

James R. Seibold, M.D.  
Professor & Chief  
Division of Rheumatology  
University of Connecticut Health System  
Farmington, Connecticut, USA

## **Cardiovascular Issues in Scleroderma**

Lung and heart issues are the leading cause of death in scleroderma. In scleroderma, 10-15% of patients have evidence of pulmonary arterial hypertension (PAH, isolated high blood pressure in the lungs) and another 10-15% of patients have pulmonary hypertension (high blood pressure in the lungs either from lung damage or from heart failure).

Heart and lung involvement should be suspected if there is reduced exercise capacity – fatigue or shortness of breath with physical activity. Patients with scleroderma are limited by their musculoskeletal disease features and become physically de-conditioned as an intrinsic feature of their underlying disease. A high clinical index of suspicion for pulmonary hypertension is appropriate for all patients.

In general, PAH in scleroderma is less responsive to modern therapies than other forms of the syndrome. Possible explanations include its occurrence in older patients frequently in the presence of concomitant interstitial lung disease. It is possible that patients with scleroderma have more severe structural disease of their pulmonary blood vessels or have a reduced capacity or reserve in the right heart to accommodate elevated pulmonary vascular resistance. Earlier diagnosis and intervention should lead to better long term outcomes.

Regular screening can make a big difference and should be done at least once a year. The elements of screening include close history taking about level of physical activity and what symptoms limit same. Unexplained fluid retention or certain findings when listening to the heart are helpful signs. Most patients with pulmonary hypertension in scleroderma have abnormal pulmonary function testing and in ways that can enhance the doctor's suspicion. Echocardiography with Doppler (using sound waves to image the heart's chambers) is a useful screening tool although its accuracy in early, milder pulmonary hypertension or in the setting of concomitant lung disease is less than 50%. Elevated serum NT-proBNP (brain natriuretic peptide) can be detected in the blood and should cause consideration of either right or left heart disease. Right heart catheterization remains the definitive diagnostic test and permits accuracy in diagnosis as well as exclusion of occult left heart dysfunction.

All patients benefit from simple basic measures including weight loss, attention to fluid balance, agents to improve the efficiency of the heart, e.g. digoxin, supplemental oxygen and anticoagulation (blood thinning). Once medical therapy has been optimized, many patients make significant gains with cardiopulmonary rehabilitation training (CPRT) although this requires close physician guidance.

Recent years have witnessed the development of a variety of treatments that are highly specific to the pathophysiology of PAH. All forms of PAH share evidence of disruption of the endothelium – the critically important cells that line the blood vessels. As a result, there is

diminished production of blood vessel relaxing prostacyclin and nitric oxide and increased release of the blood vessel constricting endothelin.

Current agents licensed for use in PAH in scleroderma include synthetic prostacyclins; agents that potentiate the effects of nitric oxide (Type V cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors); and agents that block the interaction of endothelin with its receptors. There is great interest in studying the benefits of various combination therapies. There is increasing interest in measuring their benefits if used at earlier stages of disease. All of these agents are uniquely and specifically suited to the blood vessel issues of PAH.

These agents are very complex and choosing the correct initial treatment requires considerable expertise. Pulmonary Hypertension Centers are important in identifying pulmonary hypertension and in choosing the correct path in treatment.

These drugs are extraordinarily expensive. Health benefits in different countries influence choice of therapy as do specific clinical features in each individual patient. All of these drugs were developed under government programs that foster drug development for rare or "orphan" diseases. In part, because the "market" is small, the cost per prescription is high.

All of these treatments reduce shortness of breath, improve exercise capacity, and slow the rate of clinical worsening.

### **Dansk oversættelse:**

Lunge og hjerte problemer er førende årsag til dødsfald indenfor sklerodermi. 10-15% af patienterne har pulmonal arterial hypertension (PAH, som er forhøjet blodtryk i lungerne), og andre 10-15% af patienterne har pulmonal hypertension (højt blodtryk i lungerne enten pga ødelagte lunger eller svagt hjerte)

Hjerte og lunge involvering bør være under mistanke hvis der er reduceret motionskapacitet - træthed eller stakåndethed ved fysisk aktivitet. Patienter med sklerodermi er begrænsede af sygdomme i bevægeapparatet og vil være i fysisk dårlig kondi som en effekt af deres underliggende sygdom. Det er derfor vigtigt at have stor fokus på samtlige patienter for pulmonal hypertension.

Generelt er PAH ved sklerodermi mindre modtagelig for moderne behandling end andre former af sygdommen. En mulig forklaring kan findes i forekomsterne hos ældre patienter som ofte har andre lungerelaterede sygdomme. Det er muligt at patienter med sklerodermi har mere alvorlige strukturelle sygdomme i deres pulmonale blodkar eller har reduceret lungekapacitet eller hjertets højre side har svært ved at rumme det forhøjede blodtryk. Tidlig diagnose og indgriben burde føre til bedre og længerevarende resultat.

Regelmæssig undersøgelse kan gøre en stor forskel og bør foretages mindst en gang om året. Elementerne af undersøgelsen inkluderer opfølgning på grad af fysisk aktivitet og symptomer på begrænsning. Uforklarlig væskesamling eller bestemte fund når der lyttes til hjertet er gode guidelines. Fleste sklerodermi patienter med højt blodtryk i lungerne har unormal lungefunktions test og på måder som kan forbedre lægens mistanke. Ultralysskanning af hjertet er et godt redskab selvom dens nøjagtighed i tidlig, mild

pulmonær hypertension eller konstatering af en samtidig lungesygdom er mindre end 50%. Forhøjet værdi af NT-proBNP (brain natriuretic peptide) kan findes i blodet og kan danne baggrund for overvejelse af enten højre eller ventre hjertesygdom. Indføring af kateter i højre hjerte udgør stadig den endelige diagnostiske test og godkendelser præcision i diagnosen samt udelukkelse af nedsat funktion i venstre hjertehalvdel.

Alle patienter har gavn af simple foranstaltninger som inkluderer væggtab, fokus på vægtbalance, medicin til at forbedre effekten af hjertet, f.eks. digoxin, ilt og blodfortyndende. Så snart medicinsk behandling er blevet optimeret, har mange patienter glæde af kredsløbstræning under tæt opsyn af en fysioterapeut/træner.

De senere år er der sket en udvikling af forskelligheden af behandlinger der er specielle for funktionsforstyrrelserne i PAH. Alle former for PAH deler bevis for nedbrydelse af endotelet (dvs. det der beklæder indersiden af organerne) - de vigtige celler der udgør blodkar. Som resultat heraf, vil der være nedsat produktion af blodkarafslappende prostacyclin og nitrogenoxid og øget frigivelse af blodkar sammentrækkende endothelin (Endothelin: gruppe af peptidsignalstoffer, som produceres i blodkarrenes endothelceller, og som fremkalder sammentrækning af de glatte muskelceller i blodkarrets væg som led i blodkarrenes løbende tilpasning af deres diameter til den blodmængde, de befordrer. Kilde: Den store Danske Encyclopædi)

Nuværende medicin der er bruges til PAH ved sklerodermi inkluderer syntetiske prostacyclinanaloger, der forstærker virkningen af nitrogenoxid, (Type V cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors), samt medicin til at blokere for interaktion af endothelin med dets receptorer. (levende cellers signalmodtagere. Receptorer er store proteinmolekyler, som binder signalmolekyler. Kilde: Den store danske encyclopædi)

Disse medicin er meget komplekse og at vælge den rette indledende behandling kræver stor overvejende ekspertise. Pulmonary Hypertension Centre (specialiserede centre) er meget vigtige til at identificere pulmonal hypertension og dermed vælge den rette behandlingsform.

Medicinen er meget dyr. Sygesikringerne i de forskellige lande har stor indflydelse på behandlingsform ligesom specifikke kliniske metoder i hver individuel patient har. Al medicin er udviklet under regeringsprogrammer som har fokus på medicinsk udvikling inden for sjældne sygdomme. Men fordi "markedet" er lille, er hver recept dyr.

Al medicin reducere åndedrætsbevær, forbedrer lungefunktionen og nedsætter hastigheden for sygdommens udvikling.