

Pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis – too many grey zones

Plúcna hypertenzia asociovaná so systémovou sklerózou – príliš veľa sivých zón

Luknár M¹, Lesný P¹, Tuchyňová A², Rovenský J², Malinová J³, Gonçalvesová E¹

¹Centrum pre plúcnu hypertenziu, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava, Slovenská republika

Luknár M, Lesný P, Tuchyňová A, Rovenský J, Malinová J, Gonçalvesová E. **Pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis – too many grey zones.** Cardiology Lett 2017;26(1):47–51

Abstract. *Background:* Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an important cause of death in systemic sclerosis (SSc). Diagnosis of PAH is based on strict arbitrary hemodynamic criteria. Borderline conditions with pulmonary artery pressures in grey zones are not rare in SSc patients. The diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of these findings has not been satisfactorily clarified. Correct diagnostic conclusion has a major impact on appropriate treatment decisions.

Aim: To describe the results of diagnostic work-up in patients with SSc in a single centre referred for clinical or echocardiographic suspicion of PAH with special regard to borderline conditions.

Patients and methods: 104 patients (pts) with SSc were referred by rheumatologists to a PAH centre. Cardiovascular examination including echocardiography was performed. 57 pts (7 men) with suspicion of PAH underwent a complete PAH diagnostic algorithm including right heart catheterization. Median age was 61 (39–80 years). Estimated systolic pulmonary artery pressure <50 mm Hg or no tricuspid regurgitation was detected in 15 pts; however, catheterization was performed due to unexplained dyspnea.

Results: PAH was diagnosed in 23 (40%) pts who underwent right heart catheterization. Group II pulmonary hypertension due to left ventricular diastolic dysfunction was diagnosed in 12 (21%) pts. In 22 (39%) patients, no pulmonary hypertension was detected. Mean pulmonary arterial pressure of 21–24 mm Hg was present in 7 (32%) pts who did not meet the pulmonary hypertension criteria. Pulmonary wedge pressure of 12 to 15 mm Hg was present in 7 (30%) PAH patients. Of 15 pts with estimated systolic pulmonary pressure of <50 mm Hg or no tricuspid regurgitation on echo, 2 (13%) were diagnosed with PAH and 5 (33%) with group II pulmonary hypertension. Complications of right heart catheterization were rare.

Conclusion: Prevalence of PAH in a risk group of patients with SSc referred for clinical or echocardiographic suspicion of PAH is relatively high. However, borderline hemodynamic conditions in patients with dyspnea in context of SSc are frequent. Borderline situations require a correct interpretation and detailed evaluation as treatment strategy and patient outcome depend on a thorough diagnosis. Fig. 4, Tab. 1, Ref. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: pulmonary hypertension – systemic sclerosis – borderline pressures

Luknár M, Lesný P, Tuchyňová A, Rovenský J, Malinová J, Gonçalvesová E. **Plúcna hypertenzia asociovaná so systémovou sklerózou – príliš veľa sivých zón.** Cardiology Lett 2017;26(1):47–51

Z Centra pre plúcnu hypertenziu, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava, ²Národného ústavu reumatických chorôb, Piešťany a ³Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 14. decembra 2016; prijaté dňa 2. januára 2017

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Milan Luknár, Centrum pre plúcnu hypertenziu, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: milan.luknar@nusch.sk

Abstrakt. *Úvod:* Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) predstavuje významnú príčinu úmrtia u pacientov so systémovou sklerózou (SSc). Jej diagnóza je založená na splnení arbitrárných hemodynamických kritérií. Výskyt hraničných situácií s pľúcnicovými tlakmi v tzv. sivých zónach u pacientov so SSc nie je zriedkavý. Diagnostický, prognostický a terapeutický význam týchto stavov nie je úplne jasný. Vyžadujú si však doriešenie pomocou doplnkových metód, respektíve ďalšie sledovanie, keďže diagnostický záver má zásadný vplyv na terapeutické rozhodovanie.

Cieľ: Cieľom práce bolo opísať výsledky diagnostického procesu u pacientov so SSc v jednom centre poukázaných pre klinické alebo echokardiografické podozrenie na PAH so zameraním na hraničné stavy.

Pacienti a metódy: Retrospektívne sme analyzovali súbor 104 pacientov so SSc a dýchavicou, ktorí podstúpili klinické kardiologické vyšetrenie vrátane elektrokardiogramu a echokardiografie. 57 pacientov (7 mužov), medián veku 61 (39 – 80) rokov, s podozrením na PAH podstúpilo komplexný diagnostický algoritmus PAH vrátane pravostrannej srdcovej katetrizácie. Odhadovaný systolický tlak v pľúcnici < 50 mmHg alebo absencia trikuspidálnej regurgitácie sa zistili u 15 pacientov, katetrizácia sa však vykonala kvôli nevysvetlenej dýchavici. Zaznamenali sme výskyt jednotlivých klinických skupín PH, podiel pacientov so stredným tlakom v pľúcnici 21 – 24 mmHg, podiel pacientov s PAH a tlakom v pľúcnici v zaklinení 12 – 15 mmHg a výskyt PH u pacientov bez echokardiografických znakov, ako aj ďalšie vybrané aspekty diagnostiky PAH.

Výsledky: PAH sa zistila u 23 (40 %) pacientov, ktorí podstúpili katetrizáciu. Tlak v pľúcnici v zaklinení v rozmedzí 12 až 15 mmHg bol prítomný u 7 (30 %) pacientov s PAH. PH skupiny II pri diastolickej dysfunkcii ľavej komory bola prítomná u 12 (21 %) pacientov. PH sa nedokázala u 22 (39 %) osôb. Stredný tlak v pľúcnici 21 – 24 mmHg sa zistil u 7 (32 %) pacientov. Z 15 pacientov s odhadovaným systolickým tlakom v pľúcnici na základe echokardiografie < 50 mmHg alebo s absentujúcou trikuspidálnou regurgitáciou sa u dvoch (13 %) potvrdila PAH a u piatich (34 %) pacientov PH skupiny II. Komplikácie katetrizácie boli zriedkavé.

Záver: Prevalencia PAH v rizikovej skupine pacientov so SSc odoslaných na vyšetrenie pre klinické alebo echokardiografické podozrenie na PAH je pomerne vysoká. Výskyt hraničných hemodynamických stavov u pacientov s dýchavicou v kontexte SSc je častý. Hraničné situácie si vyžadujú správnu interpretáciu a starostlivé doriešenie, pretože od presnej diagnózy závisí terapeutická stratégia a osud pacienta. Obr. 4, Tab. 1, Lit. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: pľúcna hypertenzia – systémová skleróza – hraničné tlaky

Systémová skleróza (SSc) je chronické získané ochorenie spojivového tkaniva s nejasnou etiológiou. Postihuje kožu, svalový a kostný systém, ako aj vnútorné orgány. Mikrovaskulárne poškodenie, narušenie humorálnej a celúlarnej imunity, nadmerná produkcia kolagénu a fibroproduktívne zmeny spôsobujú ischémiu a nahradenie funkčného tkaniva kolagénom a inými glykoproteínmi. Klinickým dôsledkom je porucha funkcie viacerých orgánových systémov (1).

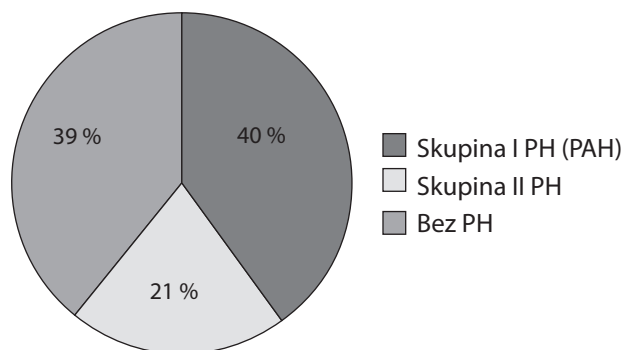
Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) je vzácne ochorenie a v súčasnosti predstavuje jednu z najvýznamnejších príčin úmrtia pacientov so SSc (2). K dispozícii je špecifická medikamentózna liečba, ktorá zmierňuje príznaky, zlepšuje funkčný stav, kvalitu života aj prežívanie chorých (3). Včasné stanovenie diagnózy sa spája s lepšou dlhodobou prognózou (4). Vzhľadom na postihnutie viacerých orgánových systémov u pacientov so SSc sa však na etiopatogenéze pľúcnej hypertenzie (PH) môže zúčastňovať viacero mechanizmov, nielen vazokonstrikcia, proliferácia endotelu a hypertrofia médiu drobných artérií a tvorba drobných intravaskulárnych trombov, ako je to v prípade PAH (5).

Problematika PH pri SSc sa vyznačuje viacerými hraničnými a nejednoznačnými situáciami, najmä v súvislosti s odlišením PAH od iných skupín v rámci klasifikácie PH. Nevyriešený ostáva aj najefektívnejší spôsob skríningu, včasnej

diagnostiky, ako aj terapeutické a prognostické zhodnotenie nálezu hraničných hodnôt stredného tlaku v pľúcnici.

Pacienti a metódy

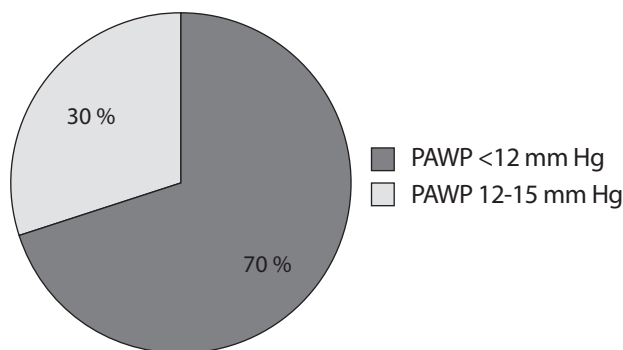
Vykonalí sme retrospektívnu analýzu u pacientov, ktorí boli vyšetrovaní v rámci podozrenia na PAH pri dýchavici v kontexte SSc. Do centra pre PH bolo v rokoch 2006 až 2016 prostredníctvom rajónnych kardiologických a reumatologických ambulancií odoslaných 104 pacientov. Pacienti podstúpili ambulantné klinické, echokardiografické a elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie v súlade s vyšetrovacím postupom podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) (3). Pacienti s významnou chybou mitrálnnej alebo aortálnej chlopne, stredne ťažkou až ťažkou systolickou dysfunkciou ľavej komory alebo s významnou ventilačnou poruchou, ako aj pacienti bez suspekcie na PAH nepokračovali v ďalšom vyšetrovaní a boli z analýzy vylúčení. U 57 chorých (50 žien) s dobrou funkciou myokardu a ľavostranných chlopní, bez významného postihnutia pľúc, bolo vyslovené podozrenie na PAH a títo pacienti podstúpili kompletný diagnostický algoritmus PAH, vrátane pravostrannej srdcovej katetrizácie v pokoji, ktorý zodpovedá aj v súčasnosti platným príslušným



Obrázok 1 Prevalencia plúcnej hypertenzie v súbore pacientov so systémovou sklerózou

Figure 1 Prevalence of pulmonary hypertension in the group of patients with systemic sclerosis

PAH – plúcna artériová hypertenzia (pulmonary arterial hypertension), PH – plúcna hypertenzia (pulmonary hypertension)



Obrázok 2 Prevalencia hraničných hodnôt tlaku v pľúcni v zaklinení u pacientov s diagnózou plúcnej artériovej hypertenzie

Figure 2 Prevalence of borderline pulmonary wedge pressures in patients with the diagnosis of pulmonary arterial hypertension

PAWP – tlak v pľúcni v zaklinení (pulmonary wedge pressure)

odporúčaniam ESC (3). Katetrizácia sa u všetkých pacientov vykonala cestou kanylácie pravej v. jugularis interna. Katetrizácia sa vykonala aj u pacientov s odhadovaným systolickým tlakom v pľúcni < 50 mmHg alebo s absenciou trikuspidálnej regurgitácie v prípade nevysvetlenej dýchavice alebo EKG nálezu dominancie, respektíve preťaženia pravej komory. Vstupné charakteristiky pacientov sú uvedené v **tabuľke 1**.

Cieľom našej práce bolo opísať výsledky skríningu PAH v rizikovej populácii pacientov so SSc v jednom centre a upozorniť na výskyt uvedených hraničných stavov, ako aj opísať niektoré ďalšie aspekty diagnostiky PAH pri SSc. Analyzovali sme podiel pacientov s jednotlivými druhmi PH, výsledok testu vazoreaktivity a podiel pacientov s hodnotami tlaku v zaklinení v rozmedzí 12 až 15 mmHg. V skupine pacientov, ktorí nespĺňali kritériá PAH, sme zhodnotili po-

diel osôb so stredným tlakom v pľúcni v rozmedzí 21 až 24 mmHg. Osobitne sme sledovali výsledok diagnostického procesu u pacientov bez echokardiografických znakov PH pri vstupnom vyšetrení. Zaznamenali sme tiež významné komplikácie katetrizácie.

Výsledky

PAH (skupina I klasifikácie PH) sa zistila u 23 (40 %) pacientov s klinickým, respektíve echokardiografickým podozrením. PH skupiny II pri diastolickej dysfunkcii ľavej komory sme zistili u 12 (21 %) pacientov. PH nebola prítomná u 22 (39 %) osôb, ktoré podstúpili katetrizáciu (**obrázok 1**).

Tlak v pľúcni v zaklinení v rozmedzí 12 až 15 mmHg sa zaznamenal u 7 (30 %) pacientov s diagnózou PAH (**obrázok 2**). Výsledok akútneho testu vazoreaktivity s intravenóznym adenozinom bol negatívny u všetkých pacientov s PAH.

Z 15 pacientov s odhadovaným systolickým tlakom v pľúcni na základe echokardiografie < 50 mmHg alebo s absentujúcou trikuspidálnou regurgitáciou sa u dvoch (13 %) potvrdila PAH a u piatich (34 %) pacientov skupina II PH (**obrázok 3**).

Stredný tlak v pľúcni v rozmedzí 21 až 24 mmHg sa zistil u 7 (32 %) pacientov, ktorí nespĺňali kritériá plúcnej hypertenzie (**obrázok 4**).

Diskusia

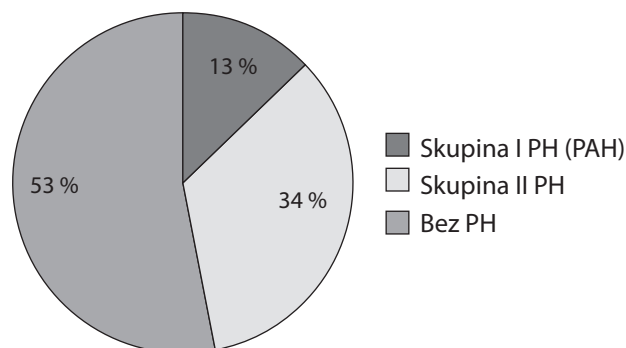
Výskyt PAH pri SSc sa udáva v rozmedzí 7,8 – 12 % v závislosti od charakteristiky pacientov a zvolenej metodiky (6).

Tabuľka 1 Vstupná charakteristika pacientov

Table 1 Baseline patient characteristics

Počet pacientov (Number of patients) (n)	57
Ženy (Women) (n)	50
Vek (roky, medián a rozptyl) [Age (years, median and range)] (n)	61 (39 – 80)
Forma SSc (limitovaná/difúzna SSc) [Form of SSc (limited/diffuse SSc)] (n)	52/5
Hlavný príznak (Main symptom) (%)	100
Dýchavica pri námahe (Dyspnea on effort)	
Funkčná trieda podľa WHO/NYHA (priemer ± SD) [NYHA/WHO functional class (mean±SD)]	2,7 ± 0,5
Čas od stanovenia diagnózy SSc (mesiace – medián, rozptyl) [Time from SSc diagnosis (months – median, range)]	6 (0* – 38)

*0 = pacienti, u ktorých bola SSc diagnostikovaná v rámci vyšetrovacieho postupu PAH (*0 = patients with SSc diagnosed at the time of PAH work-up). NYHA – New York Heart Association, SSc – systémová skleróza (systemic sclerosis), WHO – World Health Organization



Obrázok 3 Prevalencia pľúcnej hypertenzie triedy I (PAH) a triedy II u pacientov bez zjavných echokardiografických znakov pľúcnej hypertenzie

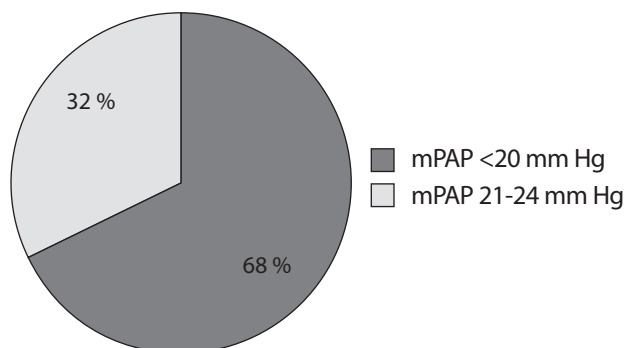
Figure 3 Prevalence of Group I (PAH) and Group II pulmonary hypertension in patients with no obvious signs of pulmonary hypertension on echocardiography
PAH – pľúcna artériová hypertenzia (pulmonary arterial hypertension), PH – pľúcna hypertenzia (pulmonary hypertension)

V našej skupine 104 pacientov poukázaných na diagnostiku PH pre dýchavicu bol výskyt PAH 22 %. Túto hodnotu však nie je možné považovať za všeobecnú prevalenciu PAH pri SSC, keďže išlo o selektovanú skupinu pacientov s vyšším rizikom, respektíve vopred vybraných pacientov s nálezom PH na echokardiografii.

Ukazuje sa, že prognóza PAH u pacientov so SSC je pri včasnom odhalení výrazne lepšia než pri stanovení diagnózy v pokročilejšom štádiu (4). Preto sa u pacientov so SSC odporúča skríning PAH. K dispozícii je viacero skríningových algoritmov využívajúcich rozličné kardiologické, reumatologické a pneumologické premenné (3, 7, 8). Zdá sa, že najvyššiu senzitivitu a špecifitu má skríningová metóda podľa Australian Scleroderma Interest Group (7). Nález PAH u dvoch pacientov z 15 osôb s nízkou echokardiografickou pravdepodobnosťou PH, respektíve s absenciou trikuspidálnej regurgitácie umožňujúcej odhad systolického tlaku v pľúcnici, dokumentuje nedostatočnú senzitivitu skríningového algoritmu podľa ESC. Katetrizácia preto môže byť odôvodnená aj v sivej zóne pacientov, ktorí síce nespĺňajú kritériá pravdepodobnosti PH podľa ESC, no majú kompatibilné klinické ťažkosti v neprítomnosti iných vysvetliteľných stavov. Túto úvahu podporuje skutočnosť, že významné komplikácie pravostrannej katetrizácie boli zriedkavé.

PH a PAH ako forma prekapilárnej hypertenzie sa v súčasnosti definujú pomocou jednoznačných diskriminačných kritérií vzhľadom na tlaky v pľúcnici (9). Ukazuje sa však, že jestvujú viaceré hraničné a nejasné pásma tlakov, ktorých diagnostický, terapeutický a prognostický význam doposiaľ nebol uspokojivo vysvetlený.

Prvou takouto sivou zónou je stredný tlak v pľúcnici v pásme 21 až 24 mmHg. Za normálny pokojový tlak sa považuje



Obrázok 4 Prevalencia hraničného stredného tlaku v pľúcnici u pacientov, ktorí nespĺňali kritériá pľúcnej hypertenzie

Figure 4 Prevalence of borderline mean pulmonary pressure in patients not meeting the pulmonary hypertension criteria
mPAP – stredný tlak v pľúcnici (mean pulmonary pressure)

hodnota ≤ 20 mmHg (10), no kritériom PH je z definície ≥ 25 mmHg. V našom súbore mala uvedené hodnoty takmer tretina pacientov, u ktorých katetrizačný nález nespĺňal arbitrárne kritériá PH. Klinický význam tohto nálezu ostáva nejasný, no zdá sa, že pacienti so SSC a hodnotami tlaku v tomto rozmedzí sú ohrození rizikom vývoja PAH a mali by byť pravidelne sledovaní (6).

Ďalšiu sivú zónu v rámci diagnostiky PH predstavuje tlak v pľúcnici v zaklivení v pásme vyššej normy, za ktorú považujeme hodnoty 12 – 15 mmHg. Hodnota tlaku v pľúcnici v zaklivení, ktorá podľa definície diskriminuje medzi prekapilárnou (a teda aj PAH) a postkapilárnou PH, je 15 mmHg (9). Avšak aj u niektorých pacientov s dysfunkciou ľavostranných srdcových oddielov, najmä v relatívne hypovolemickom stave, je pri katetrizácii možné namerať tlak v zaklivení ≤ 15 mmHg a postkapilárny charakter sa odhalí až pomocou fyzickej alebo objemovej záťaže (8, 11). V našom súbore pacientov sa uvedené hodnoty vyskytovali takmer u tretiny osôb, u ktorých sa uzavrela diagnóza PAH. Keďže poznatky o takejto „okultnej“ postkapilárnej PH sú pomerne nedávne a náš súbor pochádza z dlhšieho časového obdobia, je možné, že pri časti týchto pacientov by sa pomocou doplnkových manévrov odhalila postkapilárna PH pri diastolickej dysfunkcii ľavej komory (trieda II PH) a ich liečba by bola odlišná. Validácia záťažových manévrov a vplyvu následného terapeutického manažmentu na ich základe si vyžaduje ďalšie vedecké overenie (12).

V minulosti sa u všetkých pacientov s katetrizačným nálezom zodpovedajúcim PAH odporúčal test vazoreaktivity. Očakáva sa od neho odhalenie pacientov s akútnym poklesom tlakov v pľúcnici, ktorých možno bezpečne liečiť vysokými dávkami blokátorov vápnikových kanálov (3). Náš nález absencie akútnej vazoreaktivity u pacientov so SSC je v súlade s inými pozorovaniami a potvrdzuje aktu-

álne odporúčanie nevykonávať akútny vazodilatačný test u pacientov so SSc (3).

Veľká časť pacientov so SSc má intersticiálne ochorenie pľúc (13). Ďalším diagnostickým problémom je preto odlíšenie PAH (skupina I) od hypoxickej PH (skupina III), etiológia PH sa z tohto hľadiska môže u jednotlivého pacienta prekrývať v ďalšej pomerne širokej sivej zóne. Na odlíšenie týchto dvoch skupín možno využiť klinické a zobrazovacie metodiky, funkčné vyšetrenie pľúc, ako aj laboratórne ukazovatele v zmysle krvných plynov a novších biomarkerov (14). Zdá sa, že využitie frakčnej koncentrácie NO vo vydychovanom vzduchu na diagnostiku PAH pri SSc, na rozdiel od idiopatickej PAH, význam nemá (15). Vzhľadom na to, že pacienti s evidentným významným intersticiálnym pľúcny postihnutím boli z analýzy vylúčení, naša práca sa zamerala na hemodynamické hodnotenie a nemala ambíciu zaoberať sa problematikou odlíšenia hypoxickej od artériovej PH.

Záver

Prevalencia PAH v rizikovej skupine pacientov so SSc odoslaných na vyšetrenie pre podozrenie na PAH je pomerne vysoká. PAH vo všetkých prípadoch nereagovala na akútny vazodilatačný test. Podiel pacientov s hraničnými stavmi vzhľadom na hodnoty stredného tlaku v pľúcnici u pacientov s nálezom nesplňajúcim kritériá PH, ako aj „vyššieho normálneho“ tlaku v zaklinení u pacientov s katetrizačným nálezom zodpovedajúcim PAH, je významný. Pravostranná srdcová katetrizácia v tejto skupine pacientov je bezpečná a zdá sa odôvodnená aj u symptomatických pacientov so SSc, ktorí nemajú významné pľúcne postihnutie alebo evidentnú dysfunkciu ľavostranných srdcových oddielov. Naše výsledky podporujú potrebu skríningu PAH pri SSc, sledovania pacientov s hraničnými tlakmi v pľúcnici a starostlivé doriešenie nejednoznačných stavov s využitím pokročilých diagnostických metód, keďže ich odlíšenie má významný terapeutický dopad.

Poznámka: Poster *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis – too many grey zones* bol prezentovaný na 8. stredo európskom mítingu pľúcnej hypertenzie vo Viedni 18. 11. 2016.

Literatúra

1. Lukáč J. Systémová skleróza. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M (Eds.). Princípy internej medicíny 2. Bratislava: Slovak Academic Press; 2001:1439-1444.
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 940-944.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975.
4. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3522-3530.
5. Humbert M, Morrell N, Archer S, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S13-S24.
6. Condliffe R, Howard LS. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *F1000Prime Reports* 2015;7:06 (doi:10.12703/P7-06)
7. Thakkar V, Stevens MW, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R143-153.
8. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340-1349.
9. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Am Coll Cardiol*. 2013 Dec;62(25 Suppl):D42-50.
10. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-894.
11. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014;7(1):116-122.
12. Lesný P, Luknár M, Varga I, et al. Exercise hemodynamics can predict otherwise unpredictable left heart failure in patients referred due to suspicion of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2012;31:S69
13. Walker UA, Tyndall A, Cziráj L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-763.
14. Morales-Cárdenas A, Camila Pérez-Madrid C, Arias L, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016 Nov;15(11):1094-1108.
15. Cao Z, Mathai SC, Hummers LK, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Pulm Circ* 2016;6(4):545-550.