e inferiori, del collo e della faccia, senza coinvolgimento del tronco. Variante diffusa (dsSSc): sclerosi cutanea degli arti e del tronco.

Tratto da: *Ferri C., Valentini G., Cozzi F. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian Patients. Medicine 2002; 81:139-53.*

- SSc forma cutanea limitata (lcSSc): la fibrosi cutanea coinvolge esclusivamente le estremità degli arti distali a gomiti e ginocchia, e il viso. Rappresenta la variante più comune (circa 65%), caratterizzata dal fenomeno di Raynaud presente da un lungo periodo, una prevalenza maggiore di ipertensione polmonare (PAH), teleangectasie e calcinosi. È solitamente correlata ad una prognosi migliore;

- SSc forma cutanea diffusa (dcSSc): fibrosi cutanea presenta anche prossimalmente a gomiti e ginocchia, compresi viso e tronco. È meno frequente (circa 35%), caratterizzata da un periodo più breve che intercorre tra l'insorgenza del fenomeno di Raynaud e nuovi sintomi. È solitamente correlata ad una prognosi peggiore, a causa della maggiore prevalenza di interstiziopatia polmonare (ILD) e ulcere digitali. È frequentemente associata alla positività agli anticorpi anti-topoisomerasi I (Scl70) ⁽²⁴⁾;
- SSc "sine scleroderma": variante rara rappresentata da un esclusivo impegno viscerale di malattia, in assenza di coinvolgimento cutaneo. La prognosi è simile ai pazienti con lcSSc ⁽²⁵⁾.

Non sono presenti ad oggi strumenti diagnostici che siano stati dimostrati in grado di confermare o escludere la presenza o l'assenza di malattia. Tuttavia, numerosi tentativi di creare dei criteri classificativi sono stati attuati. I primi risalgono al 1980, ad opera della American College of Rheumatology (ACR), revisionati poi nel 1987 ⁽²⁶⁾. I criteri che invece sono ad oggi disponibili per la pratica clinica sono rappresentati da quelli proposti da ACR e da EULAR (European League Against Rheumatism) del 2013, i quali si sono dimostrati più sensibili e più specifici se confrontati con i precedenti ⁽²⁷⁾ (Figura 2).

Items	Sub-items	Weight
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints		9
Skin thickening of the fingers (only count the highest score)	Puffy fingers	2
	Whole Finger, distal to MCP	4
Finger tip lesions (only count the highest score)	Digital Tip Ulcers	2
	Pitting Scars	3
Telangiectasia		2
Abnormal nailfold capillaries		2
Pulmonary arterial hypertension and/or Interstitial lung Disease		2
Raynaud's phenomenon		3
Scleroderma related antibodies (any of anti-centromere, anti-topoisomerasel [anti-Scl 70], anti-RNA polymerase III)		3
TOTAL SCORE:		
Patients having a total score of 9 or more are being classified as having definite systemic sclerosis.		

Figura 2: criteri classificativi. Tratto da: *The American College of Rheumatology/European League Against 2013 SSc classification criteria. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative.*

Il problema principale dei criteri ACR/EULAR è l'impossibilità di avere una diagnosi precoce attraverso il loro utilizzo, essendo stati ideati per motivi prettamente di ricerca. Per questo motivo lo European Scleroderma Trials & Research Group (EUSTAR) ha proposto recentemente i "Very Early diagnosis of Systemic Sclerosis" (VEDOSS), un algoritmo diagnostico ideato allo scopo di facilitare una diagnosi più precoce possibile e un contestuale approccio terapeutico mirato ad impedire fibrosi cutanea e danno d'organo permanenti ⁽²⁸⁾ (Figura 3).

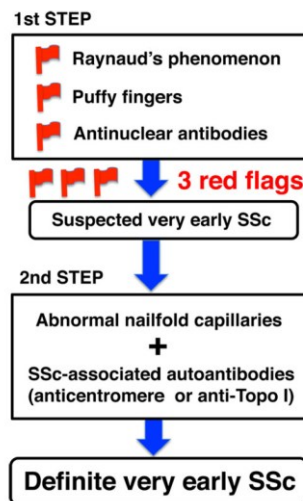


Figura 3: algoritmo VEDOSS. *Tratto da: Yanaba K. Strategy for treatment of fibrosis in systemic sclerosis: Present and future. J Dermatol. 2016 Jan;43(1):46-55.*

1.6 Autoanticorpi

Uno spettro di autoanticorpi sierici diretti contro molteplici antigeni intracellulari rappresenta l'elemento caratteristico della SSc. Gli anticorpi anti nucleo (ANA) si riscontrano nel 90-95% dei pazienti ⁽²⁹⁾. Inoltre, il 75% dei pazienti risulta positivo per auto anticorpi presenti nei criteri classificativi ACR/EULAR 2013:

- ACA (anti-centromero): il più frequente, solitamente associato a lcSSc, teleangectasie, calcinosi, PAH e assenza di ILD;
- Scl70 (anti-topoisomerasi 1: secondo più frequente, associato a dcSSc, ILD e un decorso della patologia più severo;
- Anti-RNA polimerasi III: principalmente associato a dcSSc, crisi renale sclerodermica (SRC), ectasia gastrica antrale vascolare (GAVE) e insorgenza sincrona di neoplasia ⁽³⁰⁾.

Con minore frequenza invece si ritrovano anti-Th/To, anti-fibrillarina (U3RNP) e anti-NOR90. Altri anticorpi sono meno specifici e si ritrovano in altre sindromi autoimmuni e sindromi da overlap con SSc, tra cui anticorpi anti-PM/Scl-100, anti-PM/Scl-75, anti-Ro52, anti-Ro60 o anti-Ku ⁽³¹⁾.

1.7 Caratteristiche cliniche

La SSc riconosce un ampio spettro di manifestazioni cliniche, coinvolgendo potenzialmente tutti gli organi.

1.7.1 Cute

Il coinvolgimento cutaneo è presente nella maggioranza dei pazienti affetti da SSc. L'estensione e la severità dell'ispessimento cutaneo è variabile, ma si esprime maggiormente a carico di dita, mani e viso. L'interessamento di quest'ultimo delinea la "facies sclerodermica" (Figura), che si caratterizza per un assottigliamento progressivo delle labbra (macrocheilia), una riduzione dell'apertura della rima orale (microstomia), scopertura degli incisivi superiori e naso affilato. Il processo di fibrosi cutanea segue una serie di step precisi: una fase edematosa (scleredema), con ispessimento cutaneo, prurito e aspetto "puffy" (puffy hands/fingers), seguiti da una seconda fase, detta sclerotica, conseguente alla riduzione dell'elasticità cutanea che porta ad assottigliamento e iperpigmentazione.

L'interessamento dei tendini flessori delle dita delle mani porta sclerodattilia (mano ad artiglio) (Figura), e l'ischemia distale porta alla comparsa di ulcere cutanee, presenti nel 50% dei pazienti affetti da SSc. Altre manifestazioni cutanee sono le calcinosi, dovute al deposito di fosfato o carbonato di calcio, le quali possono anch'esse condurre alla comparsa di ulcere.

La valutazione dell'impegno cutaneo può essere condotta attraverso il "modified Rodnan skin score", uno strumento clinico che attribuisce un punteggio a 17 distinte aree corporee a seconda del grado di fibrosi (da 0=normale a 3= severo) (Figura)⁽³²⁾. Raramente è richiesto l'utilizzo di metodiche più sensibili quali l'ecografia, il durometro o la biopsia.



Figura 4: Facies sclerodermica



Figura 5: Sclerodattilia e ulcere cutanee

Modified Rodnan skin score for systemic sclerosis

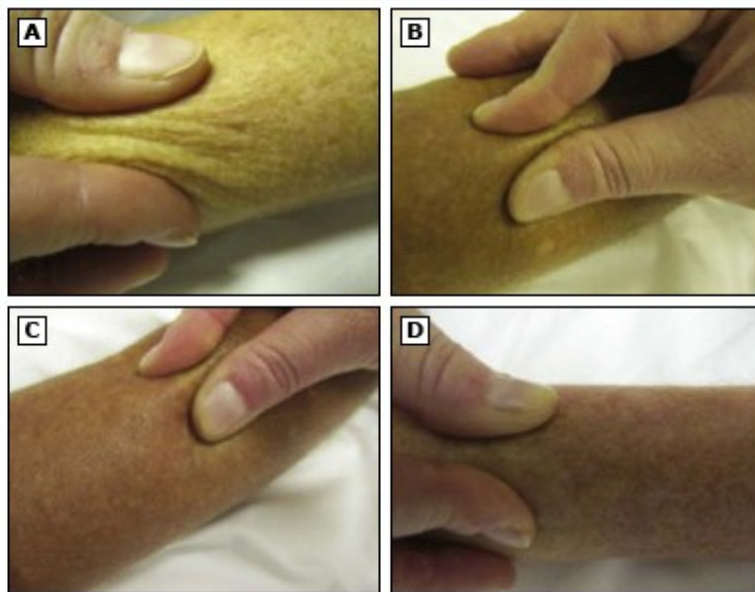


Figura 6: Rodnan skin score modificato. Metodo usato per un'analisi semiquantitativa dello spessore cutaneo nella sclerodermia, ottenuto tramite la palpazione di 17 differenti aree corporee (dita, mani, avambracci, braccia, viso, torace, addome, cosce, gambe e piedi) e stimando lo spessore di ogni specifico sito: 0 = normale (A); 1 = lieve (B); 2 = moderato (C); and 3 = severo (D). Lo score totale massimo è 51.

1.7.2 Apparato vascolare

La disfunzione endoteliale rappresenta una delle componenti principali legate alla patogenesi della SSc, manifestandosi tipicamente con il “fenomeno di Raynaud” (Figura 4). Questo è rappresentato da un’esacerbazione dei fisiologici meccanismi di risposta vascolare al freddo o ai fattori stressogeni/emozionali, determinando vasospasmo a carico dei piccoli vasi, a cui segue una sensazione di discomfort e una variazione del colore della pelle, solitamente delle dita delle mani (anche se può presentarsi anche a carico di orecchie, naso, capezzoli, ginocchia o dita dei piedi). Il colorito chiaro, manifestazione del vasospasmo, è seguito da una fase di vasoparalisi, cianotica, infine seguita da un colorito rosso dovuto all’iperemia reattiva. Il fenomeno colpisce l’80-90% dei pazienti con SSc, e può talora interessare anche il microcircolo di rene, polmone e cuore ⁽³³⁾.

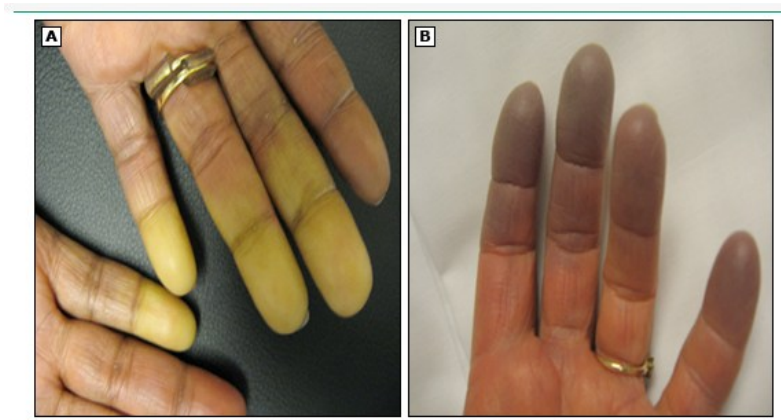


Figura 4 Fenomeno di Raynaud. Il pannello A mostra un pallore marcato delle dita delle mani a causa della vasocostrizione delle arteriole digitali. Il pannello B mostra invece cianosi dovuta alla vasocostrizione dei vasi termoregolatori della pelle.

1.7.3 Sistema muscoloscheletrico

Artralgie, mialgie e fatica muscolare rappresentano manifestazioni precoci. La flogosi dei tendini e delle capsule articolari determina dolore, rigidità articolare, fino a contratture e atrofia. Le sedi più colpite sono le dita delle mani, i polsi, i gomiti e le caviglie ⁽²⁾. Obiettivamente si rilevano tramite scrosci caratteristici, chiamati “friction rubs”, correlati ad un maggiore impegno degli organi interni e quindi ad una prognosi peggiore ⁽³⁴⁾. Tuttavia, queste manifestazioni non sono specifiche, essendo di facile riscontro anche in altre patologie reumatologiche, come l’artrite reumatoide, e le sindromi da overlap con SSc ⁽³⁵⁾.

1.7.4 Tratto gastrointestinale

Il coinvolgimento del tratto gastrointestinale è estremamente frequente nella SSc. Rappresenta la principale causa di morbilità e la terza causa di morte in questi pazienti. La sede coinvolta è variabile, rappresentata dall'esofago (90% dei casi), stomaco (più del 50%), ma anche piccolo intestino, colon e regione ano-rettale (50-70%). La patogenesi legata all'impegno del tratto gastrointestinale è principalmente dovuta alla disfunzione endoteliale dei vasa nervorum delle strutture che innervano il tratto stesso, conducendo a disfunzione neurogena. Questo porta ad atrofia muscolare, sostituzione fibrotica, e conseguente riduzione dell'efficacia degli interventi terapeutici ⁽³⁶⁾. La manifestazione obiettiva è l'ipomotilità, la dilatazione del lume, la rigidità e la sostanziale perdita di funzione, risultando in malattia da reflusso gastro-esofageo, gastroparesi, dispepsia, costipazione e diarrea. Nei casi più severi sono stati osservati malassorbimenti e subocclusioni intestinali ⁽³⁷⁾.

1.7.5 Rene

Dal 60 all'80% dei pazienti con SSc presenta danno renale. Tuttavia, la complicanza più temibile è rappresentata dalla crisi renale sclerodermica ⁽³⁸⁾, che si manifesta tramite un deterioramento rapido della funzionalità renale conseguente ad un'incessante attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in cui trova l'indicazione l'utilizzo degli ACE-inibitori, anche se non vi sono evidenze che un utilizzo preventivo di questa classe di farmaci sia indicato nei pazienti con SSc ⁽³⁹⁾. Questa complicanza risulta maggiormente correlata nella forma diffusa di malattia (dcSSc), in presenza di anticorpi anti-RNA polimerasi III e nei pazienti trattati con steroidi.

1.7.6 Coinvolgimento polmonare

L'impegno polmonare in corso di SSc rappresenta una delle cause principali di exitus ⁽⁴⁰⁾. Infatti, l'interstiziopatia polmonare (ILD) e l'ipertensione polmonare (PH) insieme, ne rappresentano il 60% dei casi. La fibrosi osservabile in caso di ILD è preferenzialmente submantellare, manifestandosi più frequentemente nella dcSSc, sebbene si osservi anche nella lcSSc.

In questi pazienti si osservano due pattern istologici tipici: la "*nonspecific interstitial pneumonia*" (NSIP) e la "*usual interstitial pneumonia*" (UIP) ⁽⁴¹⁾, che

corrispondono rispettivamente all'aspetto a vetro smeriglio (ground glass) e all'aspetto a nido d'ape (honeycombing) alla HRCT (high-resolution computed tomography) (Figura 5). A livello microscopico, si osserva un'alveolite eosinofila e/o neutrofila con una componente variabile di fibrosi del parenchima. È la distruzione di quest'ultimo, infine, che conduce all'aspetto caratteristico di pseudocisti e cicatrici visibili alla HRCT. Il pattern preponderante che si osserva nei pazienti con SSc è NSIP, anche se il pattern UIP può comunque essere osservato. L'imaging ha ovviamente delle ripercussioni misurabili dal punto di vista clinico. Le prove di funzionalità respiratoria mostrano una riduzione della capacità vitale forzata (FVC) e del volume espirato nel primo secondo (FEV₁), presenti nel 40-75% dei pazienti, che in un 15% dei casi mostrano una riduzione severa ⁽⁴²⁾. Anche i test di scambio respiratorio, tra cui il più utilizzato è il test della diffusibilità del monossido di carbonio (DLCO), risultano alterati nella maggior parte dei pazienti, e correlano con l'estensione del danno visibile alla HRCT ⁽⁴³⁾. Inoltre, il rischio di sviluppare neoplasie polmonari sembra essere aumentato nei pazienti con SSc se rapportato a individui con la stessa età e dello stesso sesso appartenenti alla popolazione generale ⁽⁴⁴⁾. Tra queste, un terzo delle neoplasie è rappresentato dal carcinoma broncoalveolare e dall'adenocarcinoma ^(43,45).

Oltre che all'ILD, il coinvolgimento polmonare si può esplicitare anche attraverso la presentazione di un'altra complicanza temibile, l'ipertensione polmonare (PH). Quest'ultima è il risultato dell'attività proliferativa a carico del tessuto connettivo, determinando un aumento dello spessore della parete dei vasi polmonari e un conseguente restringimento del lume e una frequente formazione di microtrombi ⁽⁴³⁾. Con il progredire di questo processo si osserva un'alterazione a carico del rapporto ventilazione/perfusione alveolare che si manifesta con una riduzione del DLCO e inoltre, l'aumento delle resistenze dovute all'ipertrofia vasale determina un sovraccarico cronico del ventricolo destro, che può a sua volta evolvere verso la condizione di cuore polmonare.

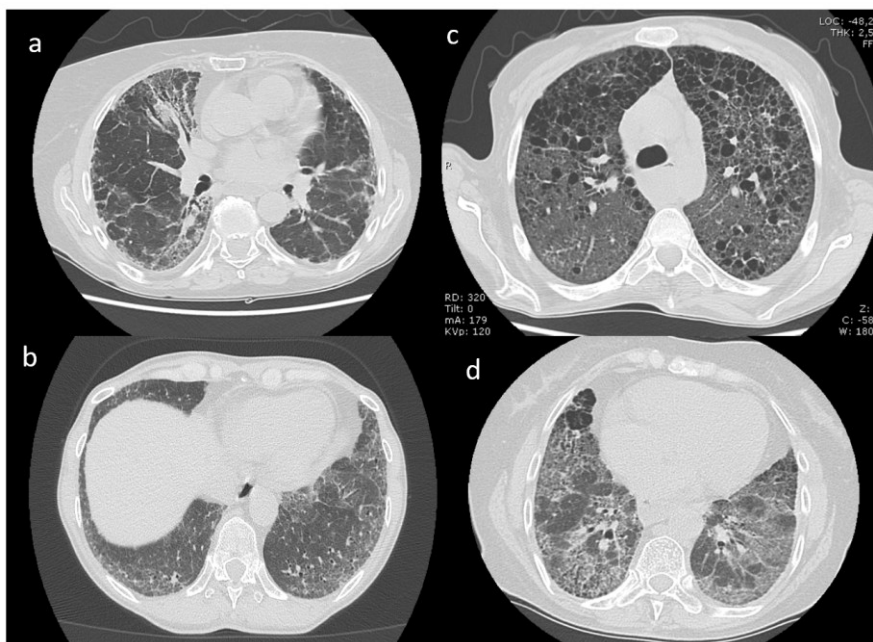


Figura 5: Pattern NSIP (a e b) e pattern UIP (c e d) alla HRCT

1.7.7 Coinvolgimento cardiaco

L'impegno cardiaco di malattia si osserva nel 15-20% dei casi, anche se si stima che si sviluppi nella quasi totalità dei pazienti ⁽⁴⁶⁾. È associato ad una prognosi sfavorevole, con una mortalità a 2 e 5 anni rispettivamente del 60 e del 75% ⁽⁴⁷⁾. Una severità maggiore negli uomini rispetto alle donne è stata osservata. Le manifestazioni cliniche sono variegata, e vanno da problematiche di natura emodinamica, a quelle di tipo elettrico, fino ad arrivare a complicanze vascolari ⁽⁴⁷⁾. La microangiopatia e la reazione autoimmune conducono ad un danno ischemico e ad una progressiva deposizione di tessuto fibroso a carico del tessuto di conduzione, muscolare e pericardico, risultando in un deficit di funzione contrattile e di una maggiore rigidità di parete. Quest'ultima impatta primariamente la funzionalità diastolica, il cui deficit caratterizza i pazienti con SSc ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ (Figura 6). Il danno a carico del tessuto di conduzione è misurabile attraverso l'elettrocardiogramma e l'ECG dinamico secondo Holter, che spesso mostra una riduzione della normale variabilità circadiana della frequenza cardiaca, oltre che alla comparsa di una serie di aritmie, fino a casi registrati di morte cardiaca improvvisa ⁽⁵¹⁾ (Tabella 1). Il danno ischemico avviene per deposito di materiale fibrotico, in assenza di coronaropatia evidente o necrosi parietale ⁽⁵²⁾.

Per questi motivi, i pazienti con SSc sono considerati ad alto rischio cardiovascolare, richiedendo un approccio multidisciplinare nella strategia diagnostico-terapeutica ad essi dedicata ⁽⁵³⁾.



Figura 6: Pericardio di un paziente sclerodermico dopo sternotomia mediana

Tabella 1: Coinvolgimenti cardiaci in corso di sclerosi sistemica

Cardiac involvement	Pathophysiology	Frequency	Clinical manifestations	Diagnostic tools	Treatment
Arrhythmias	Re-entry mechanism or inflammation	Uncertain	Palpitation, syncope	ECG, especially Holter with symptom diary, stress test	Treat only if haemodynamically significant
Conduction defects	Local fibrosis	10% on ECG	Syncope	ECG	May require pacemaker
Pericardial disease	Inflammation or effusion	10% clinically, 30% at autopsy	Chest pain, dyspnoea	ECG, echocardiogram	NSAID, corticosteroids, drainage, fenestration
Myocardial involvement	Myocarditis	Rare	Congestive cardiac failure, arrhythmias	ECG, echocardiogram, MUGA, gated cardiac MRI.	Management of heart failure, immunosuppression/ corticosteroids if myocarditis
	Myocardial fibrosis	30-50% dcSSc			Unknown

2. IPERTENSIONE POLMONARE

2.1 Definizione di ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare è una complicanza ben conosciuta della SSc e di altre patologie del tessuto connettivo. La diagnosi è basata sulla valutazione emodinamica eseguita tramite cateterismo cardiaco del cuore destro (RHC). Nello specifico, secondo le linee guida 2022 della European Society of Cardiology and the European Respiratory Society (ESC/ERS), l'ipertensione polmonare è definita come una pressione arteriosa polmonare media (mPAP) superiore o uguale a 20 mmHg a riposo ⁽⁵⁴⁾.

La riduzione di questa soglia, da 25 mmHg, come stabilito dalle precedenti linee guida del 2015, a 20 mmHg, rappresenta una delle modifiche più sostanziali nell'assessment dei pazienti, ed è supportata da studi di popolazione su soggetti sani ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ e da studi che indagano il significato prognostico dell'aumento della PAP ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Inoltre, l'ipertensione polmonare da esercizio è stata reintrodotta nelle più recenti linee guida, definita come una variazione maggiore di 3 mmHg/L/min del rapporto mPAP/gittata cardiaca (CO) tra riposo ed esercizio ⁽⁵⁴⁾.

La valutazione complessiva dei pazienti con sospetta ipertensione polmonare si avvale anche della misurazione delle resistenze vascolari polmonari (PVR) e della pressione arteriosa polmonare di incuneamento (PAWP). Questi parametri permettono di distinguere tra PH pre e post capillare, e di discriminare la PH dovuta a cause vascolari polmonari da quella conseguente a patologie del cuore sinistro o altre cause.

Anche la soglia delle PVR è stata ridotta, passando da 3 a 2 unità Wood (WU) ^(56,58-60). Una PAWP nella norma è stata invece confermata essere minore o uguale a 15 mmHg.

2.2.1 Classificazione della PH

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU
lpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise >3 mmHg/L/min

© ESC/ERS 2022

Figura 7: Classificazione emodinamica della PH. Tratto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

Secondo i parametri emodinamici descritti nel paragrafo precedente, la PH può essere distinta in (Figura 7):

- PH precapillare: definita da mPAP ≥20 mmHg, PVR > 2WU and PAWP ≤15 mmHg;
- PH post-capillare isolata: definite da mPAP ≥20 mmHg, PAWP ≥15 mmHg and PVR ≤2WU;
- PH pre e post- capillare combinate: PH post-capillare con una significativa componente precapillare (PWR>2WU);
- PH non classificata: mPAP ≥20 mmHg con normali PVR (≤2 WU) e PAWP (≤15 mmHg).

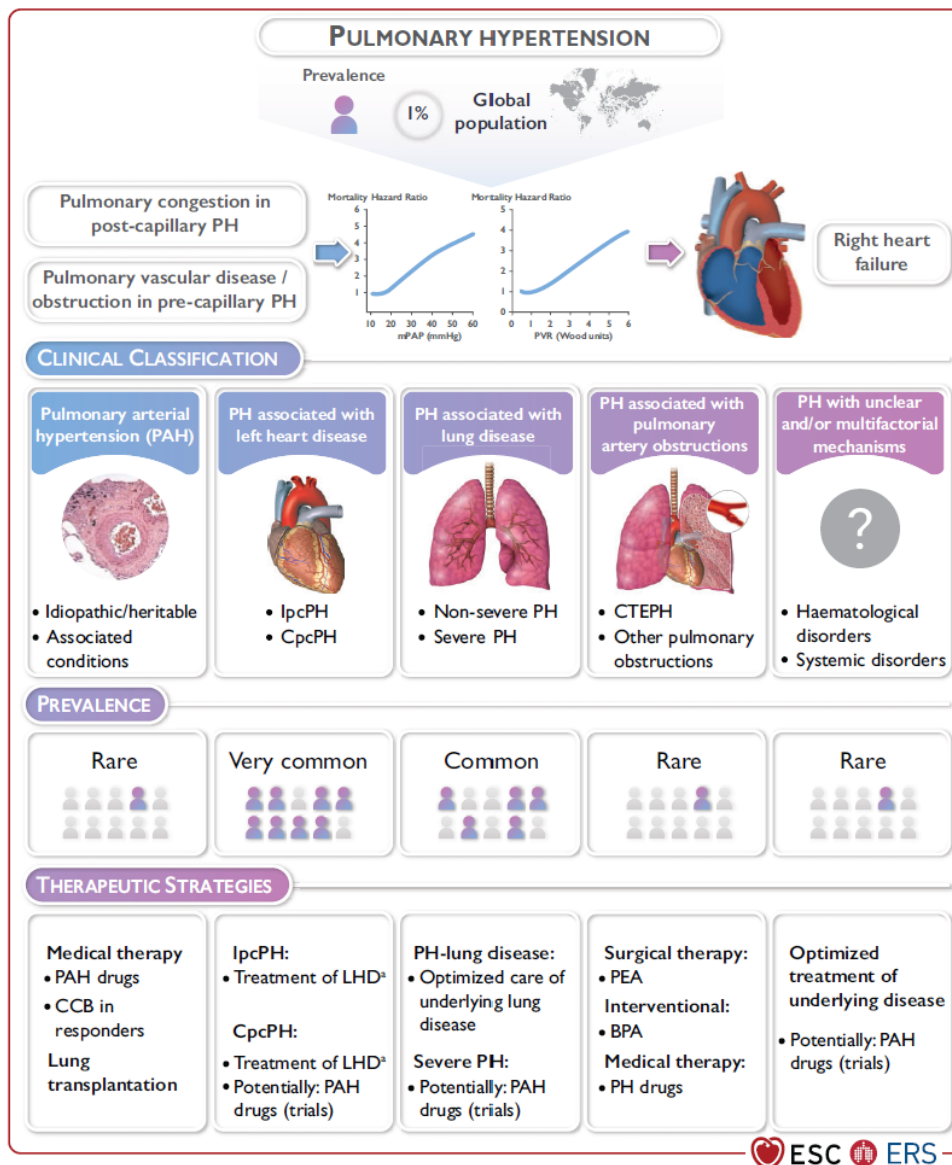


Figura 8: Classificazione clinica della PH. Tratto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

Un'altra classificazione proposta dalle linee guida ESC/ERS si basa sulle condizioni cliniche associate, il meccanismo patogenetico, la presentazione clinica, le caratteristiche emodinamiche e la strategia terapeutica (Figura 8). In particolare, si riconoscono cinque gruppi:

- Gruppo 1, ipertensione arteriosa polmonare (PAH): ipertensione polmonare precapillare in assenza di altre cause di ipertensione polmonare precapillare, come l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) e l'ipertensione polmonare associata a malattie polmonari. Include la PAH idiopatica, la PAH ereditaria (causata principalmente da mutazione del gene BMPR2), la PAH associata a connettivopatie, principalmente alla sclerosi sistemica (SSc), l'ipertensione polmonare associata a farmaci e tossine, secondaria a infezione da HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite e schistosomiasi. Nelle linee guida ESC/ERS 2022, la malattia veno-occlusiva polmonare/l'emangiomasiosi capillare polmonare (PVOD/PCH) è stata anch'essa inclusa nel primo gruppo. La PAH è una condizione rara con un'incidenza e una prevalenza rispettivamente di circa 6 a 48-55 casi per milione di adulti ⁽⁶¹⁾, ed è più comune nei giovani e nelle donne.

Rappresenta l'unico gruppo che può essere trattato con farmaci specifici per l'ipertensione polmonare;

- Gruppo 2, ipertensione polmonare associata a malattia del cuore sinistro (LHD): la forma più comune di ipertensione polmonare, che colpisce soprattutto pazienti anziani, è caratterizzata da ipertensione polmonare post-capillare, sia isolata che combinata. È principalmente secondaria a malattie valvolari del cuore sinistro o a scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF). Secondo le linee guida ESC/ERS 2022, i farmaci approvati per la PAH non sono raccomandati nella PH-LHD;
- Gruppo 3, ipertensione polmonare associata a malattie polmonari e/o ipossia: ipertensione polmonare precapillare riscontrata in pazienti con malattie interstiziali polmonari (ILD) avanzate e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o ipossia (es. da alta quota). Allo stesso modo del gruppo 2, i farmaci approvati per la PAH generalmente non sono raccomandati nel gruppo 3, ad eccezione del Treprostinil inalatorio, il cui uso può essere considerato (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B). Tuttavia, in caso di PH con grave aumento delle resistenze

vascolari polmonari ($PVR \geq 5$ WU), può essere considerato anche l'uso di inibitori della PDE5;

- Gruppo 4, ipertensione polmonare associata a ostruzione cronica delle arterie polmonari: ipertensione polmonare cronica principalmente secondaria a tromboembolismo polmonare (CTEPH). In questi pazienti l'approccio terapeutico è principalmente chirurgico, tuttavia farmaci specifici per la PAH possono essere utilizzati nei casi di CTEPH cronica non operabile;
- Gruppo 5, con meccanismi poco chiari e/o multifattoriali: forma rara di ipertensione polmonare osservata principalmente in disturbi ematologici, metabolici e sistemici.

2.1.2 Presentazione clinica

I sintomi correlati alla PH sono principalmente conseguenti alla disfunzione ventricolare destra, la quale sopraggiunge in uno stadio avanzato della malattia. Per questo motivo, i pazienti possono rimanere asintomatici per lungo tempo e giungere all'attenzione clinica solo tardivamente. La sintomatologia maggiormente riportata comprende:

- Dispnea e astenia: rappresentano il sintomo più comune, sopraggiungono inizialmente sotto sforzo, dovuti all'incapacità di adeguare la gittata cardiaca per far fronte alle richieste. Talvolta la dispnea viene descritta come bendopnea;
- Tosse, emottisi, raucedine: la dilatazione del tronco della polmonare può causare ostruzione ab estrinseco sui bronchi e sul nervo laringeo ricorrente, con conseguente paralisi unilaterale delle corde vocali, configurando un quadro noto come sindrome di Ortner ⁽⁵⁴⁾;
- Sintomi derivanti da disfunzione ventricolare destra:
 - Angina: determinata dall'aumento di tensione di parete del ventricolo destro e conseguente richiesta d'ossigeno. In casi severi può concorrere anche la compressione del ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra da parte del tronco polmonare dilatato;

- Sincope: a causa dell'inefficienza di adeguare la gittata cardiaca alle esigenze o a bradicardia riflessa;
- Edema periferico e congestione epatica: diminuita vis a tergo ventricolare destra;
- Aritmie: dovute allo stiramento delle fibrocellule miocardiche, in particolare negli atri, che possono fungere da trigger per flutter o fibrillazione atriale.

2.1.3 Diagnosi

Il primo step nell'approccio ai pazienti è quello di avere il sospetto precoce di PH. L'iter dovrebbe prevedere un indirizzamento verso un centro di riferimento per PH e l'esecuzione di un cateterismo cardiaco del cuore destro (RHC), che ad oggi rappresenta l'unico esame diagnostico secondo le linee guida in grado di consentire una conferma diagnostica ed una corretta classificazione.

Come già dichiarato in precedenza, i sintomi clinici sono solo di tardiva insorgenza, motivo per cui è necessario un algoritmo di screening da mettere in atto nel caso di pazienti ad alto rischio di sviluppare PH. Le linee guida predispongono infatti una serie di indagini al fine di ottenere indicatori indiretti di PH, in modo tale da rendere più precoce la diagnosi e al contempo di ridurre il ricorso al RHC che è, seppur minimamente, invasiva. Tali indagini sono descritte di seguito.

2.1.3.1 Elettrocardiogramma

L'ECG è un esame con scarsa sensibilità ma alta specificità nel determinare quali siano i pazienti ad alto rischio di sviluppare PH. Inoltre, si tratta di un esame non invasivo, riproducibile e a basso costo, per questo dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti con sospetto di PH. Le alterazioni ECG più specifiche sono rappresentate dalla P polmonare (onda P $>$ 0.5 mV nella derivazione DII), deviazione assiale destra, ipertrofia ventricolare destra (R/S $>$ 1 con R $>$ 0.5 mV in V1; R in V1+S in V5 $>$ 1 mV), blocco di branca destra (qR o pattern RsR' in V1) e pattern da strain del ventricolo destro (depressione ST/inversione onda T nelle precordiali destre e derivazioni inferiori) ⁽⁶²⁾. Un tracciato normale non esclude la diagnosi di PH. Tuttavia, un ECG normale combinato a livelli normali di biomarkers (BNP/NT-proBNP) è associato ad una bassa probabilità di PH ⁽⁶³⁾.

2.3.1.2 Prove di funzionalità respiratoria

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) rappresentano uno strumento utile ed affidabile al fine di stabilire quali siano i pazienti ad alto rischio di sviluppare PH e al contempo di caratterizzarne le cause. Nella maggioranza dei casi, nei pazienti con PAH, e in particolar modo in coloro che sono affetti da SSc, il pattern tipico che si osserva è caratterizzato da una diminuzione della diffusibilità del monossido di carbonio (DLCO), in presenza di un normale esame spirometrico e un aumentato rapporto FVC/DLCO, recentemente incluso nell'algoritmo DETECT per la diagnosi di PAH nei pazienti con SSc ⁽⁶⁴⁾. La presenza di pattern ostruttivo o restrittivo è da associarsi rispettivamente a BPCO e ILD. Tuttavia, le PFR possono essere totalmente nella norma negli stadi iniziali di malattia. Oltre a questo, le PFR conferiscono un valore prognostico nella valutazione di questi pazienti, dato che una riduzione della performance del DLCO e del test del cammino dei sei minuti (6MWT) è stato correlato ad una prognosi peggiore nelle forme severe di PH ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

2.3.1.3 Test da sforzo cardio-polmonare

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) è uno strumento utile per valutare i meccanismi fisiopatologici che conducono ad una scarsa tolleranza all'esercizio. I pazienti con PAH mostrano un pattern tipico, con una bassa pressione parziale di anidride carbonica al termine dell'espiazione (PETCO₂), un elevato equivalente ventilatorio per l'anidride carbonica (VE/VCO₂), una bassa pulsazione di ossigeno (VO₂/FC), e un basso consumo massimo di ossigeno (VO₂). Nelle popolazioni a rischio di PAH, come quelle con sclerosi sistemica (SSc), un VO₂ di picco normale sembra escludere la diagnosi di PAH ⁽⁶⁸⁾.

2.3.1.4 Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) è un esame essenziale nel percorso diagnostico della dispnea inspiegata e dovrebbe sempre essere eseguita nel sospetto di PH.

I segni che alla TC suggeriscono la presenza di PH includono: un diametro aumentato dell'arteria polmonare (PA), un rapporto PA/aorta >0,9 e camere cardiache destre dilatate. Una combinazione di tre parametri (diametro della PA \geq 30 mm, spessore della parete del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) \geq 6

mm e deviazione settale $\geq 140^\circ$, oppure rapporto ventricolo destro: sinistro (RV:LV) ≥ 1) è altamente predittiva di PH ⁽⁶⁹⁾.

La TC toracica senza mezzo di contrasto può mostrare la presenza di una ILD o segni di BPCO ed enfisema, mentre la presenza di opacità “a vetro smerigliato” centrolobulari, linee settali e linfadenopatia può indicare la presenza di PVOD/PCH. L’uso dell’angio-TC polmonare (CTPA) è cruciale per rilevare segni diretti o indiretti di CTEPH.

2.3.1.5 Ecocardiografia

L’ecocardiografia rappresenta uno strumento fondamentale nell’algoritmo diagnostico, nella stratificazione prognostica e nelle decisioni terapeutiche della PH. Nonostante sia una tecnica operatore dipendente, può fornire informazioni complete sulla morfologia del cuore destro e sinistro, sulla funzione del ventricolo destro (RV) e del ventricolo sinistro (LV), sulle anomalie valvolari, e fornisce stime dei parametri emodinamici.

Tuttavia, data la natura eterogenea della PH e la geometria particolare del ventricolo destro, non esiste ad oggi un singolo parametro ecocardiografico che possa confermare con certezza la presenza di PH. Pertanto, secondo le linee guida ESC/ERS del 2022, vengono proposti diversi parametri ecocardiografici allo scopo di indagare il sospetto di PH ⁽⁵⁴⁾ (Figura 9).

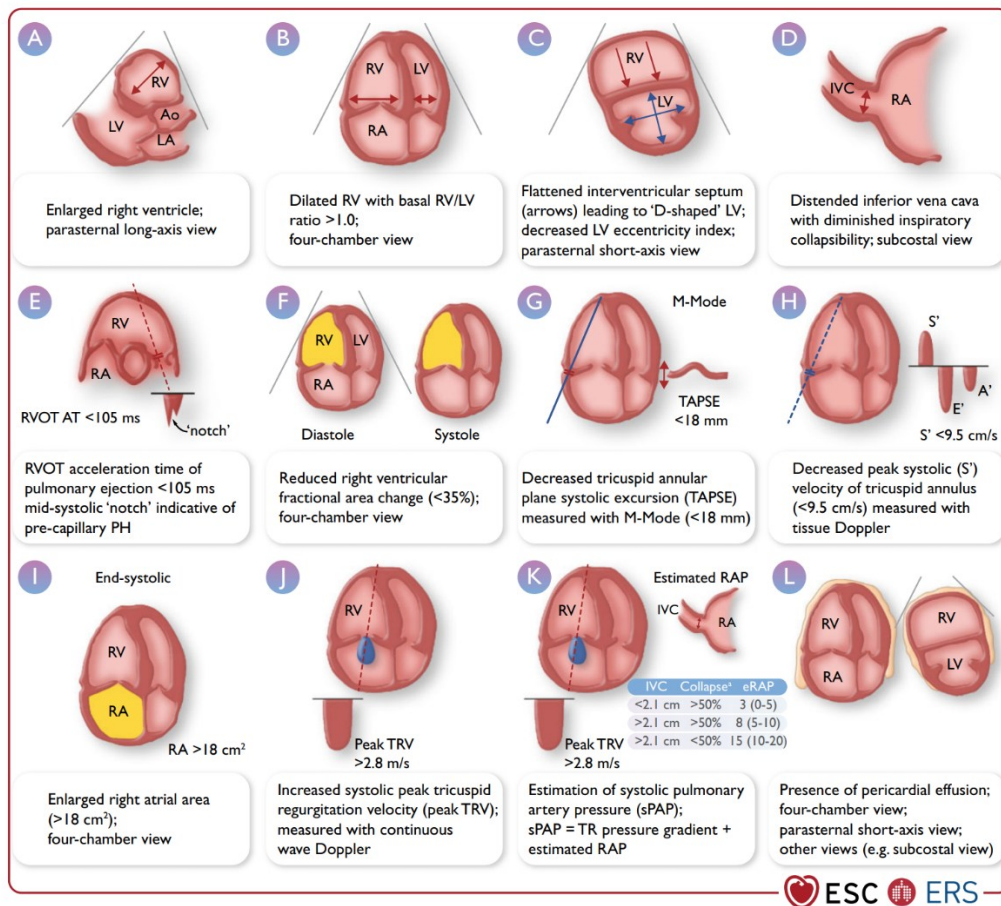


Figura 9: Parametri ecocardiografici per la valutazione dei pazienti con PH. *Tratto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.*

Tra i segni ecocardiografici di PH si possono distinguere quelli che stimano la pressione polmonare da quelli che indicano un sovraccarico e/o una disfunzione del ventricolo destro. Le stime della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) si basano sulla velocità di rigurgito tricuspidalico (TVR) di picco e sul gradiente pressorio derivato dal TVR⁽⁷⁰⁾. Le linee guida ESC/ERS conferiscono alle TVR un ruolo centrale, con una TVR di picco >2,8 m/s considerata indicativa di PH e una TVR di picco >3,5 m/s associata ad un'alta probabilità di PH⁽⁵⁴⁾. Tuttavia, una TVR elevata da sola non può essere considerata un parametro affidabile al fine di confermare la presenza di PH se isolatamente alterato⁽⁷¹⁾.

Le misurazioni ecocardiografiche della funzione del ventricolo destro includono l'escursione sistolica dell'anello tricuspidalico (TAPSE), la variazione sistodiastolica dell'area del RV (RV-FAC), lo strain della parete libera del RV e la velocità dell'anello tricuspidalico (onda S'), derivata dal tissue Doppler imaging (TDI)⁽⁷²⁾. Anche la presenza di un "notching" mesosistolico, un pattern specifico

che valuta il tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT), è stato proposto come segno indicativo di PH pre-capillare (73).

Infine, il rapporto TAPSE/PAPs, che rappresenta una valutazione non invasiva dell'accoppiamento tra RV e arteria polmonare (PA), è stato introdotto per la prima volta nelle linee guida ESC/ERS come nuovo parametro ecocardiografico suggestivo di PH (Figura 10) (74).

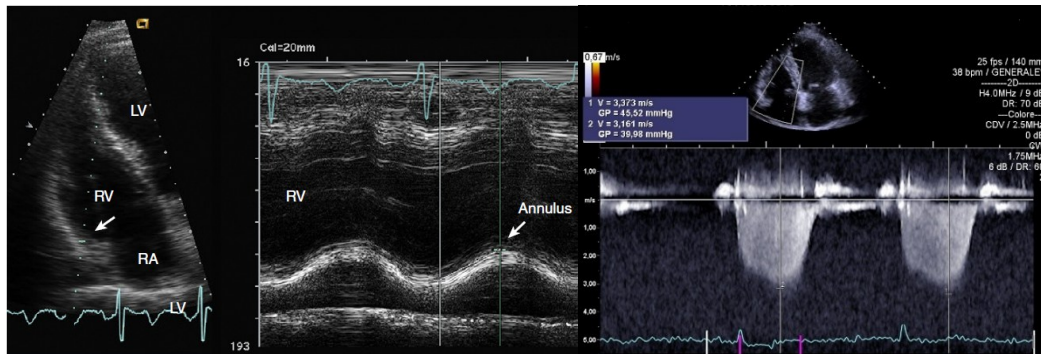


Figura 10: Immagini ecocardiografiche di TAPSE e PAPs

Come riportato in precedenza, nessun parametro ecocardiografico preso singolarmente può definire la presenza di PH. Nonostante ciò, le linee guida ESC/ERS hanno proposto un algoritmo che combina le TVR ad altri segni indiretti di ipertensione polmonare, al fine di stabilire quale fosse la probabilità pre-test di PH, classificata come bassa, intermedia o alta (Figura 11). Inoltre, quando associata al corretto contesto clinico, la probabilità stabilita può essere utilizzata al fine di prendere decisioni fondamentali in merito all'esecuzione di test più invasivi, quali il cateterismo cardiaco del cuore destro.

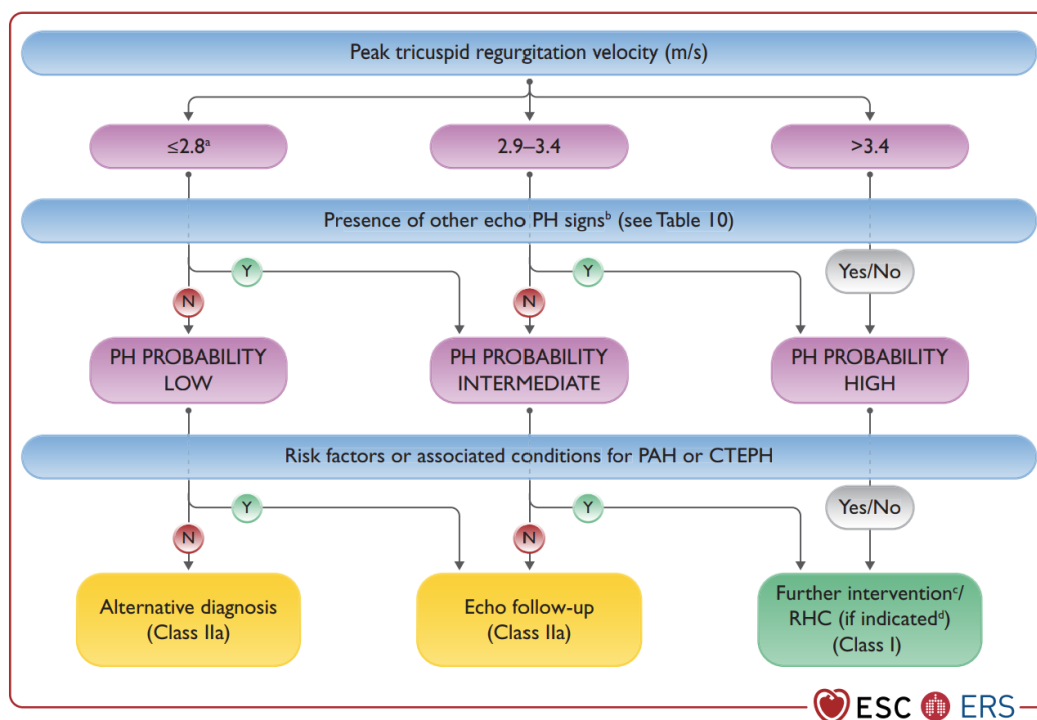


Figura 11: Probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare. *Tratto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.*

2.3.1.6 Biomarkers

Numerosi biomarkers sono stati proposti per identificare i pazienti a rischio di sviluppare PH⁽⁷⁵⁾. BNP e NT-proBNP sono quelli con la più alta sensibilità per PAH e gli unici suggeriti dalle linee guida ESC/ERS per la valutazione dei pazienti con SSc e sospetta PAH^(54,76). Anche i livelli di acido urico si sono dimostrati utili nel management dei pazienti con PH, dimostrandosi più elevati in coloro che presentavano questa condizione e correlando positivamente con i tassi di mortalità⁽⁷⁷⁾. Entrambi sono inclusi nell’algoritmo di screening DETECT nei pazienti con SSc⁽⁶⁴⁾.

2.3.1.7 Cateterismo cardiaco del cuore destro

Il cateterismo cardiaco del cuore destro (RHC) è tutt’oggi il gold standard per la diagnosi e la classificazione dei pazienti con PH, in quanto rappresenta l’unico esame che permette di misurare accuratamente PAPm, PAWP e di calcolare le PVR ($PVR=(mPAP-PAWP/CO)$). Permette inoltre di ottenere numerosi altri parametri riguardanti la funzione cardiaca, nello specifico la gittata cardiaca (CO), l’indice

cardiaco (CI), la gittata sistolica (SV), la compliance arteriosa polmonare (PAC) e la pressione dell'atrio destro (RAP). Oltre a questo, permette di eseguire il test di vasoreattività polmonare, allo scopo di individuare quei pazienti che di più beneficerebbero di un trattamento di calcio-antagonisti ad alte dosi (CCBs). Ancora, RHC rappresenta il gold standard per stabilire l'emodinamica durante sforzo e per diagnosticare la PH indotta da esercizio.

Quando eseguito in centri di riferimento, i tassi di eventi avversi gravi e la mortalità procedurale sono bassi, attestandosi rispettivamente a 1.1% e 0.055% (78).

Durante l'esame, un test del riempimento volemico potrebbe essere eseguito al fine di rivelare l'eventuale presenza di PH post-capillare associata a disfunzione diastolica del ventricolo sinistro in pazienti con PAWP ≤ 15 mmHg. Questo viene effettuato tramite una rapida infusione (in 5-10 min) di circa 500 mL (7-10 mL/kg) di soluzione salina al fine di indurre un aumento significativo della PAWP, che qualora superasse i 18 mmHg sarebbe fortemente indicativa di HFpEF (79).

2.1.4 Valutazione prognostica e del rischio

Le linee guida ESC/ERS consigliano un modello di stratificazione del rischio basato su tre livelli al momento della diagnosi al fine di classificare i pazienti come a basso, intermedio o alto rischio di mortalità, rispettivamente attestabile a $<5\%$, $5-20\%$ e $>20\%$ ad un anno dalla diagnosi. Il modello è multiparametrico, e considera un insieme di parametri clinici, sierologici, strumentali ed emodinamici (Figura 12).

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
Clinical observations and modifiable variables			
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^a	Repeated syncope ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarkers: BNP or NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echocardiography	RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cMRI ^e	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF <37% SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

© ESC/ERS 2022

Figura 12 Modello tripartito di gestione del rischio nei pazienti con PH. Tratto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

Recentemente è stato introdotto un modello di rischio quadripartito da mettere in atto durante il follow-up, allo scopo di migliorare la sensibilità nel discriminare le variazioni di classe di rischio dal momento della diagnosi e durante il follow-up stesso, in particolare per il gruppo di rischio intermedio, la fine di migliorare il processo terapeutico decisionale (Figura 13).

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate–low risk	Intermediate–high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II ^a	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NT-proBNP, ^a ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

© ESC/ERS 2022

Figura 13 Modello quadripartito di gestione del rischio. Tratto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

2.1.5 Terapia

Il management terapeutico è basato su un insieme di terapia farmacologica e di strategie di supporto, mandatorie vista la scarsa prognosi della PH e l'alta eterogeneità clinica ed evolutiva della patologia.

Numerosi studi hanno dimostrato l'impatto positivo dell'esercizio fisico, i cui benefici sono misurati tramite 6MWT. Tuttavia, dovrebbe essere evitata la sosta ad elevata quota sul livello del mare, la quale è collegata a ipossiemia arteriosa con conseguente vasocostrizione del circolo polmonare e aumento ulteriore del post-carico del ventricolo destro ⁽⁵⁴⁾.

Quando la funzione di quest'ultimo non è più tale da far fronte alle richieste dell'organismo, vi è la comparsa di ritenzione idrica sistemica, ridotta portata ematica renale, aumentata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Per far fronte a questa condizione, l'uso di diuretici è consigliato, correggendo la posologia sulla base della risposta clinica, della funzionalità renale e degli elettroliti urinari e sierici ⁽⁸⁰⁾.

Nonostante studi condotti su sezioni istologiche di pazienti con PH abbiano dimostrato la presenza di trombosi nei vasi polmonari, l'utilizzo di anticoagulanti rimane un'indicazione incerta ⁽⁸¹⁾. Le linee guida ESC/ERS del 2022 non forniscono dati né a favore né a sfavore dell'utilizzo di questi farmaci, rimandando alla responsabilità e al parere medico la decisione ultima, anche in relazione al bilancio tra rischio trombotico e di sanguinamento ⁽⁵⁴⁾. Ad oggi, l'indicazione all'utilizzo di anticoagulanti è limitata ai pazienti con positività ai LAC/sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi o in coloro che hanno subito il posizionamento di un catetere venoso centrale.

Anche il supporto di O₂ rimane controverso. Le attuali linee guida ne giustificano l'impiego in caso di PaO₂<60 mmHg o SpO₂<92% in almeno due occasioni e qualora vi sia evidenza di un miglioramento dei sintomi e una saturazione correggibile con l'esercizio ⁽⁵⁴⁾.

La correzione di un'eventuale anemia, in caso di insufficienti scorte di ferro, ha dimostrato di migliorare la qualità di vita e la tolleranza allo sforzo nei pazienti con PH.

Non vi sono in letteratura ulteriori dati a supporto dell'utilizzo di altri farmaci, quali inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACEi), bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs), inibitori del recettore dell'angiotensina combinati ad inibitori della neprilisina (ARNIs), inibitori del cotrasporto SGLUT2 (SGLUT-2is) o ivabradina.

Al contrario, ha mostrato notevoli benefici la terapia target, basata sui bersagli molecolari implicati nel meccanismo patogenetico sottostante la PH (Figura 14):

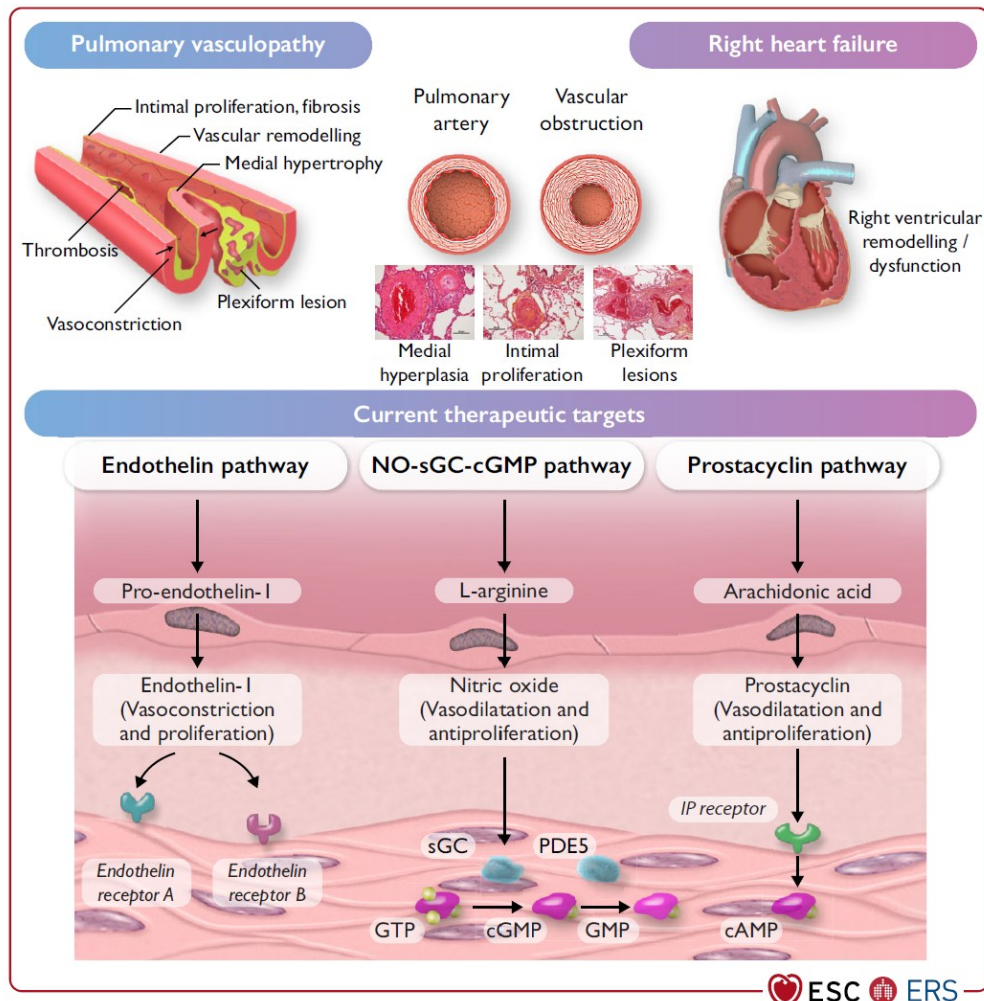


Figura 14 Bersagli molecolari della terapia per PAH. Tratto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

- Calcio-antagonisti (CCBs): rappresentano la prima linea terapeutica nei pazienti con PAH con test di vasoreattività positivo. Quelli principalmente utilizzati sono nifedipina, diltiazem, e amlodipina. La dose richiesta è relativamente elevata, quindi la posologia ideale deve essere raggiunta gradualmente, al fine di evitare la comparsa degli eventi avversi più comuni (ipotensione, edemi periferici e cefalea)
- Antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA): la loro azione si esplica mediante l'inibizione selettiva del recettore dell'endotelina 1 o inibizione non selettiva dei recettori A e B, che rappresenta il fattore bioumorale

responsabile della vasocostrizione arteriolare e della proliferazione delle cellule muscolari lisce ⁽⁸²⁾. I due principi attivi ad oggi disponibili sono Bosentan (con dose a target di 125 mg per due somministrazioni giornaliere) e Macitentan (dose a target di 10 mg). Sono stati osservati rialzi dose dipendente delle transaminasi nel 10% dei pazienti trattati con Bosentan, reversibili dopo riduzione o sospensione della dose. Per questi motivi, un controllo mensile degli enzimi epatici è suggerito. Al contrario, Macitentan, al contrario, non ha esperito effetti analoghi.

- Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i) e stimolatori della guanilato ciclasi (sGC): queste molecole agiscono sul meccanismo che coinvolge l'ossido nitrico (NO) e la via molecolare che porta alla sua produzione, quella del cGMP. La loro azione finale si esplica sui vasi polmonari, determinando un'azione vasodilatatrice e antiproliferativa ^(83,84). Gli effetti collaterali sono di scarso riscontro e di lieve entità, e consistono in cefalea, flushing ed epistassi. Tuttavia, la co-somministrazione di entrambe queste due classi di farmaci è controindicata, dato l'elevato rischio di ipotensione sistemica ⁽⁵⁴⁾.

L'unico tra questi farmaci approvati per l'impiego nella PAH appartiene alla classe dei sGC, il Riociguat, al dosaggio target di 2.5 mg in triplice somministrazione giornaliera ⁽⁸⁵⁾.

- Analoghi delle prostacicline e agonisti del recettore delle prostacicline: gli appartenenti a questa classe hanno molteplici effetti fisiopatologici rilevanti nel contrastare i meccanismi patogenetici sottostanti alla PH. Tra questi, tra i principali si annoverano la vasodilatazione, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica, l'effetto citoprotettivo e antiproliferativo sull'endotelio. Gli effetti collaterali sono analoghi a quelli della classe precedente, con l'aggiunta di diarrea, nausea e dolore al giugulo.

Tra gli analoghi delle prostacicline, quello che i trial clinici hanno dimostrato essere più efficace è Epoprostenolo, una molecola a brevissima emivita (3-5 min), che necessita per questi motivi somministrazione continua endovenosa. È ad oggi indicato come trattamento per la PAH idiopatica e quella associata a SSc ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Un'altra molecola utile, in quanto

a somministrazione inalatoria, è Treprostinil, sebbene non sia approvato per l'utilizzo in Europa ⁽⁵⁴⁾. Tra gli inibitori del recettore delle prostaciline si ritrova Selexipag, una molecola a somministrazione orale approvata per l'utilizzo nella PAH dopo trial clinici randomizzati controllati che ne hanno dimostrato l'efficacia sia in somministrazione singola che in combinazione a ERA o PDE5i ^(89,90).

2.2 Ipertensione polmonare in corso di sclerosi sistemica

L'ipertensione polmonare (PH) costituisce una delle principali complicanze nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc), sia in termini di impatto sulla qualità della vita che di mortalità. Gli studi mostrano chiaramente che i pazienti con SSc e PAH presentano un rischio di morte più elevato rispetto a chi sviluppa la PAH per cause differenti ⁽⁹¹⁾.

Anche se tutte le categorie di PH possono presentarsi nella SSc, le forme più comuni sono la PAH del gruppo 1 e la PH del gruppo 3, in presenza di una malattia interstiziale polmonare (ILD). Le forme del gruppo 2 sono meno frequenti. Tuttavia, il quadro clinico spesso complesso e multifattoriale della PH nella SSc rende difficile una classificazione netta e precisa ⁽⁹²⁾.

Le stime attuali indicano una prevalenza di PAH tra il 10% e il 19% nei pazienti affetti da SSc. Inoltre, nei registri internazionali, la forma di PAH associata a SSc rappresenta circa il 15-30% di tutti i casi di PAH. Si tratta, come già ampiamente enunciato, di una condizione particolarmente grave, che figura tra le principali cause di morte nella SSc: la sopravvivenza a due anni varia, infatti, tra il 64% e l'89%. La prognosi peggiora ulteriormente quando la PH si associa alla presenza di ILD ⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

Diversi elementi clinici sono stati associati al rischio di sviluppare PAH nella SSc: età più avanzata, durata più lunga della malattia, ulcere digitali, presenza di teleangectasie, valori bassi di DLCO e rapporto FVC/DLCO aumentato. Anche livelli elevati di acido urico e NT-proBNP nel sangue, così come la positività agli autoanticorpi ACA e anti-fibrillarina (U3-RNP), sono stati identificati come fattori predisponenti.

Ulteriori indicazioni provengono dallo studio della microcircolazione periferica, in particolare tramite videocapillaroscopia: alterazioni quali la riduzione della densità

capillare, anomalie morfologiche e la transizione verso pattern avanzati e severi sembrano essere indicatori precoci di rischio per lo sviluppo di SSc-PAH ^(96,97).

Infine, alcuni fattori predittivi indipendenti di mortalità sono stati identificati nei pazienti con SSc-PAH: tra questi rientrano l'età, il sesso maschile, la presenza di versamento pericardico, un ridotto indice cardiaco (CI), la distanza percorsa nel 6MWT, la pressione arteriosa polmonare media (PAPm), il rapporto TAPSE/PAPs diminuito e la classe funzionale secondo la classificazione NYHA ⁽⁹⁸⁾.

2.2.1 Valutazione preventiva di PAH nei pazienti SSc

Dato l'elevato rischio di ipertensione polmonare (PH) nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) e l'importanza clinica della diagnosi precoce della PAH, che si associa a una compromissione emodinamica meno marcata e a una migliore sopravvivenza, l'adozione di programmi di screening risulta essere fortemente consigliata in questa popolazione.

Attualmente, l'obiettivo principale dello screening è identificare i soggetti con una probabilità elevata di sviluppare PH, da inviare a cateterismo cardiaco destro (RHC), che rappresenta tuttora il gold standard per la diagnosi definitiva di PAH.

Diversi algoritmi di screening sono stati sviluppati per ottimizzare questa selezione, integrando dati clinici, ecocardiografici, funzionali respiratori (PFT) e biomarcatori sierici come il NT-proBNP.

Uno degli studi più rilevanti in questo ambito è stato il DETECT (Evidence-Based Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis), uno studio multicentrico trasversale condotto tra il 2008 e il 2011, con l'obiettivo di proporre un algoritmo di screening per la PAH associata a SSc, capace di superare le limitazioni delle linee guida ESC/ERS del 2009 ⁽⁶⁴⁾.

Lo studio ha coinvolto 466 pazienti con SSc considerati ad alto rischio di sviluppare PAH, in base a una durata di malattia superiore a 3 anni e a valori di DLCO inferiori al 60%.

L'algoritmo si articola in due fasi (Figura 15):

- Combinazione di diversi parametri clinici e strumentali, tra cui la presenza di teleangectasie, autoanticorpi anti-centromero (ACA), livelli sierici di NT-proBNP e acido urico, rapporto FVC/DLCO alterato e deviazione assiale

destra all'ECG, per selezionare i pazienti da sottoporre a ecocardiogramma transtoracico (TTE).

- Successivamente, il punteggio ottenuto viene integrato con dati del TTE (area dell'atrio destro e velocità del rigurgito tricuspidalico - TRV) per identificare i pazienti candidati al RHC.

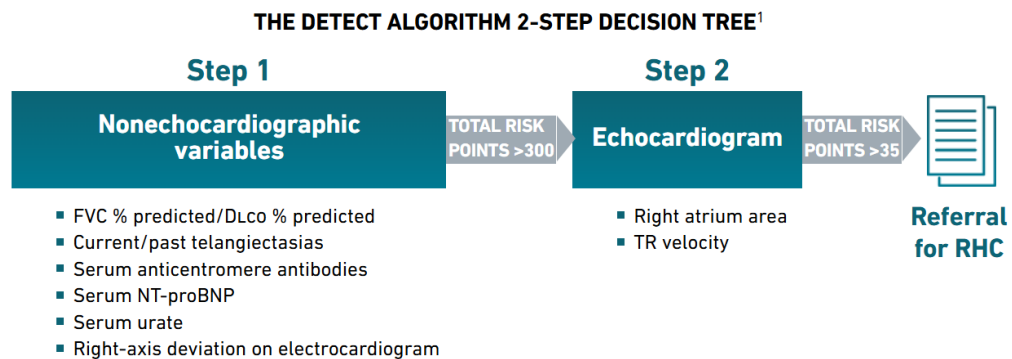


Figura 15 Algoritmo DETECT. *Tratto da: Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1340-1349*

I risultati dello studio hanno mostrato una sensibilità superiore rispetto alle linee guida ESC/ERS 2009 (96% contro 71%). Il tasso di falsi positivi al RHC è rimasto simile (65% con DETECT vs 60% con le linee guida), ma con un tasso di invii al RHC lievemente ridotto (dal 62% al 41%). Tuttavia, se applicato a una popolazione non selezionata, DETECT tende a generare un numero elevato di invii al RHC, con un aumento del rischio di falsi negativi ⁽⁹⁹⁾.

Nel 2017, il gruppo australiano ASIG (Australian Scleroderma Interest Group) ha proposto un proprio algoritmo di screening, basato su due criteri principali: una prova di funzionalità respiratoria con DLCO <70% e rapporto FVC/DLCO $\geq 1,8$; e un NT-proBNP >210 pg/mL. La presenza di uno o entrambi i criteri richiede l'esecuzione di TTE e, se necessario, altri esami (HRCT, scintigrafia ventilazione/perfusione, 6MWT), utili ad escludere cause alternative di PH (disfunzione cardiaca sinistra, ILD o embolia polmonare). Se non si identificano altre spiegazioni, è indicato procedere a RHC anche in assenza di PAPs elevata all'eco. La sensibilità riportata dell'algoritmo ASIG è del 94,1%.

Le linee guida ESC/ERS del 2022 suggeriscono uno screening annuale con TTE, stratificando i pazienti con SSc in base al rischio di PAH secondo i fattori clinici

noti. Inoltre, viene proposto un modello predittivo semplificato che integra sintomi, DLCO, NT-proBNP e test da sforzo cardiopolmonare (CPET), per escludere in modo affidabile i pazienti a rischio molto basso, evitando potenzialmente il RHC. Diversi studi comparativi tra modelli di screening per la PAH nella SSc^(86,99,100) hanno messo a confronto algoritmi come DETECT e ASIG con le linee guida ESC/ERS del 2009 e 2015. I risultati mostrano che sia DETECT che ASIG raggiungono una sensibilità e un valore predittivo negativo del 100%, superiori alle precedenti linee guida (sensibilità del 96,3% e VPN del 91%, penalizzate in particolare dalla mancanza della velocità di rigurgito tricuspidalico). L'algoritmo ASIG ha inoltre mostrato la migliore specificità (54,5%).

Uno studio recente, condotto da Valentin Coirier et al.⁽¹⁰⁰⁾, ha confrontato l'efficacia di un approccio multidisciplinare con i tre principali algoritmi (DETECT, ASIG e ESC/ERS 2015), confermando la maggiore sensibilità del DETECT, ma evidenziando anche come i tassi di invio a RHC fossero significativamente più elevati con ASIG e DETECT rispetto all'approccio multidisciplinare o alle linee guida ESC/ERS.

Ad oggi, non sono ancora disponibili studi comparativi diretti che valutino le prestazioni di DETECT, ASIG e delle più recenti linee guida ESC/ERS del 2022.

2.2.2 Terapia in corso di PAH in corso di SSc

Secondo le linee guida ESC/ERS 2022, con particolare riferimento alla PAH di origine idiopatica, dovrebbe essere eseguito un test di vasoreattività polmonare al fine di identificare quei pazienti suscettibili ad un trattamento con antagonisti dei canali del calcio (CCBs)⁽⁵⁴⁾. Questo, tuttavia, non è indicato nei pazienti con SSc, in quanto non in grado, secondo gli studi, di predire a lungo termine l'efficacia di questi agenti farmacologici⁽⁸⁰⁾. È altresì vero, però, che la terapia con CCBs rappresenta il cardine nel trattamento delle ulcere digitali e del fenomeno di Raynaud, motivo per il quale la maggior parte dei pazienti risulta essere in terapia con questi farmaci.

Nei pazienti con SSc, come anche in quelli in cui il test di vasoreattività polmonare ha dimostrato una scarsa risposta ai CCBs, dovrebbe essere applicato il modello tripartito suggerito dalle linee guida ESC/ERS 2022. L'obiettivo ultimo del trattamento è quello di ridurre e mantenere a lungo termine il profilo di rischio,

misurato attraverso il modello quadripartito, proposto dalle stesse linee guida (Figura 13). Come già enunciato in precedenza, è necessario sottolineare come queste indicazioni siano attualmente valide per quanto riguarda la PH di Gruppo 1, ovvero la PAH, essendo ad oggi controindicate per il trattamento degli altri gruppi, in particolare per il Gruppo 2 (PH dovuta a malattie del cuore sinistro) e Gruppo 3 (PH associata a malattie polmonari) ⁽⁵⁴⁾. Inoltre, ulteriori dati contrastanti emergono dagli studi condotti sui pazienti con PAH, e in particolare in coloro che presentano una mPAP < 25 mmHg e PVR < 3 WU, in cui l'efficacia della terapia non è stata dimostrata.

Nei pazienti con un profilo di rischio basso e intermedio e in assenza di fattori di rischio cardiovascolari, le linee guida suggeriscono l'utilizzo di una combinazione di ERA e PDE5i. Invece, per i pazienti più anziani, con età superiore a 75 anni, in cui la prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare quali diabete mellito, coronaropatia, ipertensione arteriosa sistemica, obesità, fibrillazione atriale, dovrebbe essere preferita una monoterapia con ERA o PDE5i ⁽⁵⁴⁾. Entrambi possono essere utilizzati come prima linea, data la mancanza di evidenze fornite da trial clinici randomizzati controllati su quale farmaco sia migliore. L'associazione consigliata dalle linee guida è Ambrisentan Tadalafil o Macitentan Tadalafil.

Nei pazienti invece considerati ad alto rischio, è consigliato l'utilizzo di una terapia iniziale di combinazione che preveda l'utilizzo di un analogo delle prostacicline, preferibilmente tramite somministrazione endovenosa. In particolare, Epoprostenolo è la molecola con maggiori evidenze nei pazienti SSc con PAH ⁽⁸⁸⁾. Inoltre, anche se la diagnosi di SSc non ne rappresenti una controindicazione assoluta, la candidabilità a trapianto bipolmonare dovrebbe sempre essere presa in considerazione nei pazienti con multipla terapia concomitante. Tuttavia, spesso le comorbidità e le disfunzioni d'organo che affliggono questi pazienti ne contrindicano la fattibilità.

Se durante il follow-up si dovesse verificare un incremento del profilo di rischio, sarebbe opportuno optare per un'intensificazione di cura, passando a duplice o triplice terapia, qualora vi fosse rispettivamente una mono o duplice terapia iniziale. Le prostacicline per via endovenosa sono indicate per coloro che rimangono in

classe di rischio intermedia dopo 3-6 mesi di terapia o per quelli che raggiungono la classe di rischio definita come alta ⁽⁵⁴⁾.

Come facilmente intuibile, le linee guida suggeriscono lo switch da una terapia ad un'altra in caso di intolleranza alla stessa o al fine di migliorare la compliance e l'aderenza al trattamento.

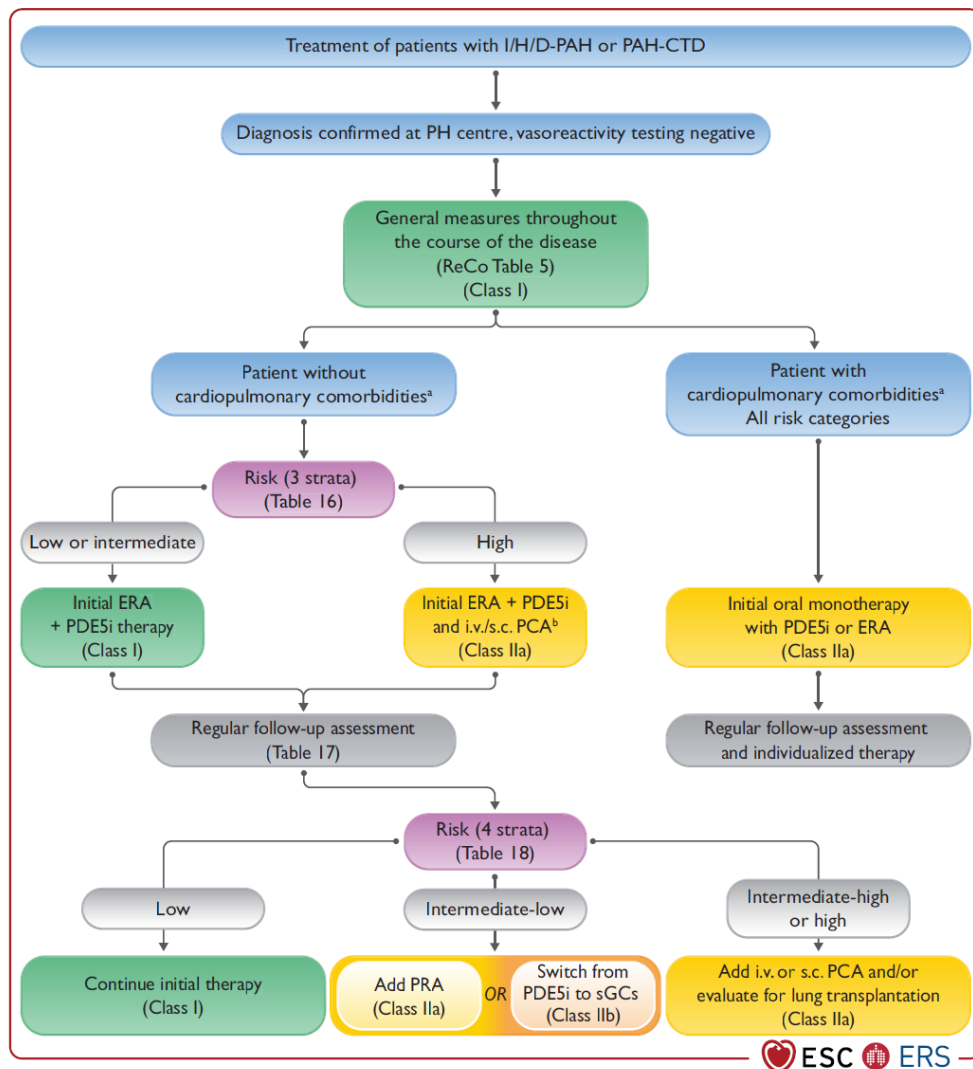


Figura 16 Algoritmo terapeutico per la PAH. *Tratto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.*

2.3 Accoppiamento ventricolo-arterioso e marcatori ecocardiografici

L'accoppiamento tra ventricolo destro (RV) e arteria polmonare (PA) (RV-PA) rappresenta un elemento cruciale valutazione dei pazienti con PH, riflettendo l'interazione tra la funzione contrattile del RV e il carico imposto dalla PA.

Secondo il sesto simposio mondiale sulla PH, questo è stato definito come *“la condizione che si verifica quando la funzione del ventricolo destro è adattata al carico vascolare polmonare al fine di rendere il trasferimento di energia il più efficiente possibile”* ⁽¹⁰¹⁾. Esso è definito dal rapporto tra un indice funzionalità contrattile del RV, in particolare l'elastanza telesistolica del RV (Ees, misurata attraverso esame risonanza magnetica cardiaca (CMR)), e l'elastanza della PA (Ea, misurata al cateterismo), la quale rappresenta un indice vascolare indipendente dalla funzione contrattile del ventricolo. Un rapporto Ees/Ea ottimale indica un accoppiamento efficiente, mentre deviazioni da questo equilibrio suggeriscono un'incapacità di adattamento all'aumento del post-carico, la quale è direttamente correlata ad un valore prognostico negativo nei pazienti con PH ⁽¹⁰²⁾.

Il RV, a differenza del ventricolo sinistro (LV), è caratterizzato da una parete più sottile e da una conformazione geometrica complessa, risultando avvolto attorno al LV e rappresentandone circa il 20% della massa complessiva. La contrazione del RV avviene principalmente lungo l'asse longitudinale, con un movimento "a soffietto" facilitato dalle fibre miocardiche disposte longitudinalmente, che costituiscono un altro elemento di discordanza rispetto al LV. Tutte queste caratteristiche insieme rendono il RV più suscettibile alle variazioni di pressione rispetto a quanto non avvenga riguardo al comparto sinistro, dovendo fisiologicamente far fronte ad un circolo a bassa pressione come quello polmonare. Nonostante la CMR e il RHC rappresentino i migliori strumenti diagnostici per la quantificazione dell'accoppiamento ventricolo arterioso, non costituiscono metodiche estendibili su larga scala in un approccio di diagnosi precoce nei pazienti SSc nel sospetto di PH, la prima in quanto costosa e non ampiamente disponibile, la seconda perché invasiva.

Per questi motivi, sono stati introdotti rapidamente una serie di strumenti disponibili, a basso costo e non invasivi al fine di facilitare l'approccio a questi pazienti, tra i quali il principale è indiscutibilmente rappresentato

dall'ecocardiografia. Diversi parametri ecocardiografici sono utilizzati per analizzare la funzione del RV e stimare le pressioni polmonari, come descritto nel capitolo precedente. In particolare, l'ecocardiografia speckle-tracking sta rapidamente emergendo negli studi osservazionali, analizzando la deformazione dei vari segmenti miocardici tramite il tracciamento di specifici spot (speckles) durante le varie fasi del ciclo cardiaco. Essa ha dimostrato di essere una tecnica in grado di ridurre la variabilità intra e inter-operatore, data l'indipendenza angolare del parametro ⁽¹⁰³⁾. È stata inoltre associata ad una variazione dei livelli di NT-proBNP in seguito a rimodellamento del RV ⁽¹⁰⁴⁾ e ad un ruolo prognostico nel predire gli eventi nei pazienti con PAH ⁽¹⁰⁵⁾. Tuttavia, la dipendenza da un'accurata finestra acustica e da software specifici, ne limitano l'applicabilità sistematica nella pratica clinica quotidiana ⁽¹⁰⁶⁾(Figura 17).

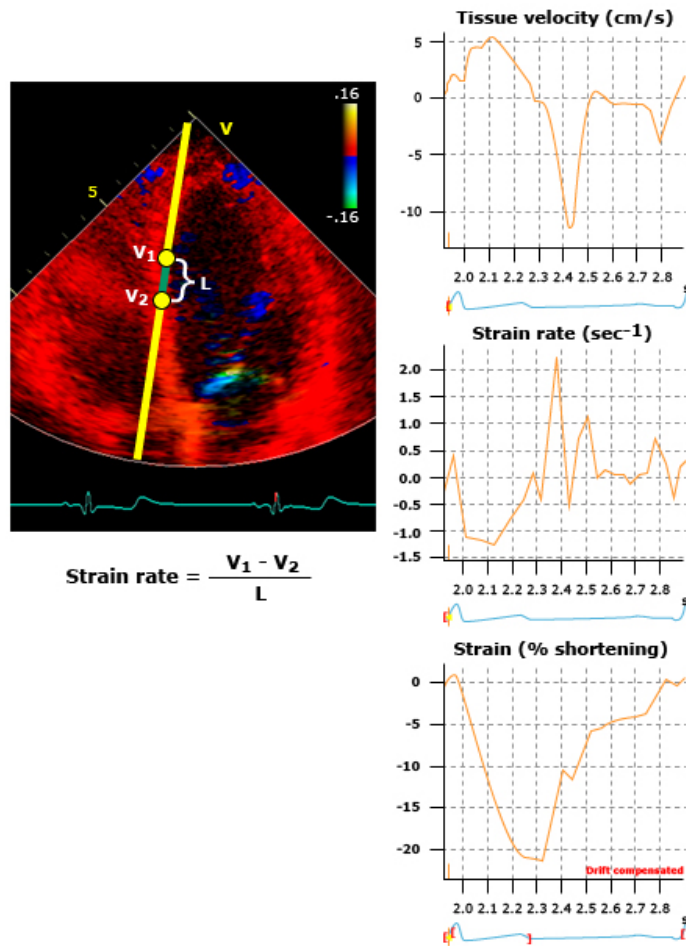


Figura 17 Ecografia speckle-tracking

Differentemente, il TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), misura l'escursione sistolica dell'anello tricuspidalico e riflette la funzione sistolica longitudinale del RV. Valori inferiori a 17 mm sono indicativi di disfunzione ventricolare destra e sono associati a una prognosi sfavorevole nei pazienti con PH. Ancora, il parametro S', derivato mediante TDI (tissue doppler imaging), permette di valutare la velocità di contrazione dell'anello tricuspitale, fornendo una misura più diretta della contrattilità miocardica. Studi hanno dimostrato che il S' TDI è un predittore indipendente di esiti clinici avversi nei pazienti con insufficienza cardiaca ⁽¹⁰⁷⁾.

Sebbene entrambi forniscano informazioni utili sulla contrattilità longitudinale del RV, negli ultimi anni il S' TDI è emerso come uno strumento più sensibile e prognosticamente rilevante rispetto al TAPSE.

Il TAPSE è largamente utilizzato per la sua semplicità e riproducibilità. Tuttavia, essendo un parametro unidimensionale e dipendente dall'angolo di impatto degli ultrasuoni, esso può essere influenzato da diverse variabili, come le alterazioni geometriche del RV o le variazioni del precarico e del post-carico, risultando meno affidabile in pazienti con geometrie ventricolari atipiche o in condizioni di sovraccarico pressorio ⁽¹⁰⁸⁾.

Al contrario, S' TDI si è dimostrato altamente sensibile nel rilevare disfunzioni precoci del RV anche in assenza di alterazioni evidenti del TAPSE ⁽¹⁰⁹⁾. In particolare, secondo Damy et al., una riduzione del S' TDI al di sotto di 9.5 cm/s è risultata significativamente associata a un incremento del rischio di mortalità e ospedalizzazione nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica, indipendentemente da altri indici ecocardiografici ⁽¹¹⁰⁾.

Un recente studio comparativo ha inoltre evidenziato che il S' TDI presenta una correlazione più stretta con la frazione di eiezione del RV misurata con risonanza magnetica, considerata il gold standard nella valutazione morfofunzionale del ventricolo destro. In tale studio, il S' ha dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica rispetto al TAPSE nel predire disfunzione sistolica del RV ⁽¹¹¹⁾.

Dal punto di vista prognostico, diversi lavori hanno messo in luce il valore indipendente del S' TDI nella stratificazione del rischio nei pazienti affetti da ipertensione polmonare. In un'analisi recente, il S' TDI si è rivelato un predittore

indipendente di sopravvivenza nei pazienti con ipertensione polmonare, risultando più sensibile rispetto al TAPSE nel predire eventi avversi, come la progressione della malattia e la necessità di terapia avanzata ⁽¹¹²⁾.

Una recente ricerca condotta presso il laboratorio di ecocardiografia dell'unità operativa di Cardiologia dell'ospedale Policlinico di Modena ha analizzato i dati provenienti dall'acquisizione di finestre acustiche utili a valutare la funzione del ventricolo destro. Cinque diversi operatori hanno misurato TAPSE e TDI S' sulla medesima finestra in cieco, ossia senza conoscere quale fosse il valore raccolto dall'altro operatore. Sono stati infine calcolati i coefficienti di correlazione interclasse al fine di valutare la concordanza inter-operatore relativa ad entrambi i parametri. I risultati emersi si sono confermati, in accordo alla letteratura presente, a favore del TDI S', il quale ha mostrato un indice di 0,89 (eccellente concordanza) in contrasto allo 0,47 (moderata concordanza) ottenuto dal TAPSE, dimostrando una maggiore affidabilità, confermandosi uno strumento robusto per la valutazione della funzione contrattile del ventricolo destro.

Le linee guida 2022 ESC/ERS raccomandano l'utilizzo integrato di più parametri per la valutazione della funzione ventricolare destra, sottolineando che il S' TDI, per la sua capacità di valutare in modo più diretto la contrattilità miocardica, rappresenta uno strumento di particolare utilità, specialmente nei pazienti con geometrie alterate o postoperatorie⁽⁵⁴⁾ (Figura 18).

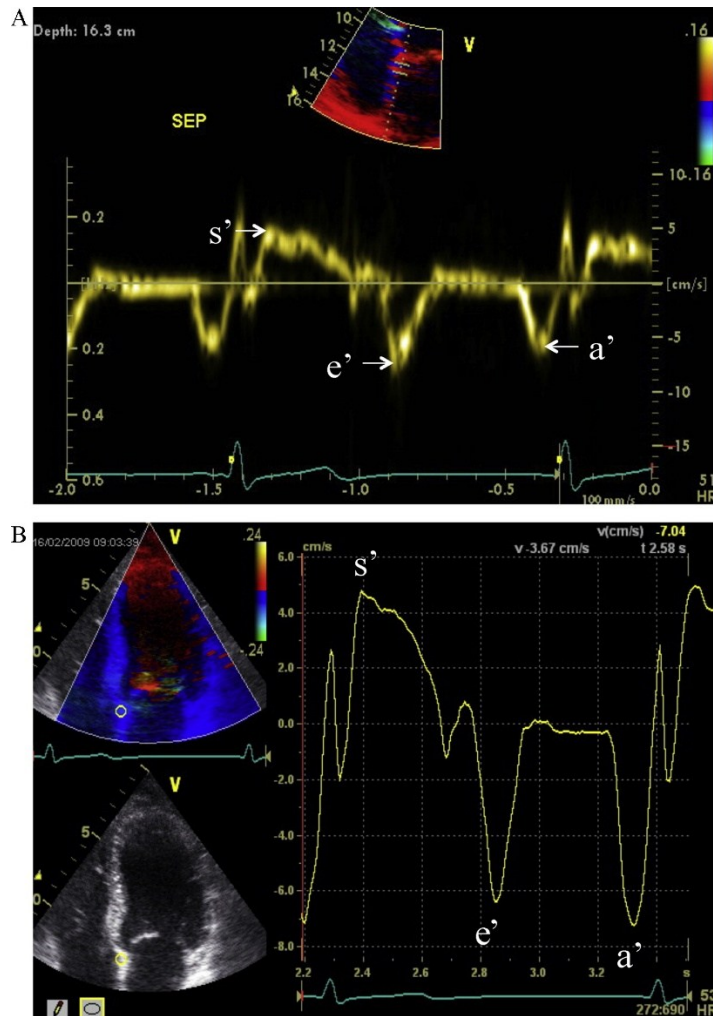


Figura 18 Tissue Doppler Imaging

Nel tentativo di simulare quanto fatto dalle analisi dell'elastanza condotte in CRM e RHC, recentemente è stato introdotto il rapporto TAPSE/PAPs al fine di valutare l'accoppiamento ventricolo arterioso. Numerosi studi ne hanno dimostrato la correlazione con gli outcome e altri indici emodinamici ⁽¹⁰¹⁾ ed è stato identificato come predittore indipendente di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco con e senza PH ^(113,114). Le linee guida 2022 ESC/ERS lo hanno inserito tra i parametri ecocardiografici suggestivi di PH, con un rapporto <0.55 mm/mmHg, mentre rapporti <0.32 mm/mmHg e <0.19 mm/mmHg sono inclusi nel modello tripartito di gestione del rischio di mortalità ad un anno (Figura 12).

I dati riguardanti l'utilità del rapporto TAPSE/PAPs nella valutazione dei pazienti SSc con PAH sono ancora scarsi. Tuttavia, un recente studio è stato condotto al fine di valutare quale fosse il valore predittivo positivo del rapporto nel predire una

diagnosi di PH se comparato all'algoritmo DETECT (Figura 15). I risultati riportavano una superiorità del rapporto TAPSE/PAPs, con un valore predittivo positivo del 62.5% rispetto ad un 31.3% dell'algoritmo ⁽¹¹⁵⁾. Infine, ne è stato dimostrato anche il ruolo prognostico riguardante mortalità ed eventi cardiovascolari, sia se considerato isolatamente che in associazione a NTproBNP ⁽¹¹⁶⁾.

3. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è di investigare il ruolo emergente del rapporto TDI S'/PAPs come indicatore ecocardiografico indiretto per la diagnosi e il monitoraggio dell'ipertensione polmonare nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Nello specifico, il progetto si propone di ricercare un cut-off affidabile nel valutare la presenza o assenza della condizione, e in seguito confrontarlo con il rapporto attualmente indicato dalle linee guida ESC/ERS 2022 ⁽⁵⁴⁾, il TAPSE/PAPs, con un cut-off definito a 0,55 mm/mmHg.

Inoltre, obiettivi secondari sono rappresentati dalla valutazione della correlazione del cut-off individuato con i parametri clinici principali, bioumorali, autoimmunitari e strumentali, oltre che, ovviamente, prognostici. Infine, lo studio si propone di confrontare, sulle stesse variabili, la popolazione affetta da ipertensione polmonare (SSc-PH) e quella priva della condizione (SSc-noPH).

4. MATERIALI E METODI

4.1 Studio di popolazione

L'analisi effettuata appartiene alla categoria degli studi retrospettivi caso-controllo, finalizzati a evidenziare le differenze di specifiche condizioni tra pazienti che presentano la condizione analizzata, definiti casi, e pazienti privi di tale condizione, i controlli.

Lo studio ha incluso pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc), diagnosticata secondo i criteri classificativi ACR/EULAR 2013, seguiti presso la Scleroderma Unit dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, che hanno eseguito cateterismo cardiaco destro presso l'Unità di Cardiologia dello stesso Policlinico, nel periodo compreso tra Ottobre 2013 e Maggio 2025 (Gruppo SSc-PH).

Un gruppo aggiuntivo di pazienti, sottoposti a ecocardiografia annuale di screening per l'ipertensione polmonare (PH), da Gennaio 2013 a Maggio 2025 è stato utilizzato come gruppo di controllo per la comparazione dei parametri clinici, sierologici, strumentali ed ecocardiografici (Gruppo SSc-noPH).

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con età inferiore ai 18 anni e coloro con dati emodinamici, ecocardiografici e clinici incompleti.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale Area Vasta Emilia Nord (protocollo n° 275/16) ed è stato condotto nel rispetto delle linee guida di buona pratica clinica e della dichiarazione di Helsinki della World Medical Association (revisione di Edimburgo, 2000).

La popolazione analizzata comprende un numero totale di 200 pazienti, di cui 19 appartenenti al gruppo casi (SSc-PH) e 181 al gruppo controlli (SSc-noPH). L'età media dei pazienti era di $61,8 \pm 12,5$ anni (range 24 - 88 anni), con un'età media alla diagnosi della malattia di $44,4 \pm 14,9$ anni. La durata media della malattia era di $9,7 \pm 8,4$ anni. La popolazione era composta per l'87,5% da donne (175/200) e per il 12,5% da uomini (25/200). La forma limitata di malattia era presente nel 76,5% dei casi (153/200), mentre la forma diffusa nel restante 23,5% (47/200). Durante il periodo di follow-up, sono stati registrati 10 decessi (5%) (Tabella 2) (Figura 19).

4.2 Parametri analizzati

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti, entro un anno dal cateterismo cardiaco destro, a una valutazione completa che includeva:

- Anamnesi clinica dettagliata ed esame fisico completo con classificazione del sottotipo cutaneo secondo Leroy et al., valutazione del Modified Rodnan Skin Score (mRSS), identificazione di ulcere digitali attive e cicatrici digitali, determinazione della classe funzionale NYHA, durata della malattia (definita dall'insorgenza del primo sintomo non-Raynaud), analisi degli eventi cardiovascolari (insufficienza cardiaca, ischemia, aritmie, morte improvvisa), mortalità e cause dei decessi;
- Anamnesi farmacologica, mirata al rilevamento delle terapie indicate per l'ipertensione polmonare e immunosoppressive. Nello specifico: Iloprost, antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA), inibitori delle fosfodiesterasi (PDEi), Selexipag, Nintedanib, Micofenolato, Rituximab e Tocilizumab (Tabella 4);
- Indagini ematochimiche complete, inclusi dosaggi di BNP e acido urico sierico, oltre a un esteso screening autoanticorpale comprendente anticorpi specifici per la SSc (ACA, anti-topoisomerasi 1 (Scl70; ATA), anti-RNA polimerasi III (RPIII)) e anticorpi non specifici per la patologia;

- Esame videocapillaroscopico per la classificazione del pattern sclerodermico (precoce, attivo o tardivo);
- Prove di funzionalità respiratoria con valutazione di FVC, DLCO, TLC e test del cammino dei 6 minuti (6MWT) per la valutazione della distanza percorsa e dell'eventuale desaturazione ($SpO_2 < 90\%$) (Tabella 3);
- Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) per valutare la presenza di interstiziopatia polmonare (ILD), classificata in forma limitata o estesa secondo i criteri visivi di Goh ⁽¹¹⁷⁾;
- Elettrocardiogramma a riposo per la ricerca di alterazioni del ritmo, blocchi di branca, deviazioni assiali destre e segni di ipertrofia o ischemia miocardica (Tabella 3).
- Esame ecocardiografico completo, secondo le raccomandazioni fornite dalle attuali linee guida ASE ⁽¹¹⁸⁾, con un interesse particolare per gli indicatori ecocardiografici indiretti per stabilire la probabilità pre-test di ipertensione polmonare, secondo le linee guida ESC/ERS 2022 ⁽⁵⁴⁾. Nello specifico, sono state valutate:
 - Funzione sistolica del ventricolo sinistro: frazione d'eiezione, attraverso il metodo biplano secondo Simpson o automatic-border-detection quando possibile;
 - Funzione ventricolare destra: TAPSE e TDI S';
 - Funzione diastolica del ventricolo sinistro: pattern transmitralico mediante valutazione con pulsed wave doppler;
 - Volumetria atriale e ventricolare sinistre;
 - Massa ventricolare sinistra e spessore relativo di parete: valutazione della presenza di ipertrofia;
 - Presenza e quantificazione di eventuale versamento pericardico;
 - Insufficienze valvolari: in particolare mitraliche e aortiche;
 - Pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs), derivata tramite la misurazione della velocità di rigurgito tricuspidalico (TVR);
 - Calcolo del rapporto TAPSE/PAPs con soglia diagnostica di 0,55 mm/mmHg come indicato da linee guida;
 - Calcolo del rapporto TDI S'/PAPs;

Tabella 2: Caratteristiche generali della popolazione

	SSc-noPH (n = 181)	SSc-PH (n = 19)
SESSO (F/M)	160/21 (88,4% / 11,6%)	15/4 (78,9% / 21,1%)
ETÀ (anni)	60,72 ± 12,47	72,11 ± 6,23
ETÀ ALLA DIAGNOSI	49,08 ± 14,53	59,00 ± 9,55
BSA (m²)	1,6729 ± 0,193	1,6137 ± 0,211
BMI (kg/m²)	23,48 ± 3,90	21,26 ± 3,72
DURATA MALATTIA (anni)	9,27 ± 7,88	13,21 ± 11,96
SUBSET DI MALATTIA		
LIMITATA	139/181 (76.8%)	14/19 (73.7%)
DIFFUSA	42/181 (23.2%)	5/19 (26.3%)

Tabella 3: Prove di funzionalità respiratoria e alterazioni ECG

	SSc-noPH (n = 181)	SSc-PH (n = 19)
ILD	71/181 (39.2%)	13/19 (68.4%)
DLCO_SB (%)	63.3 ± 17.4	48.3 ± 18.2
DLCO_VA (%)	77.8 ± 18.8	66.3 ± 23.0
FVC (%)	104.7 ± 20.8	94.1 ± 22.7
FVC/DLCO	1.8 ± 0.8	2.1 ± 0.7
6MWT (metri)	411.1 ± 68.3	298.9 ± 104,4
6MWT (Desaturazione)	1/178 (0,6%)	6/19 (31,6%)
BNP (valore assoluto)	4.3 ± 1.1	4.5 ± 1.1
Alterazioni ECG	32/180 (17,8%)	14/19 (73,7%)
Segni di ischemia	5/180 (2,8%)	1/19 (5,3%)
BBDx	17/181 (9.4%)	13/19 (68.4%)
Deviazione assiale dx	1/181 (0.6%)	1/19 (5.3%)
BEV/BESV	12/181 (6.6%)	4/19 (21.1%)
FA/TPSV	2/181 (1.1%)	3/19 (15.8%)

Tabella 4: Terapia farmacologia specifica per ipertensione polmonare e immunosoppressiva

	SSc-noPH (n = 181)	SSc-PH (n = 19)
ILOPROST	165/181 (91.2%)	17/19 (89.5%)
ERA	61/181 (33.7%)	16/19 (84.2%)
PDEi	8/181 (4.4%)	2/19 (10.5%)
Selexipag	1/181 (0.6%)	0/19 (0.0%)

Nintedanib	8/181 (4.4%)	3/19 (15.8%)
Micofenolato	55/181 (30.4%)	7/19 (36.8%)
Rituximab	29/181 (16.0%)	2/19 (10.5%)
Tocilizumab	8/181 (4.4%)	1/19 (5.3%)

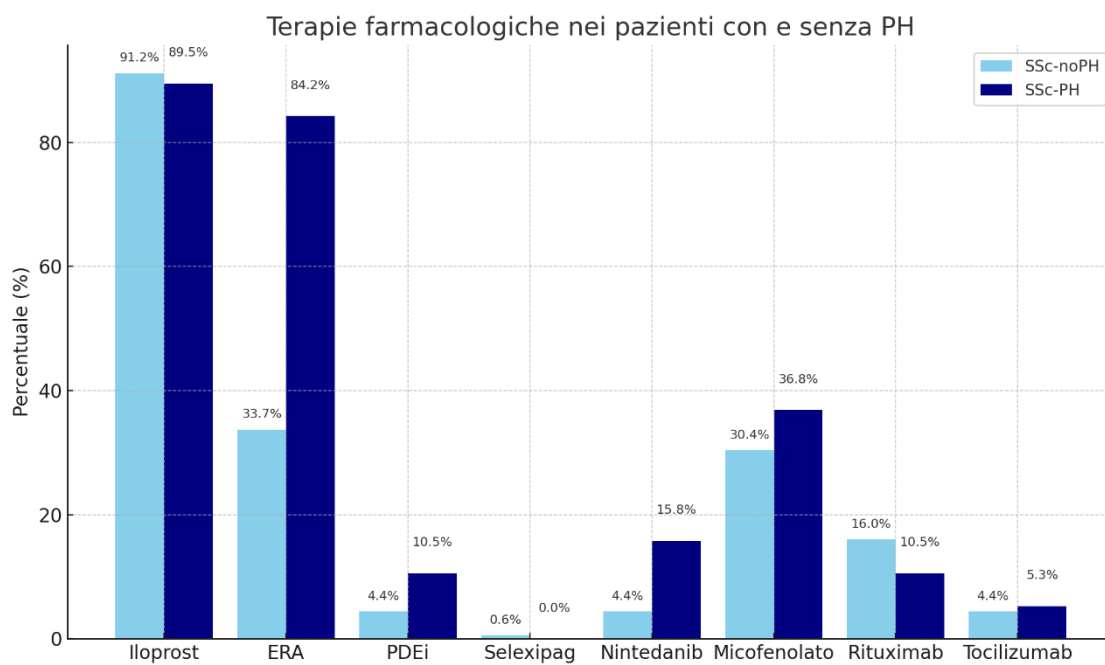


Figura 19: Terapia farmacologica a confronto

4.3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata tramite il software SPSS (IBM software, New York). Le variabili continue sono state espresse sotto forma di media e deviazione standard (DS), mentre quelle dicotomiche come frequenze assolute e percentuali. Il confronto tra le variabili continue è stato effettuato tramite analisi con t test di Student a campioni indipendenti, mentre per il confronto tra variabili dicotomiche è stato utilizzato il test del Chi quadro o il test di Fisher esatto qualora il conteggio in una delle celle della relativa tabella di contingenza non raggiungesse un valore minimo di 5. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Un'analisi mediante curve ROC (Receiver Operating Characteristic) è stata condotta al fine di valutare l'accuratezza diagnostica dei parametri ecocardiografici S'/PAPs e TAPSE/PAPs nell'identificazione dei pazienti con ipertensione polmonare (PH). Per ciascun parametro è stata calcolata l'area sotto la curva (AUC), come misura sintetica della performance diagnostica complessiva, oltre che sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN), accuratezza, rapporti di verosimiglianza positivo e negativo (LR+ e LR-) e indice di Youden. Quest'ultimo è stato utilizzato per determinare il cut-off con miglior compromesso diagnostico.

5. RISULTATI

5.1 Analisi di popolazione: PH vs noPH

Sono stati analizzati complessivamente 200 pazienti affetti da sclerosi sistemica, suddivisi in due gruppi: 19 con ipertensione polmonare in trattamento ottimizzato (SSc-PH) con diagnosi effettuata tramite cateterismo del cuore destro, e 181 senza ipertensione polmonare (SSc-noPH). I soggetti del gruppo SSc-PH risultavano mediamente più anziani ($72,11 \pm 6,2$ anni vs $60,7 \pm 12,5$ anni; $p=0.001$), con una età alla diagnosi maggiore per SSc-PH ($59,0 \pm 9,5$ anni vs $49,0 \pm 14,5$ anni; $p=0.003$) e una durata di malattia superiore ($13,2 \pm 11,9$ anni vs $9,3 \pm 7,9$ anni; $p=0.05$). Non sono emerse differenze significative riguardo la distribuzione del sesso nei due gruppi, che si mostrava equa (M: F = 1/24 vs 18/157; $p=0.478$). Lo stesso è stato osservato riguardo alla distribuzione del subset di malattia (limitata: diffusa = 42/5 vs 139/14; $p=0.778$). L'indice di massa corporea (BMI) misurato si è dimostrato essere inferiore nei pazienti SSc-PH rispetto al controllo ($21,3 \pm 3,7$ kg/m² vs $23,5 \pm 3,9$ kg/m²; $p=0.022$). Il tasso di decesso è stato significativamente superiore nel gruppo SSc-PH (15,8% vs 3,9%; $p=0,05$).

Non è stata riscontrata una prevalenza maggiore di ulcere digitali ($p=0.140$) né di teleangectasie ($p=0,210$). I livelli di acido urico non risultavano più elevati nei pazienti SSc-PH ($p=0.425$). Anche la presenza di deficit di vitamina D seguiva lo stesso andamento ($p=0,890$).

L'analisi sierologica non ha evidenziato differenze significative riguardo la variabile autoanticorpi, che risultavano equidistribuiti nei due gruppi (ANA, ACA, Scl70, RNA Pol III, Fibrillarina, Th/To, BICD2, Pm/Scl, RNP, Ro52, Ro60, La, dsDNA, Sm, Ku, MDA5, FR, CCP, AMA, LAC, ACLA IgM, ACLA IgG, B2GPI IgM, B2GPI IgG, Criofibrinogeno).

Per quanto riguarda le comorbidità, non è stata riscontrata alcuna differenza per quanto riguarda l'abitudine tabagica, la presenza di diabete mellito di tipo II, dislipidemia (rispettivamente $p=0,351$, $p=0,113$, $p=0,113$). Al contrario, i pazienti con SSc-PH risultavano significativamente più affetti da ipertensione arteriosa sistemica ($p=0,0001$) e da insufficienza renale, con un GFR < 45 mL/min ($p=0,002$). Anche l'impegno cardiaco di malattia mostrava lo stesso andamento

($p=0,0001$). È stata registrata un'incidenza maggiormente significativa nel periodo di follow-up di eventi cardiovascolari nei pazienti SSc-PH (68,4% vs 7,8%, $p=0,0001$), che consistevano in scompenso cardiaco (73,7% vs 2,8%, $p=0,0001$), aritmie (15,8% vs 2,2%, $p=0,02$) e ricoveri ospedalieri (63,2% vs 2,2%, $p=0,0001$). Nessuna differenza si segnala riguardo all'incidenza di eventi ischemici ($p=1,000$).

Relativamente alle prove di funzionalità respiratoria, sono stati riscontrati valori ridotti degli indici analizzati. I pazienti SSc-PH mostravano valori ridotti di DLCO_{va} e DLCO_{sb} ($p=0,002$, $p=0,048$). La capacità vitale forzata mostrava una tendenza alla significatività statistica per una riduzione nello stesso gruppo ($p=0,064$). La distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti (6MWT) era significativamente più ridotta nei SSc-PH rispetto ai SSc-noPH ($p=0,0001$). Anche il BNP si mostrava alterato in maniera significativa maggiormente nei pazienti con ipertensione polmonare ($p=0,002$). Non fa eccezione la presenza di interstiziopatia polmonare dimostrata alla HRCT, superiore nei SSc-PH ($p=0,014$).

Il 73,7% dei SSc-PH mostrava alterazioni ECG rispetto al 17,8% dei SSc-noPH ($p=0,0001$), con una presenza maggiore di blocco di branca destra ($p=0,0001$), extrasistolia sopraventricolare o ventricolare ($p=0,05$) e fibrillazione atriale o tachicardia parossistica sopraventricolare ($p=0,007$). La presenza di alterazione suggestive di ischemia, deviazione assiale destra o blocchi atrio ventricolari non è risultata differente tra i due gruppi.

L'esame ecocardiografico ha evidenziato valori significativamente superiori di TVR ($2,9\pm 0,4$ m/s vs $2,3\pm 0,4$ m/s; $p=0,0001$) e PAPs ($48,4\pm 11,1$ mmHg vs $27,0\pm 6,9$ mmHg; $p=0,0001$) nei soggetti con ipertensione polmonare. Il TAPSE, parametro della funzione sistolica del ventricolo destro, è risultato anch'esso ridotto ($p=0,001$), così come il TDI S' ($p=0,018$). L'area atriale destra era maggiore nel gruppo SSc-PH ($p=0,043$). Non si osservavano differenze significative nella presenza di versamento pericardico ($p=1,000$). Relativamente alle sezioni sinistre, i pazienti con ipertensione polmonare mostravano un'incidenza superiore di ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro ($p=0,027$), mentre non sono state registrate differenze in riferimento a rimodellamento concentrico, presenza di ipertrofia eccentrica e dilatazione del ventricolo sinistro. La volumetria dell'atrio di

sinistra è risultata significativamente maggiore nei SSc-PH ($p=0,004$), superando il limite per la severità dopo indicizzazione sulla superficie corporea. La funzione sistolica sinistra, espressa sotto forma di frazione d'eiezione (FE) risultava maggiormente depressa nei SSc-PH ($p=0,040$). Nella valutazione dei pazienti con sclerosi sistemica, per motivi fisiopatologici correlati alla malattia, è richiesta un'attenzione scrupolosa nei confronti della funzione diastolica del ventricolo sinistro, che risultava deficitaria maggiormente nei pazienti con ipertensione polmonare ($p=0,0001$).

In riferimento alla terapia specifica per il trattamento dell'ipertensione polmonare e immunosoppressiva, veniva osservato quanto segue. Gli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA) erano significativamente più prescritti nei SSc-PH (84,2% vs 33,9%, $p=0,0001$). Una tendenza analoga è stata osservata in merito a Nintedanib (15,8% vs 4,4%, $p=0,07$). Non venivano rilevate differenze invece riguardo alla terapia con Iloprost ($p=0,669$), Inibitori delle fosfodiesterasi (PDEi) ($p=0,245$), Selexipag ($p=1,000$), Micofenolato ($p=0,607$), Rituximab ($p=0,744$) e Tocilizumab ($p=0,603$) (Tabella 5).

Tabella 5 Riepilogo dei confronti tra PH e noPH

	SSc-noPH (n=181)	SSc-PH (n=19)	p value
GENERALI			
Età	60.73±12.47	72.16±6.23	0.0001
Età alla diagnosi	48.70±15.10	59.00±9.55	0.003
Durata malattia	9.27±7.88	13.21±11.96	0.176
BMI	23.47±3.90	21.26±3.72	0.023
Sesso (M/F)	24/157	1/18	0.478
Subset limitata/diffusa	139/42	14/5	0.984
Decesso nel F.U.	3.9% (7/181)	15.8% (3/19)	0.057
COMORBIDITA'			
Ulcere digitali	40.3% (73/181)	57.9% (11/19)	0.218
Teleangectasie	62.6% (112/179)	78.9% (15/19)	0.210
Alterazioni acido urico	14.7% (19/129)	23.1% (3/13)	0.425
Deficit vitamina D	69.7% (101/145)	71.4% (10/14)	1.000
Ipertensione arteriosa	32.6% (59/181)	73.7% (14/19)	0.001
Insufficienza renale	3.4% (6/178)	21.1% (4/19)	0.013
Impegno cardiaco	7.2% (13/181)	31.6% (6/19)	0.003
Eventi CV nel F.U.	3.3% (6/181)	26.3% (5/19)	0.001
Scompenso cardiaco	2.2% (4/181)	21.1% (4/19)	0.003
Aritmie	5.0% (9/181)	15.8% (3/19)	0.102
Ricoveri ospedalieri	23.2% (42/181)	42.1% (8/19)	<u>0.079</u>
Eventi ischemici	4.4% (8/181)	15.8% (3/19)	<u>0.062</u>
Diabete	5.0% (9/181)	10.5% (2/19)	0.302
Dislipidemia	10.5% (19/181)	21.1% (4/19)	0.135
Fumo	29.8% (54/181)	36.8% (7/19)	0.557
PROVE DI FUNZIONALITA' RESPIRATORIA			
DLCO_va	77.77±18.83	66.26±22.97	0.048
DLCO_sb	63.34±17.37	48.26±18.17	0.002
FVC	104.71±20.75	94.05±22.69	<u>0.064</u>
6MWT (metri)	411.06±68.26	298.95±104.45	0.0001
BNP (ng/mL)	0.14±0.35	0.44±0.51	0.024
Interstiziopatia (ILD)	46.9% (85/181)	84.2% (16/19)	0.002
ECG			
Alterazioni ECG	11.6% (21/181)	36.8% (7/19)	0.005
BBDx	4.4% (8/181)	31.6% (6/19)	<0.001
BEV/BESV	6.6% (12/181)	21.1% (4/19)	<u>0.053</u>
FA/TPSV	1.1% (2/181)	10.5% (2/19)	0.039

ECOCARDIOGRAFIA			
TVR (m/s)	2.30±0.42	2.99±0.40	<0.001
PAPs (mmHg)	27.02±6.87	48.37±26.45	0.002
TAPSE (mm)	23.70±3.67	20.74±4.49	0.012
S' (cm/s)	12.42±1.85	11.56±2.46	0.152
Area atriale dx(cm ²)	12.99±2.57	15.95±5.74	0.104
Vol atrio sx (mL/m ²)	22.95±7.63	28.31±10.68	0.017
FE (%)	62.01±5.39	60.19±5.89	0.208
Vers pericardico	6.1%	36.8%	<0.001
Ipertrofia concentrica	9.9%	26.3%	0.038
Rimodellamento conc	6.1%	15.8%	0.124
Ipertrofia eccentrica	4.4%	15.8%	<u>0.062</u>
Dilatazione ventr sx	3.3%	15.8%	0.036
Disfunzione diastolica	30.4%	63.2%	0.006
TERAPIA			
Iloprost	91.7%	89.5%	0.669
ERA	33.9%	84.2%	<0.001
PDEi	4.4%	10.5%	0.245
Selexipag	0.6%	0.0%	1.000
Nintedanib	4.4%	15.8%	0.075
Micofenolato	49.4%	36.8%	0.325
Rituximab	9.4%	10.5%	1.000
Tocilizumab	3.9%	0.0%	1.000
ANTICORPI			
ANA	96.1%	94.7%	0.561
ACA	44.6%	42.1%	1.000
Scl70	29.9%	42.1%	0.408
RNA Pol III	6.2%	10.5%	0.368
Fibrillarina	3.2%	0.0%	1.000
Pm/Scl	6.3%	5.3%	1.000
Ro52	23.2%	21.1%	1.000
Ro60	8.1%	10.5%	0.678
La	4.6%	5.3%	1.000
LAC	6.1%	5.3%	1.000
ACLA IgM	4.0%	5.3%	0.639
ACLA IgG	2.8%	0.0%	1.000

5.2 Cut-off S'/PAPs e confronto S'/PAPs vs TAPSE/PAPs

A partire dai dati ecocardiografici disponibili, è stato calcolato per ciascun paziente il rapporto tra la velocità sistolica dell'anello tricuspidalico (S') e la pressione sistolica dell'arteria polmonare (PAPs), ottenendo così il parametro S'/PAPs. Per valutarne la capacità discriminante nella diagnosi di ipertensione polmonare, è stata generata una curva ROC, impostando come variabile test S'/PAPs e come variabile di stato la presenza o assenza di ipertensione polmonare (PH), derivata da cateterismo del cuore destro, come indicato dalle linee guida (Tabella 6).

Dalla curva ROC sono stati identificati i punti di cut-off più rappresentativi sulla base dell'equilibrio tra sensibilità e specificità. In particolare, sono stati selezionati diversi valori di soglia, privilegiando quelli associati al massimo indice di Youden, in quanto rappresentano il miglior compromesso diagnostico. I cut-off scelti sono: 0,328, 0,34, 0,36, 0,38 e 0,40. I cut-off sono stati scelti anche in funzione della loro performance potenzialmente superiore rispetto al parametro di riferimento TAPSE/PAPs con soglia 0,55, riconosciuta in letteratura come indice da considerare in merito all'accoppiamento ventricolo arterioso nel sospetto di PH. È stato isolato il rapporto $S'/PAPs = 0,328$ in quanto presentava la stessa sensibilità del rapporto TAPSE/PAPs, ossia 74%.

Per ciascuno dei cut-off identificati, è stata costruita una variabile binaria indicante il test positivo (valore di S'/PAPs inferiore al valore indicato dal cut-off) o negativo. A partire da queste variabili, sono state costruite tavole di contingenza (2x2) mettendo in relazione la classificazione dei pazienti rispetto alla presenza di ipertensione polmonare (PH) con la positività o negatività del test secondo il cut-off considerato.

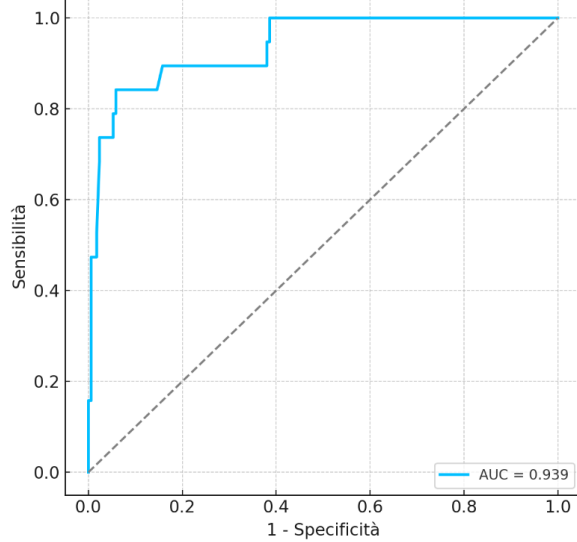
Utilizzando i dati estratti dalle tavole di contingenza, sono stati calcolati i principali indici di performance diagnostica per ciascun cut-off di S'/PAPs, secondo le seguenti definizioni: sensibilità (capacità del test di individuare correttamente i pazienti con PH), specificità (capacità di identificare i soggetti senza PH), valore predittivo positivo (probabilità che un soggetto con test positivo abbia realmente la malattia), valore predittivo negativo (probabilità che un test negativo corrisponda all'assenza di malattia) e accuratezza (percentuale complessiva di classificazioni

corrette). Sono stati inoltre calcolati il likelihood ratio positivo (LR^+), ovvero il rapporto tra la sensibilità e il complemento della specificità, e il likelihood ratio negativo (LR^-), cioè il rapporto tra il complemento della sensibilità e la specificità. Infine, per ogni cut-off è stato riportato anche l'indice di Youden, dato dalla somma di sensibilità e specificità meno uno, che rappresenta un utile parametro sintetico della qualità diagnostica, indicando il miglior compromesso tra sensibilità e specificità.

Tutti questi parametri sono stati infine messi a confronto con quelli ottenuti utilizzando TAPSE/PAPs con soglia 0,55, al fine di verificare se uno o più cut-off di S'/PAPs potessero offrire prestazioni diagnostiche superiori o complementari (Tabella 7) (Figura 20).

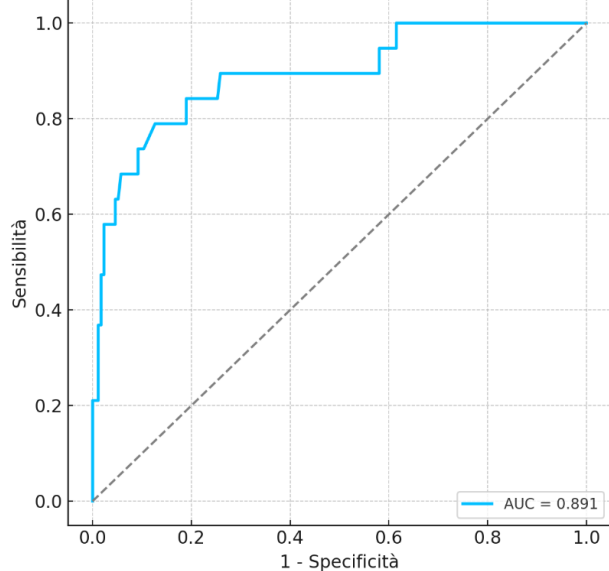
Tabella 6 Curve ROC e relativi valori di sensibilità e specificità (TAPSE/PAPs e S'/PAPs)

Curva ROC - Reciproco TAPSE/PAPs (PAPs/TAPSE) per PH



TAPSE/PAPs	Sens	1 - Spec
0.5500	0.7400	0.0200
0.5957	0.8421	0.0585
0.6000	0.8421	0.0702
0.6216	0.8421	0.0877
0.6667	0.8947	0.1579
0.6905	0.8947	0.1754
0.7037	0.8947	0.2105
0.7143	0.8947	0.2368
0.7368	0.8947	0.2632
0.7500	0.8947	0.2807
0.7826	0.8947	0.3158
0.7895	0.8947	0.3333
0.8000	0.8947	0.3509
0.8421	0.8947	0.3684
0.8571	0.8947	0.3859
0.8889	0.8947	0.4035
0.8947	0.8947	0.4211
0.9000	0.8947	0.4386
0.9231	0.8947	0.4561
0.9444	0.8947	0.4737
0.9474	0.8421	0.4737
0.9677	0.7895	0.4737
1.0000	0.7368	0.4737
1.0270	0.6842	0.4737
1.1111	0.6316	0.4737
1.1429	0.5789	0.4737
1.1538	0.5263	0.4737

Curva ROC - Reciproco S'/PAPs (PAPs/S') per PH



S'/PAPs	Sens	1 - Spec
0.5769	1.000	0.759
0.5652	1.000	0.747
0.5556	1.000	0.735
0.5455	1.000	0.724
0.5357	1.000	0.712
0.5263	1.000	0.701
0.5172	1.000	0.690
0.5085	1.000	0.678
0.5000	1.000	0.666
0.4762	1.000	0.632
0.4545	1.000	0.598
0.4348	1.000	0.563
0.4167	1.000	0.529
0.4000	0.895	0.282
0.3800	0.842	0.253
0.3600	0.789	0.218
0.3400	0.737	0.195
0.3280	0.684	0.172
0.3200	0.632	0.149
0.3000	0.579	0.115
0.2800	0.526	0.080
0.2600	0.474	0.046
0.2400	0.421	0.023
0.2200	0.368	0.011
0.2100	0.316	0.000

Tabella 7 Riepilogo delle caratteristiche dei cut-off scelti in relazione al rapporto TAPSE/PAPs

	S'/PAPs					TAPSE/PAPs
	0,328	0,34	0,36	0,38	0,40	0,55
Sensibilità	0,74	<u>0,79</u>	<u>0,84</u>	<u>0,84</u>	<u>0,89</u>	0,74
Specificità	0,90	0,87	0,81	0,77	0,74	0,98
VPP	0,45	0,41	0,33	0,29	0,27	0,78
VPN	0,97	0,97	<u>0,98</u>	<u>0,98</u>	<u>0,98</u>	0,97
Accuratezza	0,89	0,87	0,81	0,78	0,75	0,95
LR+	7,54	6,24	4,44	3,66	3,38	37,00
LR-	0,29	<u>0,24</u>	<u>0,19</u>	<u>0,21</u>	<u>0,14</u>	0,26
Indice di Youden	0,64	0,66	0,65	0,61	0,63	0,72

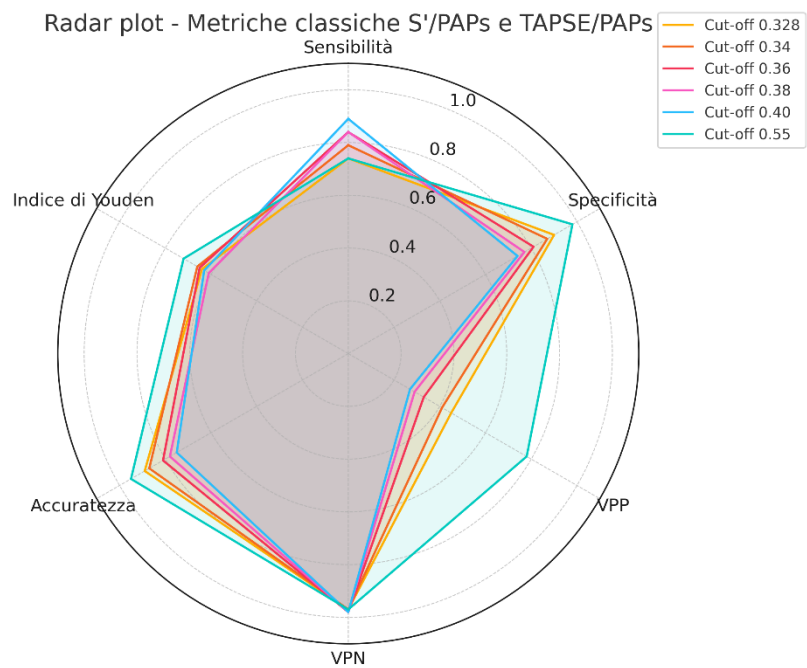


Figura 20 Radar plot, principali caratteristiche dei cut-off a confronto

- Cut-off S'/PAPs = 0,328

Questo cut-off presenta una sensibilità del 74% e una specificità del 90%, valori bilanciati che lo rendono uno dei migliori compromessi trovati tra identificazione corretta dei pazienti con PH e assenza di falsi positivi. Il valore predittivo negativo (VPN) è molto elevato (97%), mentre il valore predittivo positivo (VPP) è relativamente basso (45%), indicando una buona capacità di escludere la malattia ma una limitata capacità di confermarla. L'accuratezza globale è pari all'89%, e l'indice di Youden è 0,64. Il LR+ di 7,54 conferma una discreta capacità di aumentare la probabilità post-test in caso di test positivo. Rispetto al rapporto TAPSE/PAPs (sensibilità 74%, specificità 98%, accuratezza 95%), questo cut-off è inferiore in termini di accuratezza e specificità, ma ha un LR- più contenuto (0,29 vs 0,26) e un comportamento più bilanciato tra sensibilità e specificità.

- Cut-off S'/PAPs = 0,340

A questo cut-off la sensibilità cresce al 79%, mentre la specificità scende leggermente all'87%. Il VPN resta molto alto (97%), mentre il VPP cala al 41%. L'accuratezza rimane elevata (87%), e l'indice di Youden raggiunge il valore più alto tra tutti i cut-off analizzati (0,66), indicando la miglior performance diagnostica complessiva. Con un LR+ di 6,24 e un LR- di 0,24, questo cut-off si avvicina ulteriormente al comportamento di TAPSE/PAPs, pur mantenendo una accuratezza inferiore (87% vs 95%). Tuttavia, la maggiore sensibilità (79% vs 74%) potrebbe renderlo più utile in contesti dove è prioritario non perdere casi di PH.

- Cut-off S'/PAPs = 0,360

Questo cut-off massimizza ulteriormente la sensibilità (84%), a scapito di una riduzione più marcata della specificità (81%). Il VPN resta molto alto (98%) ma il VPP scende al 33%. L'accuratezza globale è dell'81%, mentre l'indice di Youden resta comunque elevato (0,65). Il LR+ di 4,44 e il LR- di 0,19 indicano un buon potere discriminante, sebbene in diminuzione rispetto ai cut-off precedenti. Nel confronto con TAPSE/PAPs, questo valore garantisce una sensibilità superiore (84% vs 74%) ma ha una accuratezza significativamente inferiore (81% vs 95%). Risulterebbe quindi più indicato

se si desidera minimizzare i falsi negativi, ma meno adatto a confermare la diagnosi.

- Cut-off S'/PAPs = 0,380

Anche con questo cut-off la sensibilità si mantiene all'84%, ma la specificità si riduce ulteriormente al 77%. Il VPP cala al 29%, mentre il VPN resta alto (98%). L'accuratezza scende a 78% e l'indice di Youden a 0,61. Il LR+ è 3,66, segnalando un potere confermativo più debole, mentre il LR- resta buono a 0,21. Rispetto a TAPSE/PAPs, il cut-off 0,380 mostra una sensibilità migliore, ma peggiora nettamente per quanto riguarda specificità, VPP e accuratezza.

- Cut-off S'/PAPs = 0,400

Con il valore più alto tra i cut-off considerati, la sensibilità raggiunge il massimo (89%). La specificità scende al 74%. Il VPN si mantiene ottimo (98%), ma il VPP tocca il valore più basso (27%). L'accuratezza scende al 75%, e l'indice di Youden è 0,63. Il LR+ (3,38) è il più basso tra tutti i cut-off analizzati, mentre il LR- (0,14) è il più favorevole, segnalando una buona capacità di escludere PH in caso di test negativo. In confronto al rapporto TAPSE/PAPs, questo cut-off risulta molto più sensibile (89% vs 74%), seppur meno specifico (74% vs 98%), e con un'accuratezza decisamente inferiore (75% vs 95%). È un cut-off utile esclusivamente allo scopo di escludere la malattia, ruolo nel quale supera il rapporto TAPSE/PAPs.

Riepilogando, il cut-off S'/PAPs = 0,340 mostra il miglior indice di Youden (0,66) e quindi rappresenta il miglior compromesso tra sensibilità e specificità. Il rapporto TAPSE/PAPs con cut-off a 0,55 si conferma superiore per accuratezza complessiva (95%) e specificità (98%), ma è meno sensibile (74%) rispetto ad alcuni cut-off individuati di S'/PAPs. I cut-off più alti di S'/PAPs (0,38 e 0,40) sono adatti quando si desidera escludere con sicurezza la presenza di PH, ma non sono utili per confermarla.

5.3 Analisi di popolazione S'/PAPs<0,40 vs S'/PAPs≥0,40

Una volta scelto il rapporto S'/PAPs corrispondente a 0,40, la popolazione generale è stata suddivisa in coloro che mostravano allo studio ecocardiografico un rapporto superiore a 0,40 (S'/PAPs>0,40) e inferiore (S'/PAPs<0,40). Sono stati effettuati i confronti con i parametri di popolazione, sierologici, di comorbidità, oltre che con le prove di funzionalità respiratoria, l'esame elettrocardiografico, gli altri parametri ecocardiografici e la terapia.

Sono stati analizzati complessivamente 193 pazienti, suddivisi in due gruppi in base al valore del rapporto ecocardiografico S'/PAPs: 66 pazienti (34,2%) con S'/PAPs < 0,40 e 127 (65,8%) pazienti con S'/PAPs ≥ 0,40. I soggetti del gruppo con rapporto ridotto presentavano un'età significativamente più elevata (65,95±11,81 anni vs 59,64±12,47 anni; p=0,001), nonché un'età alla diagnosi tendenzialmente superiore (53,24±13,24 anni vs 48,05±14,67 anni; p=0,038). La durata della malattia risultava simile tra i due gruppi (10,39±9,44 anni vs 9,55±7,94 anni; p=0,513). Anche il valore medio dell'indice di massa corporea (BMI) non mostrava differenze significative (23,28±4,52 kg/m² vs 23,24±3,71 kg/m²; p=0,939).

La distribuzione del sesso non risultava significativamente differente tra i due gruppi (maschi: femmine = 4/62 vs 21/106; p=0,043), mentre emergeva una differenza significativa nella distribuzione del subset clinico di malattia (limitata/diffusa = 56/10 vs 90/37, p=0,035), con una maggiore prevalenza della forma limitata nel gruppo con S'/PAPs ridotto. Inoltre, il tasso di decesso durante il follow-up risultava significativamente più elevato nei pazienti con S'/PAPs < 0,40 rispetto al gruppo con valori ≥ 0,40 (12,1% vs 1,6%; p=0,003).

Non sono emerse differenze significative riguardo alla frequenza di ulcere digitali tra i due gruppi (48,5% nei pazienti con S'/PAPs < 0,40 vs 40,9% nei pazienti con S'/PAPs ≥ 0,40; p=0,316). Analogamente, la presenza di teleangectasie risultava equamente distribuita (70,8% vs 61,1%; p=0,187). I livelli di acido urico non differivano significativamente tra i due gruppi (19,1% vs 13,7%; p=0,397), così come il deficit di vitamina D (67,3% vs 71,0%; p=0,632). Al contrario, l'ipertensione arteriosa sistemica era significativamente più frequente nei pazienti con S'/PAPs < 0,40 (54,5% vs 26,8%; p=0,0001). Non sono state riscontrate

differenze significative nella prevalenza di insufficienza renale (eGFR < 45 mL/min) tra i due gruppi (9,6% nei pazienti con S'/PAPs < 0,40 vs 2,8% nei pazienti con S'/PAPs ≥ 0,40; p=0,115). Al contrario, l'impegno cardiaco risultava significativamente più frequente nei soggetti con rapporto ridotto (30,3% vs 7,1%; p=0,0001), così come gli eventi cardiovascolari nel follow-up (28,8% vs 5,5%; p=0,0001). Tali eventi comprendevano episodi di scompenso cardiaco, presenti in maniera nettamente più marcata nel gruppo con S'/PAPs < 0,40 (24,2% vs 2,4%; p=0,0001). La frequenza di aritmie non risultava invece significativamente diversa (6,1% vs 2,4%; p=0,233). I pazienti con S'/PAPs < 0,40 hanno presentato una frequenza significativamente maggiore di ricoveri ospedalieri rispetto a quelli con valori ≥ 0,40 (18,2% vs 3,1%; p=0,001). Non sono emerse differenze significative nella prevalenza di eventi ischemici (0% vs 1,6%; p=0,548), diabete mellito (9,1% vs 5,5%; p=0,347), dislipidemia (74,2% vs 65,4%; p=0,208) e abitudine tabagica (40,3% vs 42,1%; p=0,812).

L'analisi della funzionalità respiratoria ha mostrato valori medi di DLCO_{va} sovrapponibili tra i due gruppi (74,08±21,26% vs 77,68±18,50%; p=0,248), mentre la DLCO_{sb} era significativamente ridotta nei pazienti con S'/PAPs < 0,40 rispetto al gruppo con rapporto ≥ 0,40 (58,18±19,20% vs 64,00±17,22%; p=0,041). La capacità vitale forzata (FVC) era simile tra i due gruppi (103,42±21,16% vs 104,12±20,58%; p=0,830). Il test del cammino dei sei minuti (6MWT) ha evidenziato una distanza significativamente inferiore nei pazienti con rapporto S'/PAPs < 0,40 (372,00±96,81 m vs 413,10±67,91 m; p=0,001). I valori di BNP risultavano più elevati nel gruppo con rapporto ridotto, con una tendenza verso la significatività (0,27±0,45 vs 0,13±0,34; p=0,052). La presenza di interstiziopatia polmonare (ILD) documentata alla HRCT non mostrava differenze significative tra i due gruppi (45,5% nei pazienti con S'/PAPs < 0,40 vs 39,4% nei pazienti con rapporto ≥ 0,40; p=0,416).

Le alterazioni ECG globali risultavano significativamente più frequenti nei pazienti con S'/PAPs < 0,40 rispetto a quelli con valori ≥ 0,40 (36,4% vs 17,3%; p=0,003). In particolare, il blocco di branca destra era più spesso documentato nel gruppo con rapporto ridotto (25,8% vs 10,2%; p=0,005). Una maggiore incidenza di extrasistolia ventricolare o sopraventricolare è stata osservata nei soggetti con

S'/PAPs < 0,40 (13,6% vs 5,5%), con un valore vicino alla soglia di significatività (p=0,052). Infine, la fibrillazione atriale o la tachicardia parossistica sopraventricolare era presente solo nel gruppo con rapporto ridotto (7,6% vs 0%; p=0,004).

All'esame ecocardiografico, i pazienti con S'/PAPs < 0,40 mostravano valori significativamente aumentati di TVR (2,76±0,34 m/s vs 2,16±0,38 m/s; p=0,0001) e di PAPs (38,06±16,30 mmHg vs 24,47±5,10 mmHg; p=0,0001). Il TAPSE era significativamente ridotto nel gruppo con rapporto più basso (21,83±3,59 mm vs 24,23±3,77 mm; p=0,0001), così come, ovviamente, il valore di S' (11,08±1,50 cm/s vs 13,03±1,81 cm/s; p=0,0001). Anche l'area atriale destra risultava più ampia nei soggetti con rapporto S'/PAPs < 0,40 (14,15±4,12 cm² vs 12,74±2,09 cm²; p=0,007). La presenza di versamento pericardico non differiva tra i due gruppi (12,1% vs 12,0%; p=0,986). Non sono state osservate differenze significative nella prevalenza di rimodellamento concentrico (6,3% vs 2,0%; p=0,181) né di ipertrofia eccentrica (3,0% vs 2,1%; p=0,643). Al contrario, l'ipertrofia concentrica risultava più frequente nei pazienti con rapporto S'/PAPs < 0,40 (15,2% vs 5,2%; p=0,018), suggerendo una possibile associazione tra disfunzione ventricolare destra e sovraccarico di pressione a livello del ventricolo sinistro.

Il volume atriale sinistro indicizzato era significativamente maggiore nel gruppo con rapporto ridotto (32,71±11,50 ml/m² vs 26,20±8,56 ml/m²; p=0,000), così come la prevalenza di disfunzione diastolica (51,5% vs 28,0%; p=0,003). Anche la frazione d'eiezione era significativamente più bassa nei soggetti con S'/PAPs < 0,40 (60,97±6,10% vs 64,12±4,77%; p=0,001), pur rimanendo in media entro i limiti di norma.

Nel confronto tra i pazienti con rapporto S'/PAPs < 0,40 e quelli con valori ≥ 0,40, nessuno degli autoanticorpi analizzati ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. La positività per ANA risultava elevata in entrambi (96,9% vs 95,2%; p=0,718). Gli anticorpi anti-centromero (ACA) tendevano a essere più frequenti nel gruppo con rapporto ridotto (53,8% vs 40,0%), seppur con una significatività marginale (p=0,095). La distribuzione degli altri anticorpi,

inclusi anti-Scl70, anti-RNA polimerasi III, anti-fibrillarina, anti-Ro52/Ro60, anti-La, anticardiolipina IgM/IgG e LAC, risultava simile tra i due gruppi.

Gli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA) risultavano prescritti significativamente più frequentemente nei pazienti con S'/PAPs < 0,40 rispetto a quelli con valori \geq 0,40 (50,0% vs 33,9%; p=0,029). Lo stesso vale per Nintedanib, che mostrava una maggiore incidenza nel gruppo con rapporto ridotto (10,6% vs 3,1%; p=0,048). Al contrario, non sono emerse differenze significative per quanto riguarda l'impiego di Iloprost (92,4% vs 92,1%; p=0,941), inibitori delle fosfodiesterasi (4,5% vs 5,5%; p=1,000), Selexipag (0% vs 0,8%; p=1,000), Micofenolato (66,7% vs 64,6%; p=0,765), Rituximab (19,7% vs 14,2%; p=0,369) e Tocilizumab (3,0% vs 6,3%; p=0,499) (Tabella 8).

Tabella 8 Riepilogo dei confronti tra S'/PAPs<0,40 e S'/PAPs>0,40

	S'/PAPs < 0,40	S'/PAPs ≥ 0,40	p value
GENERALI			
Età (anni)	65.95±11.81	59.64±12.47	0.001
Età alla diagnosi (anni)	53.24±13.24	48.05±14.67	0.038
Durata della malattia (anni)	10.39±9.44	9.55±7.94	0.513
BMI (kg/m ²)	23.28±4.52	23.24±3.71	0.939
Sesso M/F	6.5% (4/62)	19.8% (21/106)	0.043
Subset limitata/diffusa	842.9% (59/7)	958.3% (115/12)	0.049
Decesso nel follow-up (%)	15,2%	3,9%	0.003
COMORBIDITA'			
Ulcere digitali	48.5% (32/66)	40.9% (52/127)	0.396
Teleangectasie	70.8% (46/65)	61.1% (77/126)	0.245
Alterazioni acido urico	19.1% (9/47)	13.7% (13/95)	0.548
Deficit vitamina D	67.3% (35/52)	71.0% (76/107)	0.768
Ipertensione arteriosa	54.5% (36/66)	26.8% (34/127)	0.0001
Insufficienza renale (eGFR<45)	9.6% (5/52)	2.8% (3/107)	0.115
Impegno cardiaco	30.3% (20/66)	7.1% (9/127)	0.0001
Eventi CV nel follow-up	28.8% (19/66)	5.5% (7/127)	0.0001
Scompenso cardiaco	24.2% (16/66)	2.4% (3/127)	0.0001
Aritmie	6.1% (4/66)	2.4% (3/127)	0.233
Ricoveri ospedalieri	18.2% (12/66)	3.1% (4/127)	0.001
Eventi ischemici	0.0% (0/66)	1.6% (2/127)	0.548
Diabete	9.1% (6/66)	5.5% (7/127)	0.523
Dislipidemia	74.2% (49/66)	65.4% (83/127)	0.273
Fumo	40.3% (25/62)	42.1% (51/121)	0.937
PROVE DI FUNZIONALITA' RESPIRATORIA			
DLCO_va	74.08±21.26	77.68±18.50	0.248
DLCO_sb	58.18±19.20	64.00±17.22	0.041
FVC	103.42±21.16	104.12±20.58	0.830
6MWT - distanza (m)	372.00±96.81	413.10±67.91	0.001
BNP	0.27±0.45	0.13±0.34	<u>0.052</u>
Interstitial Lung Disease (HRCT)	45.5% (30/66)	39.4% (50/127)	0.416
ECG			
Alterazioni ECG globali	36.4% (24/66)	17.3% (22/127)	0.003
BBDX	25.8% (17/66)	10.2% (13/127)	0.005
BESV/BEV	13.6% (9/66)	5.5% (7/127)	<u>0.052</u>
FA/TPSV	7.6% (5/66)	0.0% (0/127)	0.004

ECOCARDIOGRAFIA			
TVR (m/s)	2.76±0.34	2.16±0.38	0.0001
PAPs (mmHg)	38.06±16.30	24.47±5.10	0.0001
TAPSE (mm)	21.83±3.59	24.23±3.77	0.0001
S' (cm/s)	11.08±1.50	13.03±1.81	0.0001
Area atriale destra (cm ²)	14.15±4.12	12.74±2.09	0.007
Versamento pericardico	3.1% (2/64)	9.9% (12/121)	0.143
Ipertrofia concentrica	11.6% (5/43)	3.3% (3/92)	0.110
Rimodellamento concentrico	18.6% (8/43)	9.8% (9/92)	0.150
Ipertrofia eccentrica	0.0% (0/43)	5.5% (5/91)	0.176
Dilatazione ventricolo sinistro	11.3% (6/53)	24.5% (27/110)	0.049
Vol atrio sinistro (ml/m ²)	29.72±15.04	23.54±8.52	0.001
Frazione d'ieiezione (%)	58.67±4.87	59.15±4.42	0.510
Disfunzione diastolica	46.3% (19/41)	16.1% (15/93)	0.0001
TERAPIA			
ERA	50.0% (33/66)	33.9% (43/127)	0.029
Nintedanib	10.6% (7/66)	3.1% (4/127)	0.048
Iloprost	92.4% (61/66)	92.1% (117/127)	0.941
PDEi	4.5% (3/66)	5.5% (7/127)	1.000
Selexipag	0.0% (0/66)	0.8% (1/127)	1.000
Micofenolato	31.8% (21/66)	32.3% (41/127)	0.948
Rituximab	12.1% (8/66)	18.1% (23/127)	0.282
Tocilizumab	3.0% (2/66)	5.5% (7/127)	0.721
ANTICORPI			
ANA	96.9%	95.2%	0.718
ACA	53.8%	40.0%	0.095
Scl70	26.2%	34.4%	0.319
RNA Pol III	3.1%	8.8%	0.225
Fibrillarina	0.0%	4.6%	0.166
Pm/Scl	6.2%	6.4%	1.000
Ro52	23.1%	23.4%	1.000
Ro60	9.2%	8.0%	0.766
La	6.2%	3.2%	0.372
LAC	6.2%	5.6%	1.000
ACLA IgM	4.6%	4.0%	1.000
ACLA IgG	0.0%	3.2%	0.556

6. DISCUSSIONE

L'ipertensione polmonare (PH) rappresenta una complicanza temibile della sclerosi sistemica (SSc), tanto per la sua insidiosa progressione quanto per le gravi ripercussioni prognostiche. È noto infatti che la PH, nella sua forma associata a SSc (SSc-PH), costituisce una delle principali cause di morte tra questi pazienti, con una sopravvivenza a tre anni significativamente più bassa rispetto a quella osservata in altre forme di PH, come l'ipertensione polmonare idiopatica ⁽¹¹⁹⁾. La fisiopatologia della SSc-PAH è complessa e multifattoriale, coinvolgendo sia meccanismi di vasculopatia obliterante polmonare che disfunzioni del microcircolo, il tutto in un contesto di fibrosi interstiziale e coinvolgimento cardiaco molto frequenti ⁽¹²⁰⁾.

La diagnosi precoce di PH in pazienti con SSc è un obiettivo clinico prioritario, ma allo stesso tempo difficilmente raggiungibile. I sintomi iniziali, dispnea da sforzo, affaticamento, diminuzione della tolleranza allo sforzo, sono comuni e aspecifici, e possono sovrapporsi a quelli di altre manifestazioni sistemiche, come l'interstiziopatia polmonare o la disfunzione cardiaca sinistra ⁽⁵⁴⁾. In tale scenario, l'ecocardiografia transtoracica (TTE) rappresenta lo strumento di primo livello più utilizzato per lo screening non invasivo della PH, grazie alla sua accessibilità e alla capacità di fornire informazioni indirette ma utili sulla pressione polmonare e sulla funzione ventricolare destra ⁽⁶⁴⁾.

Tra i parametri ecocardiografici suggeriti per una valutazione funzionale più completa del ventricolo destro vi è il rapporto TAPSE/PAPs, che rappresenta un indice surrogato dell'accoppiamento ventricolo-arterioso e ha dimostrato una discreta sensibilità diagnostica e un buon valore prognostico in diversi contesti, inclusa la PH associata a malattie del tessuto connettivo ⁽¹¹³⁾. Tuttavia, il TAPSE, misurando la sola escursione longitudinale del piano anulare tricuspidalico, e necessario per il calcolo del rapporto, può essere influenzato da vari fattori anatomici e tecnici, oltre a presentare una limitata capacità di discriminazione nelle prime fasi della malattia ⁽¹²¹⁾.

Proprio da queste criticità ha preso origine il razionale del nostro studio. Recenti evidenze, compresi i risultati della nostra analisi, hanno dimostrato che la misurazione ecocardiografica del TDI S' presenta una riproducibilità significativamente superiore rispetto al TAPSE. In particolare, nel nostro campione,

il coefficiente di correlazione intraclassa (ICC) tra cinque operatori che hanno eseguito le misurazioni in cieco (senza conoscere il valore misurato dall'altro operatore) era di 0,89 per il TDI S', a fronte di un 0,47 per il TAPSE. Questa differenza quantitativa rispecchia anche una minore dispersione dei valori e un'interferenza ridotta da parte della tecnica esecutiva. Il TDI S', infatti, risulta meno dipendente dalla qualità dell'immagine, dall'orientamento del fascio ultrasonoro e dall'esperienza dell'ecocardiografista. È stato inoltre dimostrato che il TDI S' correla positivamente con i parametri ottenuti alla risonanza magnetica cardiaca, che rappresenta il gold standard per la valutazione della funzione ventricolare destra ⁽¹²²⁾. Questi elementi suggeriscono che il TDI S', oltre a essere più affidabile in termini tecnici, possa anche offrire una valutazione più sensibile della disfunzione sistolica destra subclinica, rendendosi particolarmente adatto in contesti di screening precoce e follow-up standardizzato in pazienti con SSc.

Sulla base di questo presupposto metodologico, il nostro studio si è proposto di approfondire il comportamento diagnostico e clinico del rapporto S'/PAPs. Questo parametro è stato concepito come possibile alternativa o complemento al TAPSE/PAPs per valutare in modo integrato la funzione contrattile del ventricolo destro e il suo carico pressorio. A fronte di un crescente interesse per questo indicatore in letteratura, restano ancora limitati i dati sulla sua applicabilità nella popolazione affetta da SSc.

Sebbene il rapporto TAPSE/PAPs sia stato proposto come strumento utile a valutare l'accoppiamento ventricolo-arterioso, recenti lavori hanno suggerito che il rapporto tra la velocità sistolica TDI dell'anello tricuspidalico e la pressione sistolica dell'arteria polmonare (S'/PAPs) possa rappresentare un'alternativa potenzialmente più sensibile e tecnicamente più affidabile, soprattutto in popolazioni con caratteristiche ecocardiografiche sfavorevoli, come spesso accade nei pazienti con SSc. Studi recenti hanno definito come, seppur in presenza di una correlazione tra S'/PAPs e TAPSE/PAPs, il primo possa beneficiare di una specificità superiore nel discriminare la severità della condizione, in associazione alla disfunzione ventricolare destra precoce ⁽¹²³⁾.

Nel nostro studio, a differenza di molti lavori precedenti che proponevano cut-off unici mutuati da piccole coorti, è stata condotta un'analisi ROC sistematica per individuare i valori soglia più efficaci del rapporto S'/PAPs nella nostra popolazione. Sono stati testati diversi cut-off (0,328; 0,34; 0,36; 0,38; 0,40) calcolando, per ciascuno, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN), accuratezza, likelihood ratio positivo (LR⁺), negativo (LR⁻) e indice di Youden.

Il confronto ha messo in evidenza che il cut-off di 0,340 rappresentava il miglior equilibrio complessivo tra sensibilità e specificità (rispettivamente 79% e 87%) e il valore più alto dell'indice di Youden (0,66), il che lo renderebbe statisticamente il più performante. Tuttavia, in un'ottica clinica centrata sullo screening e sull'esclusione della malattia, è emersa con forza la superiorità del cut-off di 0,40, che è stato infine adottato come riferimento operativo per lo studio. Questo valore ha mostrato:

- la sensibilità più alta (89%), che consente di identificare la maggior parte dei soggetti con PH;
- un VPN del 98%, molto elevato, quindi fortemente rassicurante in caso di test negativo;
- un LR- di 0,14, il più basso tra tutti i cut-off analizzati, che rafforza la capacità del test di escludere la diagnosi in modo affidabile.

Queste caratteristiche rendono il cut-off S'/PAPs = 0,40 particolarmente adatto all'impiego in fase precoce, laddove la priorità clinica è non trascurare pazienti potenzialmente affetti da PH. Questo approccio appare ancora più giustificato alla luce della sottile presentazione clinica della PH in molti pazienti con SSc e della necessità di strumenti diagnostici sensibili da integrare in strategie di screening seriale ⁽¹¹⁵⁾.

Il confronto con il parametro TAPSE/PAPs (cut-off 0,55), ampiamente validato in letteratura, ha evidenziato come quest'ultimo conservi una specificità molto alta (98%) e una accuratezza superiore (95%), ma a scapito di una sensibilità più bassa (74%) e un LR- meno favorevole (0,26). In altre parole, TAPSE/PAPs risulta più

affidabile nel confermare il sospetto di PH (grazie al VPP elevato), mentre S'/PAPs = 0,40 eccelle come strumento di esclusione, minimizzando i falsi negativi e offrendo una finestra clinica di intervento precoce.

È interessante notare come, in assenza di linee guida consolidate per l'impiego clinico di S'/PAPs, i dati del nostro studio forniscano un contributo originale alla letteratura, suggerendo un valore soglia clinicamente utilizzabile che massimizza la sensibilità. Tali osservazioni potrebbero supportare in futuro l'inclusione di S'/PAPs all'interno di algoritmi diagnostici più articolati o score composti da impiegare nei programmi di sorveglianza ecocardiografica nei pazienti con SSc.

Il rapporto S'/PAPs, risultante dalla combinazione della velocità sistolica dell'anello tricuspidalico (TDI S') e della pressione arteriosa polmonare sistolica stimata, rappresenta un parametro sintetico e facilmente ottenibile nel corso di un'ecocardiografia transtoracica standard. La sua semplicità di calcolo, unita alla buona riproducibilità del TDI S', lo rende applicabile anche in contesti ambulatoriali, nei quali si richiede una valutazione rapida ma affidabile del ventricolo destro. In pazienti con sclerosi sistemica, dove il rischio di sviluppo di PH è noto ma l'esordio può essere subdolo, l'impiego routinario di questo parametro potrebbe facilitare una sorveglianza ecocardiografica più mirata, consentendo di intercettare precocemente i soggetti a maggiore probabilità di evoluzione.

In particolare, il cut-off di 0,40 individuato nel nostro studio appare adatto a essere utilizzato come valore soglia di allerta clinica: un valore inferiore richiede un approfondimento diagnostico strutturato, mentre un valore superiore potrebbe, in assenza di altri elementi di rischio, giustificare un monitoraggio più dilazionato nel tempo. Questo approccio potrebbe razionalizzare le risorse disponibili, evitando esami invasivi non necessari e, al tempo stesso, riducendo il rischio di ritardi nella diagnosi. Si ricorda, infatti, che il cateterismo cardiaco del cuore destro, elemento fondante per la diagnosi di PH, comporta, seppur in misura minima, rischi procedurali, rendendone la prescrizione limitata esclusivamente alle situazioni strettamente indispensabili per poter instaurare un corretto approccio terapeutico.

Oltre all'impiego come strumento di screening, il rapporto S'/PAPs può avere un ruolo importante anche nella stratificazione prognostica dei pazienti con SSc. La riduzione di questo parametro riflette infatti una compromissione dell'accoppiamento ventricolo destro–arteria polmonare, spesso precoce rispetto alla dilatazione cavitaria o alla franca disfunzione contrattile. In questo senso, valori $< 0,40$ non solo correlano con la presenza di PH, ma si associano anche a eventi avversi durante il follow-up, come evidenziato dalla nostra casistica. Il dato assume rilevanza anche nei soggetti non ancora diagnosticati per PH tramite cateterismo, ma in cui si osservano segni funzionali o clinici sospetti. L'integrazione del rapporto S'/PAPs in una valutazione multiparametrica permetterebbe di identificare precocemente quei pazienti a più alto rischio di evoluzione verso forme clinicamente manifeste di PH, contribuendo a orientare l'intensità del monitoraggio e, potenzialmente, l'inizio anticipato di una terapia mirata.

Il confronto diretto con TAPSE/PAPs conferma che, pur presentando quest'ultimo una specificità superiore, il parametro S'/PAPs fornisce un'informazione più affidabile in termini di sensibilità, VPN e stabilità tra operatori. Tali caratteristiche lo rendono preferibile in situazioni in cui la qualità dell'immagine ecocardiografica è subottimale, come spesso accade in presenza di comorbidità come l'interstiziopatia polmonare o l'enfisema, che spesso sono presenti nei pazienti con sclerosi sistemica. Un altro elemento a favore dell'S'/PAPs è la sua capacità di cogliere alterazioni contrattili precoci, anche in assenza di rimodellamento morfologico evidente, il che lo rende potenzialmente utile nelle fasi precliniche della disfunzione del ventricolo destro.

Pur mancando al momento una chiara collocazione del rapporto S'/PAPs all'interno delle linee guida internazionali, il parametro potrebbe essere integrato in algoritmi diagnostici stratificati. In tale prospettiva, un valore S'/PAPs $< 0,40$ potrebbe costituire uno dei criteri per l'invio del paziente a ulteriori approfondimenti, in associazione con altri dati clinici, ecocardiografici e laboratoristici (es. BNP, DLCO, sintomi da sforzo). La sua rapidità di esecuzione e interpretazione lo renderebbe particolarmente utile anche in setting periferici o ambulatoriali, dove l'accesso ad accertamenti invasivi può essere più limitato.

Questa integrazione operativa contribuirebbe a superare il tradizionale approccio binario (ipertensione polmonare presente/assente), permettendo una valutazione più sfumata e progressiva del rischio, basata su indicatori funzionali dinamici.

Nonostante l'evidente potenziale applicativo, l'S'/PAPs presenta ancora alcune criticità. Anzitutto, manca una standardizzazione internazionale dei cut-off validati su ampie popolazioni, in particolare nei soggetti con malattie del tessuto connettivo. I valori soglia proposti nella letteratura recente sono variabili e spesso derivati da coorti numericamente limitate o eterogenee per criteri diagnostici. Il nostro studio contribuisce a colmare parzialmente questa lacuna, ma ulteriori indagini multicentriche sono necessarie per confermarne l'uso su vasta scala.

In secondo luogo, non è ancora chiaro se l'S'/PAPs abbia un ruolo prognostico indipendente rispetto ad altri indici ecocardiografici, o se debba essere interpretato in combinazione con altri parametri morfologici e funzionali. La sua validazione in studi longitudinali, con endpoint clinici definiti, rappresenta quindi un passaggio obbligato per una piena affermazione nella pratica clinica e nella ricerca.

L'analisi da noi effettuata comporta inoltre dei limiti considerevoli di trattazione. Un primo limite strutturale dello studio riguarda l'asimmetria numerica tra i due gruppi analizzati, con una netta predominanza di pazienti appartenenti al gruppo senza ipertensione polmonare (n = 181) rispetto al gruppo con PH (n = 19). Sebbene tale disparità rappresenti un elemento di fragilità metodologica in termini di potenza statistica comparativa, essa riflette comunque una realtà epidemiologica consolidata: la prevalenza della PH nei pazienti affetti da sclerosi sistemica, pur non trascurabile, rimane bassa e raramente supera il 10–12% nelle principali casistiche⁽¹¹⁹⁾. La distribuzione osservata nella nostra coorte è quindi coerente con quanto riportato in letteratura, ma comporta inevitabilmente un maggior peso delle variabili e delle variazioni interindividuali nel gruppo PH, limitando la generalizzazione di alcuni confronti.

Un limite metodologico ancora più rilevante riguarda l'assenza di conferma invasiva nei pazienti classificati come liberi da ipertensione polmonare (SSc-noPH). Come noto, il cateterismo cardiaco destro rappresenta l'unico gold standard

per la diagnosi di PH. Tuttavia, per motivi logistici, clinici, o di scelta personale del paziente, non tutti i pazienti sottoposti a valutazione ecocardiografica in questo studio sono stati anche sottoposti a cateterismo. Ne deriva il rischio concreto che alcuni soggetti inclusi nel gruppo di pazienti privo di ipertensione polmonare presentassero in realtà una forma precoce o misconosciuta di PH, non identificata in assenza di segni ecocardiografici e clinici eclatanti. Tale errore potenziale dei casi può aver influito in modo significativo sulla stima della performance diagnostica dei parametri testati, soprattutto per un rapporto come S'/PAPs, che si propone proprio di intercettare forme iniziali di disfunzione ventricolare destra. A ciò si aggiunge una considerazione tecnica: l'ecocardiografia è un esame fortemente operatore-dipendente, e l'accuratezza nella stima della PAPs e nella misurazione di TAPSE e S' è influenzata dalla qualità delle immagini e dall'esperienza dell'ecografista. Sebbene in uno studio eseguito sempre presso il medesimo centro la concordanza tra operatori per il TDI S' sia risultata ottima, questo non elimina del tutto il rischio di bias sistematici legati all'interpretazione soggettiva delle immagini.

Un ulteriore elemento di complessità è rappresentato dalla presenza di terapie farmacologiche eterogenee all'interno della popolazione analizzata. Alcuni pazienti, sia nel gruppo SSc-PH che in quello SSc-noPH, risultavano già in trattamento con vasodilatatori specifici per la PH (antagonisti del recettore dell'endotelina, inibitori delle fosfodiesterasi, Selexipag) oppure con farmaci immunosoppressori e antifibrotici per il controllo della malattia di base. Tali trattamenti possono modificare in modo significativo i parametri ecocardiografici, in particolare riducendo le pressioni polmonari stimate, migliorare la contrattilità ventricolare destra e mascherare alterazioni funzionali iniziali. Questo fenomeno introduce un fattore di confondimento difficilmente quantificabile, che può alterare sia i confronti diretti tra gruppi, sia la reale performance diagnostica dei parametri testati, come il rapporto S'/PAPs. Inoltre, la variabilità nella durata del trattamento e nella risposta individuale complica ulteriormente l'interpretazione dei risultati, rendendo necessario, in studi futuri, un controllo più rigoroso delle terapie in corso e della loro interazione con i dati ecocardiografici.

In conclusione, l'analisi condotta ha permesso di evidenziare il potenziale clinico del rapporto S'/PAPs nella valutazione non invasiva dell'accoppiamento ventricolo destro–arteria polmonare nei pazienti affetti da sclerosi sistemica. Tuttavia, il lavoro svolto rappresenta un primo passo all'interno di un percorso che richiederà ulteriori approfondimenti per validare il parametro in modo più esteso e per definirne con precisione il ruolo nella pratica clinica.

Un primo sviluppo auspicabile riguarda la replica dello studio su coorti più ampie e multicentriche, in grado di superare il limite della bassa numerosità del gruppo PH e aumentare la generalizzazione dei risultati. In particolare, sarà fondamentale analizzare la performance diagnostica del parametro in contesti diversi, sia in centri di riferimento ad alta specializzazione sia in setting più periferici, dove l'esperienza ecografica può variare sensibilmente.

Un ulteriore elemento di approfondimento sarà rappresentato dall'impiego di protocolli prospettici longitudinali, che consentano di verificare la capacità predittiva del rapporto S'/PAPs nel lungo periodo. Valutare se un S'/PAPs ridotto sia effettivamente associato a una maggiore incidenza di PH o eventi avversi (scompenso, ospedalizzazioni, mortalità) permetterà di attribuire al parametro anche un valore prognostico indipendente, oltre che diagnostico. In tale ottica, sarebbe opportuno inserire il cut-off identificato ($S'/PAPs = 0,40$) all'interno di studi osservazionali con endpoint clinici definiti, valutando anche la sua evoluzione nel tempo e la risposta a terapie mirate. Un'altra prospettiva interessante riguarda la possibilità di validare l'impiego del rapporto S'/PAPs in pazienti ancora non in trattamento specifico, al fine di valutare il parametro nella sua forma grezza, non influenzata dalla terapia. Ciò consentirebbe di isolare meglio il valore fisiopatologico del rapporto e di escludere potenziali effetti confondenti legati alla risposta farmacologica. In parallelo, andrebbe indagato il comportamento del parametro nelle fasi molto precoci della PH, dove né la sintomatologia né gli esami convenzionali risultano ancora alterati in modo evidente.

Infine, una possibile evoluzione dell'impiego del S'/PAPs potrebbe consistere nella sua integrazione in algoritmi diagnostici complessi, che combinino parametri ecocardiografici, clinici e laboratoristici. L'obiettivo, in tal senso, sarebbe la costruzione di modelli di screening stratificato, in grado di indirizzare in modo più selettivo i pazienti verso esami invasivi o trattamenti specialistici, limitando al contempo il rischio di diagnosi tardive.

In definitiva, le prospettive aperte da questo studio non si limitano alla semplice conferma del valore diagnostico del rapporto S'/PAPs, ma si estendono alla possibilità di impiegarlo come strumento dinamico e integrabile nella gestione complessiva del paziente con sclerosi sistemica, sia in fase preclinica che avanzata.

7. CONCLUSIONI

I risultati emersi da questo studio suggeriscono che il rapporto ecocardiografico S'/PAPs rappresenta un parametro promettente per la valutazione non invasiva della funzione ventricolare destra e dell'accoppiamento ventricolo-arteria polmonare nei pazienti affetti da sclerosi sistemica. La sua applicazione, seppur ancora poco diffusa nella pratica clinica, ha mostrato un comportamento diagnostico equilibrato, sensibile e riproducibile, in grado di cogliere alterazioni funzionali compatibili con ipertensione polmonare anche in fase precoce.

Il confronto diretto con il parametro TAPSE/PAPs, attualmente più diffuso in letteratura, ha evidenziato una prestazione comparabile o persino superiore in termini di sensibilità, valore predittivo negativo e likelihood ratio negativo, soprattutto nel caso del cut-off di S'/PAPs pari a 0,40. Questo valore soglia, selezionato tra vari candidati attraverso l'analisi ROC, ha dimostrato di essere il più adatto nel nostro campione per escludere la presenza di PH, con un'elevata capacità di rassicurare il clinico in caso di test negativo. In tal senso, il cut-off di 0,40 si configura come una soglia sicura e clinicamente utile, da considerare in particolare nei programmi di screening e monitoraggio di soggetti ad alto rischio. Oltre alla sua performance diagnostica, il rapporto S'/PAPs si è dimostrato agevole da calcolare, poco influenzato dalla variabilità inter-operatore, e correlabile in modo significativo a molteplici aspetti clinici ed ecocardiografici rilevanti. La sua natura composita, che integra un parametro di contrattilità (S') e uno di carico (PAPs), ne rafforza il valore fisiopatologico e lo rende uno strumento adatto a descrivere l'interazione dinamica tra ventricolo destro e circolo polmonare, aspetto cruciale nella sclerosi sistemica.

In conclusione, pur riconoscendo i limiti legati alla numerosità del campione e all'eterogeneità delle condizioni cliniche, lo studio offre spunti concreti per l'introduzione del rapporto S'/PAPs nella pratica ecocardiografica quotidiana, con una potenziale applicazione come indice di screening, stratificazione del rischio e follow-up in pazienti con sclerosi sistemica. La validazione futura su coorti più ampie e diversificate, insieme a un'integrazione sistematica in algoritmi diagnostici e prognostici, potrà consolidarne il ruolo all'interno del percorso clinico-terapeutico di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* febbraio 1988;15(2):202–5.
2. Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* dicembre 2017;53(3):306–36.
3. Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* agosto 2015;41(3):367–82.
4. Tian J, Kang S, Zhang D, Huang Y, Zhao M, Gui X, et al. Global, regional, and national incidence and prevalence of systemic sclerosis. *Clin Immunol.* marzo 2023;248:109267.
5. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* febbraio 2008;37(4):223–35.
6. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* marzo 2002;81(2):139–53.
7. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 1 luglio 2021;60(7):3121–33.
8. Luo Y, Wang Y, Wang Q, Xiao R, Lu Q. Systemic sclerosis: genetics and epigenetics. *J Autoimmun.* marzo 2013;41:161–7.
9. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A, Iudici M, Giuggioli D, Furini F, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev.* ottobre 2014;13(10):1026–34.
10. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 3 aprile 2019;21(1):86.
11. Kouranloo K, Dey M, Elwell H, Nune A. A systematic review of the incidence, management and prognosis of new-onset autoimmune connective tissue diseases after COVID-19. *Rheumatol Int.* luglio 2023;43(7):1221–43.
12. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev.* ottobre 2008;8(1):36–40.
13. Johnson RW, Tew MB, Arnett FC. The genetics of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* aprile 2002;4(2):99–107.
14. Granel B, Chevillard C, Dessein A. [Genetic factors predisposing to fibrosis in systemic sclerosis]. *Rev Med Interne.* aprile 2005;26(4):294–303.
15. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* giugno 2009;48 Suppl 3:iii3-7.
16. Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Update on etiopathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):516–24.

17. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* ottobre 2008;38(2):132–60.
18. Wigley FM. Vascular disease in scleroderma. *Clin Rev Allergy Immunol.* giugno 2009;36(2–3):150–75.
19. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* agosto 2010;6(8):453–60.
20. Distler JHW, Gay S, Distler O. Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* ottobre 2006;45 Suppl 3:iii26–27.
21. Flower VA, Barratt SL, Ward S, Pauling JD. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(2):99–109.
22. Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J Dermatol.* gennaio 2010;37(1):11–25.
23. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* dicembre 2008;22(6):1093–108.
24. Silman AJ. Scleroderma. *Baillieres Clin Rheumatol.* agosto 1995;9(3):471–82.
25. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* febbraio 2000;43(2):444–51.
26. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* maggio 1980;23(5):581–90.
27. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* novembre 2013;72(11):1747–55.
28. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* dicembre 2014;73(12):2087–93.
29. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* gennaio 2013;12(3):340–54.
30. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol.* giugno 2023;64(3):412–30.
31. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* febbraio 2010;6(2):112–6.
32. Arif T, Adil M, Singh Sodhi J, Hassan I. Assessment of modified Rodnan skin score and esophageal manometry in systemic sclerosis: a study correlating severity of skin and esophageal involvement by objective measures. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* dicembre 2018;27(4):169–73.
33. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev.* settembre 2007;6(8):520–3.

34. Steen VD, Medsger TA. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* giugno 1997;40(6):1146–51.
35. Silver RM. Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis.* novembre 1991;50 Suppl 4(Suppl 4):854–61.
36. Braun-Moscovici Y, Brun R, Braun M. Systemic Sclerosis and the Gastrointestinal Tract-Clinical Approach. *Rambam Maimonides Med J.* 31 ottobre 2016;7(4):e0031.
37. Sallam H, McNearney TA, Chen JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther.* 15 marzo 2006;23(6):691–712.
38. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol.* novembre 2008;20(6):692–6.
39. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM.* agosto 2007;100(8):485–94.
40. Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. [Interstitial lung disease in systemic sclerosis]. *Rev Mal Respir.* ottobre 2007;24(8):1035–46.
41. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest.* settembre 2008;134(3):601–5.
42. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* giugno 2009;48 Suppl 3:iii40-44.
43. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 1 marzo 2013;22(127):6–19.
44. Katzen JB, Raparia K, Agrawal R, Patel JD, Rademaker A, Varga J, et al. Early stage lung cancer detection in systemic sclerosis does not portend survival benefit: a cross sectional study. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117829.
45. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J.* gennaio 2008;101(1):59–62.
46. Coppi F, Giuggioli D, Spinella A, Colaci M, Lumetti F, Farinetti A, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: identification of high-risk patient profiles in different patterns of clinical presentation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* luglio 2018;19(7):393–5.
47. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus.* 2005;14(9):702–7.
48. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* giugno 2009;48 Suppl 3:iii45-48.
49. The heart in scleroderma - PubMed [Internet]. [citato 18 maggio 2025]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18329539/>
50. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Garyfallos A, Settas L, Kitas GD. Micro- and macrovascular treatment targets in scleroderma heart disease. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):536–44.

51. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, Carpeggiani C, Maielli M, Varga A, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol.* giugno 1997;36(6):669–76.
52. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* ottobre 2006;45 Suppl 4:iv14-17.
53. Spinella A, Coppi F, Mattioli AV, Lumetti F, Rossi R, Cocchiara E, et al. Management of cardiopulmonary disease in patients with systemic sclerosis: cardiorheumatology clinic and patient care standardization proposal. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* settembre 2018;19(9):513–5.
54. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* gennaio 2023;61(1):2200879.
55. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* ottobre 2009;34(4):888–94.
56. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* febbraio 2012;39(2):319–28.
57. Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart Fail.* maggio 2017;5(5):337–46.
58. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation.* 29 marzo 2016;133(13):1240–8.
59. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 febbraio 2018;197(4):509–16.
60. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild Pulmonary Hypertension Is Associated With Increased Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 18 settembre 2018;7(18):e009729.
61. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* ottobre 2017;14(10):603–14.
62. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168706.
63. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* luglio 2011;128(1):21–6.
64. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* luglio 2014;73(7):1340–9.
65. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial

hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*. dicembre 2013;42(6):1575–85.

66. Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. giugno 2016;4(6):441–9.

67. Barkhane Z, Nimerta F, Zulfiqar S, Dar S, Afzal MS, Zaree A, et al. Independent Predictors of Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. maggio 2023;15(5):e39730.

68. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart*. maggio 2017;103(10):774–82.

69. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. settembre 2020;30(9):4918–29.

70. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail*. 2011;17(2):56–64.

71. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, Argiento P, Blasi E, Di Vilio A, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J*. agosto 2022;60(2):2102548.

72. Huston JH, Maron BA, French J, Huang S, Thayer T, Farber-Eger EH, et al. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function. *JAMA Cardiol*. 1 novembre 2019;4(11):1112–21.

73. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, Kane GC. Unraveling the RV Ejection Doppler Envelope: Insight Into Pulmonary Artery Hemodynamics and Disease Severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. ottobre 2017;10(10 Pt B):1268–77.

74. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. settembre 2019;12(9):e009047.

75. Smits AJ, Botros L, Mol MAE, Ziesemer KA, Wilkins MR, Vonk Noordegraaf A, et al. A systematic review with meta-analysis of biomarkers for detection of pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. aprile 2022;8(2):00009–2022.

76. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 27 settembre 2016;16(1):134.

77. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. agosto 1999;160(2):487–92.

78. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 19 dicembre 2006;48(12):2546–52.

79. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* gennaio 2019;53(1):1801897.
80. Giuggioli D, Bruni C, Cacciapaglia F, Dardi F, De Cata A, Del Papa N, et al. Pulmonary arterial hypertension: guidelines and unmet clinical needs. *Reumatismo.* 18 gennaio 2021;72(4):228–46.
81. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 22 dicembre 2015;132(25):2403–11.
82. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:199–227.
83. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* agosto 2006;5(8):689–702.
84. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs.* aprile 2011;20(4):567–76.
85. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 25 luglio 2013;369(4):330–40.
86. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1 febbraio 1996;334(5):296–301.
87. Badesch DB, Tapon VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 21 marzo 2000;132(6):425–34.
88. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J.* febbraio 2014;167(2):210–7.
89. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 24 dicembre 2015;373(26):2522–33.
90. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grünig E, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 5 ottobre 2021;78(14):1393–403.
91. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* dicembre 2010;138(6):1383–94.
92. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev.* 30 settembre 2017;26(145):170056.
93. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary

hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* settembre 2013;65(9):2412–23.

94. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 giugno 2010;181(12):1285–93.

95. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* febbraio 2009;60(2):569–77.

96. De Angelis R, Riccieri V, Cipolletta E, Del Papa N, Ingegnoli F, Bosello S, et al. Significant nailfold capillary loss and late capillaroscopic pattern are associated with pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 3 maggio 2024;63(6):1616–23.

97. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, et al. Nailfold Videocapillaroscopy in Systemic Sclerosis-related Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol.* 1 giugno 2020;47(6):888–95.

98. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Wigley F, Simms R, Bolster M, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* agosto 2014;44(1):55–62.

99. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, Thevissen K, De Pauw M, Deschepper E, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J.* maggio 2017;49(5):1602275.

100. Coirier V, Chabanne C, Jouneau S, Belhomme N, Ballerie A, Cazalets C, et al. Impact of Three Different Algorithms for the Screening of SSc-PAH and Comparison with the Decisions of a Multidisciplinary Team. *Diagnostics (Basel).* 22 settembre 2021;11(10):1738.

101. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* gennaio 2019;53(1):1801900.

102. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 24 dicembre 2013;62(25 Suppl):D22-33.

103. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Caretj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* aprile 2010;23(4):351–69; quiz 453–5.

104. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, Kuznetsova T, Selej M, Lu H, et al. Right Heart End-Systolic Remodeling Index Strongly Predicts Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension: Comparison With Validated Models. *Circ Cardiovasc Imaging.* giugno 2017;10(6):e005771.

105. Shukla M, Park JH, Thomas JD, Delgado V, Bax JJ, Kane GC, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* agosto 2018;34(8):1069–78.

106. Lotti R, DE Marzo V, Della Bona R, Porto I, Rosa GM. Speckle-tracking echocardiography: state of art and its applications. *Minerva Med.* agosto 2023;114(4):500–15.
107. Purmah Y, Lei LY, Dykstra S, Mikami Y, Cornhill A, Satriano A, et al. Right Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Major Adverse Cardiovascular and Heart Failure-Related Events: A Cardiac MRI Based Study of 7131 Patients With Known or Suspected Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* marzo 2021;14(3):e011337.
108. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* 1 aprile 2008;117(13):1717–31.
109. Simon MA, Rajagopalan N, Mathier MA, Shroff SG, Pinsky MR, López-Candales A. Tissue Doppler imaging of right ventricular decompensation in pulmonary hypertension. *Congest Heart Fail.* 2009;15(6):271–6.
110. Damy T, Viallet C, Lairez O, Deswarte G, Paulino A, Maison P, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* settembre 2009;11(9):818–24.
111. Wahl A, Praz F, Schwerzmann M, Bonel H, Koestner SC, Hullin R, et al. Assessment of right ventricular systolic function: comparison between cardiac magnetic resonance derived ejection fraction and pulsed-wave tissue Doppler imaging of the tricuspid annulus. *Int J Cardiol.* 18 agosto 2011;151(1):58–62.
112. Zimbarra Cabrita I, Ruisanchez C, Dawson D, Grapsa J, North B, Howard LS, et al. Right ventricular function in patients with pulmonary hypertension; the value of myocardial performance index measured by tissue Doppler imaging. *Eur J Echocardiogr.* settembre 2010;11(8):719–24.
113. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 1 settembre 2018;266:229–35.
114. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechchio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 novembre 2013;305(9):H1373-1381.
115. Colalillo A, Grimaldi MC, Vaiarello V, Pellicano C, Leodori G, Gigante A, et al. In systemic sclerosis, the TAPSE/sPAP ratio can be used in addition to the DETECT algorithm for pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Rheumatology (Oxford).* 30 maggio 2022;61(6):2450–6.
116. Grimaldi MC, Rosato E, D'Angelo A, Cristiano E, Marchitti S, Volpe M, et al. The prognostic role of the echocardiographic tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary arterial pressure (TAPSE/sPAP) ratio and its relationship with NT-proANP plasma level in systemic sclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1021048.
117. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 giugno 2008;177(11):1248–54.

118. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* gennaio 2015;28(1):1-39.e14.
119. Cullivan S, Cronin E, Gaine S. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med.* giugno 2024;45(3):411–8.
120. Zhou Y, Tabib T, Huang M, Yuan K, Kim Y, Morse C, et al. Molecular Changes Implicate Angiogenesis and Arterial Remodeling in Systemic Sclerosis-Associated and Idiopathic Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* agosto 2024;44(8):e210–25.
121. Lui JK, Cozzolino M, Winburn M, Trojanowski MA, Wiener RS, LaValley MP, et al. Role of Left Ventricular Dysfunction in Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Hypertension. *Chest.* giugno 2024;165(6):1505–17.
122. Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue Doppler imaging in very low birth weight infants. *Echocardiography.* giugno 2019;36(6):1145–52.
123. López-Candales A, Gunta SP, Vallurupalli S. True relationship between tricuspid annular motion and velocity displacement components: Potential role in assessing right ventricular decoupling. *Echocardiography.* luglio 2023;40(7):670–8.