

## CAZURI CLINICE

CZU: 616.1:616.5-004.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.26>**AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ LA PACIENȚII  
CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ**<sup>1</sup> GUȚAN Inesa, medic cardiolog<sup>1</sup> DODU Stela, medic cardiolog<sup>1</sup> PANFILE Elena, dr. șt. med<sup>1</sup> LÎȘÎ Dorin, dr. șt. med., conf. cercetător<sup>1</sup> CIOBANU Nicolae, dr. hab. șt. med., prof. cercetător<sup>2</sup> MAZUR-NICORICI Lucia, dr. hab. șt. med., prof. univ.<sup>2</sup> VETRILĂ Snejana, dr. șt. med., conf. univ.<sup>2</sup> MAZUR Minodora, dr. hab. șt. med., prof. univ.<sup>1</sup>Instituția medico- sanitară publică Institutul de Cardiologie<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*e-mail: lucia.mazur@usmf.md***Rezumat.**

Sclerodermia sistemică este o boală generalizată a țesutului conjunctiv caracterizată prin exprimarea manifestărilor patologice ale pielii, sistemului musculo-scheletic cu afectarea cordului, plămânilor, rinichilor, tractului gastrointestinal și tulburări vasospastice difuze cauzate de afectarea țesutului conjunctiv, predominând fibroza de tip microangiopatie obliterantă. Manifestările cardiovasculare au fost remarcate la aproximativ 10% dintre pacienții cu sclerodermie sistemică, fiind un predictor important al mortalității pacientului și adesea asociat cu un prognostic nefavorabil.

**Cuvinte cheie:** sclerodermie sistemică, tulburări vasospastice, afectarea cardiovasculară.

**Резюме. Сердечно-сосудистые поражения у пациентов с системной склеродермией.**

Системная склеродермия – генерализованное заболевание соединительной ткани, характеризующееся выражением патологических проявлений кожи, опорно-двигательного аппарата с поражением сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта и диффузными вазоспастическими нарушениями, вызванными повреждением соединительной ткани и преобладание фиброза по типу облитерирующей микроангиопатии. Сердечно-сосудистые проявления возникают примерно у 10% пациентов с СС, являются важным предиктором смертности пациентов и часто связаны с неблагоприятным прогнозом.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, вазоспастические расстройства, сердечно-сосудистые повреждения.

**Summary. Cardiovascular damage in patients with systemic scleroderma.**

Systemic sclerosis is a generalized disease of the connective tissue characterized by the expression of pathological manifestations of the skin, musculoskeletal system with damage to the heart, lungs, kidneys, gastrointestinal tract and diffuse vasospastic disorders caused by damage to the connective tissue and the predominance of fibrosis the type of obliterating microangiopathy. Cardiovascular manifestations occur in about 10% of patients with SSc, being an important predictor of patient mortality and often associated with an unfavorable prognosis.

**Key words:** systemic scleroderma, vasospastic disorders, cardiovascular damage.

**Introducere**

Sclerodermia sistemică (SSc) reprezintă o maladie generalizată a țesutului conjunctiv caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, a organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal) și a dereglărilor vasospastice difuze cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante [1].

SSc se caracterizată în primul rând prin îngroșarea și rigiditatea pielii [2], clasificându-se prin formă localizată și sistemică. Sclerodermia localizată se caracterizează printr-o scleroză primară limitată la piele, care implică ocazional țesutul adipos, mușchiul și fasciile. Forma sistemică poate fi divizată în sclerodermie sistemică cutanată limitată și sclerodermie sistemică cutanată difuză cu modele divergente de implicare a organelor, profiluri de autoanticorpi și prognostic rezervat [3].

Ultimele probe științifice, analizând 39 de publicații, au raportat că prevalența sclerodermiei sistemice în Europa și America de Nord a fost de 7,2-33,9 cazuri la 100.000 de persoane, cu o rată anuală de incidență de 0,6-2,3 cazuri la 100.000 de persoane [4]. A fost remarcată prevalența feminină, față de cea masculină la începutul vieții adulte (7:1), cu descreștere în decada a cincea la 2 - 3:1 [5].

Implicarea cordului în SSc a fost identificată pentru prima dată în 1926 de către Heine [6], urmat de Weiss et al, care au descris 9 cazuri de SSc cu insuficiență cardiacă congestivă și s-a postulat pentru prima dată că etiologia este fibroza cardiacă [2]. Din punct de vedere istoric, manifestările cardiace în sclerodermie s-au limitat la o fibroză miocardică progresivă care a fost observată la secțiunea de autopsie a inimii [6]. De la aceste observații inițiale, s-a stabilit că SSc poate implica miocardul, arterele coronare, pericardul și sistemul de conducere.

Mecanismul de apariție a SSc este complex și insuficient elucidat. Patogenia bolii descrie 3 elemente principale: leziunea celulei endoteliale, activarea imună, fibroza [7]. Este elucidat că un agent cauzal necunoscut induce activarea celulelor imune și inflamatorii la gazdele predispușe genetic, ce conduce la inflamație cronică. Aceste evenimente patologice prezintă un comportament anormal caracterizat prin scăderea producției de prostaciline (rol vasodilatator) și creșterea endotelinei (rol vasoconstrictor), fapt ce este urmat de adeziunea și activarea trombocitelor, exprimarea de molecule de adeziune cu rol în chemotaxisul limfocitar; treptat, vasoconstricția și agregarea plachetară conduc la obliterarea sistemului vaselor mici [8]. Apoi, limfocitele T se acumulează în tegument, se activează și eliberează cantități crescute de citokine și factori de creștere (IL-1, IL-4, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, TGF  $\beta$ ) și alte proteine cu rol în stimularea producției de matrice extracelulară (colagen) de către celula fibroblastică, astfel încât se creează condițiile depunerii cutanate sau viscerale [9].

Reieșind din cele expuse manifestările cardiovasculare apar la circa 10 % din pacienții cu SSc, fiind un predictor important a mortalității pacienților și deseori asociate cu prognostic nefavorabil [10]. Țintele de afectare cardiovasculară în cadrul SSc sunt: miocardul, sistemul de conducere, arterele coronare, valvele cardiace și pericardul. Totodată aritmiile în cadrul SSc sunt cele mai frecvente complicații cardiace conform bazei de date a Ligii Europene împotriva Reumatismului, care a indicat că dintre 128 de decese legate de SSc, dintre care 26% au fost atribuite originii cardiace, în timp ce aritmiile au reprezentat 6% din totalul deceselor [11]. Pe de altă parte, un alt studiu aplicat pe 53 de pacienți cu SSc, 42% au pre-

zentat una sau mai multe caracteristici anormale pe ECG. Astfel, monitorizarea Holter ECG /24 de ore a notat 66% dintre pacienți au prezentat aritmii supraventriculare, 40% - extrasistolii ventriculare, 90% - tahiaritmii ventriculare. Datele mai vechi au atestat că 16% dintre pacienții cu SSc au fost observați cu bloc de ramură stângă și 8% bloc AV gr. I [12].

Incidența implicării pericardului în sclerodermie este de aproximativ 50% conform rezultatelor autopsiei, dar pericardita simptomatică se manifestă la aproximativ 16% dintre pacienții cu sclerodermie difuză [13].

Hipertensiunea pulmonară (HTP), este una dintre cele mai frecvente complicații cardiace ale sclerodermiei sistemice, cu o prevalență raportată până la 12% [14]. HTP asociată sclerodermiei sistemice are o rată de mortalitate excedentă, cu o supraviețuire medie de numai circa trei ani. Până la 15% dintre pacienții cu SSc vor fi diagnosticați cu HTP pe parcursul bolii, cu o incidență cumulativă crescândă odată cu creșterea duratei bolii [15]. HTP în SSc se poate datora unei HTP izolate care afectează arterele pulmonare mici. Cu toate acestea, în prezența unei boli pulmonare interstițiale de severitate diferită, HTP poate fi rezultatul bolii pulmonare cronice. Mai mult, deoarece fibroza miocardică și disfuncția ventriculară stângă pot exista și în SSc, HTP poate fi datorată bolii cronice ale inimii stângi.

Disfuncția miocardică include: disfuncția VS, disfuncția VD, insuficiența cardiacă. Mulți pacienți cu sclerodermie sistemică prezintă disfuncție ventriculară dreaptă ca o consecință a HTP, pe când cu disfuncție ventriculară stângă mai puțini pacienți. Într-un studiu multicentric pe 570 de pacienți cu sclerodermie sistemică, doar 1,4% au prezentat disfuncție sistolică a ventriculului stâng confirmate prin ecocardiografie, 22,6% au prezentat hipertrofie ventriculară stângă și 17,7% disfuncție diastolică a ventriculului stâng [16].

Afectarea vaselor mici în sclerodermia sistemică este determinată în primul rând de activarea și lezarea celulelor endoteliale, ceea ce duce la supraexpresia moleculelor de adeziune, recrutarea celulelor imune, fibroza intimală și proliferarea fibroblastelor [17]. Evenimentele ischemice și necroza miocardului este rezultatul atât bolii vasculare ocluzive, cât și vasospasmului intermitent (renumitul „fenomen Reynaud miocardic”), fapt ce s-a dovedit a fi principalul mecanism asociat cu evenimentele ischemice miocardice în aceste cazuri [18].

Afectarea endocardului contribuie la formarea valvulopatiilor în cadrul SSc cu evoluție benignă. Din cauza prevalenței scăzute a implicării valvulare la pacienții cu SSc, nu este considerată o manifestare tipică. S-a raportat că leziunea valvei mitrale este cea mai frecvent întâlnită, deși majoritatea nu au consecințe hemodinamice și sunt asimptomatice. Conform

studiilor recente, debutul prematur al stenozei severe a valvei aortice (SA) poate fi o altă complicație cardiacă. Simptomele clinice ale bolilor valvulare au caracteristici similare cu cele ale bolnavilor fără SSc [19].

Pacientă, 66 ani, a fost internată în IMSP IC cu acuze la dispnee la efort fizic neînsemnat, periodic în repaos, apariția și progresia edemelor periferice, cu agravare de aproximativ 2 luni, disconfort retrosternal cu caracter de frigere care nu este legat de efort fizic, cu intensificare preponderent nocturnă, uneori palpitații cardiace, disfagie, artralgiile difuze, parestezie la frig și înălbirea degetelor mâinilor și picioarelor, atunci când acestea sunt expuse la temperaturi scăzute sau în situații de stres, slăbiciune generală marcată, agravată progresiv în ultimele trei luni cu perioade de exacerbare. Din anamneză, se cunoaște că debutul simptomatologiei a început din anul 2000 exprimat prin fenomenul Raynaud, poliartralgiile, eritem și indurația falangelor mâinilor, însă prima adresare la reumatolog a fost peste 10 ani. S-a stabilit diagnosticul de Sclerodermie sistemică limitată: edem indurativ al palmelor și degetelor mâinilor și plantelor, edem facial, sindrom Raynaud, afectare articulară (poliartralgiile, contracturi în flexie), afectare pulmonară (pneumofibroza difuză, dereglări ale mecanicii respirației de tip restrictiv), afectarea tractului digestiv (esofagită cu disfagie), activitate moderată. Hiperuricemie. Hipertensiune arterială grad II, risc adițional foarte înalt. Pielonefrită cronică, în remisie.

Astfel, a fost inițiat tratament cu: Tab. Methilprednisolon și Tab. Plaquenil după schemă, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, vasodilatatoare periferice, preparate de calciu și vitamina D3. Din investigațiile paraclinice efectuate în 2010, s-a remarcat:

Spirometria: dereglări ale mecanicii respirației de tip restrictiv parțial și obstructiv moderat.

ECG – Ritm sinusal. FCC 64 c/min. Axa electrică a cordului deplasată spre stânga. Bloc fascicular de ram drept și stâng anterior al fascicolului His.

Ecocardiografia – Dilatarea moderată AS, VD, VS. FE 60%. HVS. Regurgitare de valvă mitrală și tricuspida grad II, de valvă aortică și pulmonară grad I-II. HTP moderată. PSAP 38 mmHg.

Radiografia stomacului + esofagului + irigoscopia – Esofagită cronică. Gastropatie cronică, atrofică. Duodenită cronică. Doliho-mega colon.

Din motivul aderenței scăzute la tratament și la recomandările oferite, starea generală a pacientei, s-a agravat prin progresia afectării tegumentare cu indurație marcată, dispnee și disfagie. Consultată repetat de către reumatolog, la tratament a asociat tab. Cuprenil 250 mg după schemă.

În 2016 – pacienta se spitalizează repetat pentru corijarea tratamentului în secția specializată de Reu-

matologie. Acuzele la internare remarcă apariția acceselor de dureri constrictive retrosternale la efort fizic mic, progresarea dispneei inspiratorii și expiratorii la efort, palpitații cardiace, tumefierea articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor însoțite de edem pronunțat, indurativ, prezența contracturilor în flexie ale mâinilor, disfagie, astenie. Pe parcursul spitalizării pacienta a fost evaluată clinic și paraclinic, unde s-a determinat creșterea valorii creatinkinazei-MB (126 U), însă cu valori normale ale troponinelor cardiospecifice. De asemenea se remarcă proteinurie, creșterea VSH și a proteinei C reactive. Pacienta a fost consultată de către medicul cardiolog, care recomandă transferul pacientei în Institutul de Cardiologie. Din evaluările clinice și paraclinice efectuate pe parcursul spitalizării, merită a fi menționat:

Holter ECG 24 h - Ritm de bază sinus, o ușoară tendință spre bradicardie în orele dimineții. FCC mediu 57 c/min. FCC max – 80, minim 57. Extrasistolie s/v foarte frecvente, trigeminie, bigeminie, politope, uneori blocate. EV frecvente polimorfe, politope, cuple. Pe parcursul înregistrării – unda T negativă și subdenivelarea de ST, submaximală în jur de 2,5 mm în canalul B (mai probabil cauzată de BRD). PQ prelungit. Bloc AV grad I. Pauza cea mai lungă 2036 ms (04:20:01).

Ecocardiografia – FE 42%. Stenoză moderată de valvă aortică (V max 3,3 m/s, GP max 44,2 mmHg), cu regurgitare aortică grad II. Dilatarea moderată a tuturor cavitațiilor cordului. Hipertrofie moderată a miocardului SIV. Funcția de contracție este moderat difuz redusă mai pronunțată a miocardului segmentelor apicale. Regurgitare de valvă mitrală grad II-III, de valvă tricuspida grad III. Afectarea relaxării miocardului VS. HTP severă. PSAP 55 mmHg.

Având în vedere lipsa în dinamică a durerilor cu caracter de frigere, lipsa dinamicii negative pe traseul ECG, marcherii de necroză cardiacă – negativi, s-a exclus angină pectorală instabilă, pacienta a fost externată în stare satisfăcătoare cu recomandări.

Următoarea adresare a pacientei la medicul cardiolog, are loc în anul 2018, atunci când dezvoltă o stare presincoapală, ulterior fiind depistat bloc AV grad II tip 2, astfel pacientei a fost implantat ECS tip DDDR. Tot atunci este examinată Ecocardiografic unde se confirmă stenoza moderată de valvă aortică (Gp max – 43 mmHg). FE 43%. Regurgitare de valvă mitrală grad II-III, de valvă tricuspida grad III. După implantul de ECS starea generală cu ameliorare, pacienta fiind externată cu recomandări.

În luna iulie a anului 2021, starea generală a pacientei cu agravare exprimată prin acuze la dureri retrosternale violente cu caracter apăsător, pacienta se adresează de sine stătător la IMSP AMU, unde se

colectează markerii de necroză cardiacă: Troponina – 21, CK-MB – 100. Pacienta a fost redirecționată la spitalul de gardă pe infarct miocardic, cu suspjecție de infarct miocardic acut. Pe traseul ECG – bloc complet de RS, pe fon de ECS. CK-MB – 143, Troponina 48.000. A fost luată decizia de efectuare a coronaroangiografiei, unde se depistează: leziuni aterosclerotice bicoronariene: stenoze neimportante pe LMCA și LAD. La EchoCord – se depistează o scădere semnificativă a FE – 36%, stenoză severă de valvă aortică cu regurgitare II. Hipokinezia difuză a miocardului VS, asincronia SIV, îngroșarea foștelor pericardului, lichid cu fibrină în cantitate minimală. În regiunea apicală a VS se determină cordaje multiple false. Regurgitare de valvă mitrală grad III, de valvă tricuspida grad I-II. Disfuncție diastolică de grad I. HTP moderată. Pacienta externându-se cu stare satisfăcătoare și recomandări. Însă starea generală în următoarele luni fiind cu agravare din motivul progresiei dispneei și a semnelor de insuficiență cardiacă, acuze pentru care peste patru luni se reinternează în Institutul de Cardiologie. La momentul examinării starea generală a pacientei gravă, hemodinamic stabilă, poziția bolnavei activă, conștiința clară, tipul constituțional astenic. Se determină edeme moderate pe gambe, edem dur al feței cu ștergerea pliurilor de pe frunte, nasul ascuțit, buzele strânse (microstomie), pliuri radiale în jurul buzelor, cicatrici stelate, de asemenea se determină edem dur al degetelor, sclerodactilie (mâini în gheară), fenomen Raynaud, ulcerări digitale, tegumente indurate, uscate.

Șocul apexian se determină în spațiul intercostal V pe linia medioclaviculară stângă. Limitele matității relative a cordului fiind deplasate bilateral, zgomotele cardiace ritmice, clare. Frecvența contracțiilor cardiace: 60 c/min. Tensiunea arterială: 110/80 mmHg la ambele membre superioare.

Din evaluările paraclinice, se evidențiază o creștere ușoară a glicemiei bazale, transaminazelor, PCR (29.5 U/L) și factorul reumatoid (44,6 U/L), proteinurie și o creștere semnificativă a NT-ProBNP – 12247. La pacientă a fost suspectat sindrom antifosfolipidic secundar, care a fost confirmat prin prezența Anti – Beta2 Glycoprotein IA IgA/IgM/IgG.

Pe traseul ECG – s-a determinat lucrul suficient al stimulatorului, cu FCC 60 c/min.

La EchoCord - Stenoza aortică valvulară moderată (Vmax 3,0 m/s, GP max 36 mmHg). Regurgitarea VAo gr II. Dilatarea considerabilă AS, AD, moderată VS,VD. AS 56 mm. AD 5 mm, VD 33 mm, DTD 62 mm, DTS 54 mm, VTD 194 ml, VTS 140 ml. Hipertrofia moderată m-lui SIV 12 mm. Pe fon de hipokinezie pronunțată a m-lui VS se determină akinezia m-lui segmentelor apicale ale pereților VS și SIV și segmentelor de mijloc al peretelui anteroseptal VS. FE-23% Simpson. Funcția de contracție VD este sever redusă. În regiunea apicală VS se determină tromb parietal 32,0x9,1mm. Lichid cu fibrină în cavitatea pericardului în cantitate minimală PPVS 4 mm, bazal AD 4mm, PLVS 5 mm. Regurgitarea valvei tricuspide gr IV, de valvă mitrală gr III, de valvă pulmonară gr II. HTP severă. VCI 28 mm.

Radiografia cutiei toracice - Semne de stază venoasă. ECS pe stânga. Hilii pulmonari: HTP. Sinusurile costo-diafragmale: Colecție de lichid la nivelul sinusului și supradiafragmal pe dreapta.

USG cavității pleurale - Cavitatea pleurala dreapta: cu fibrina – 200 ml, cavitatea pleurală stângă: cu fibrină - 800 ml, sub anestezie locală cu sol. Lidocaină 2% 4ml s-a efectuat puncție pleurală stânga cu evacuare 500 ml de lichid galben transparent (exudat).

Radiografia mâinilor - Osteoporoză difuză a formațiunilor anatomice ale mâinilor, contractura bilaterală a degetelor II-V mai evident la mâna dreaptă, subțierea falangelor distale degetelor II-V mâinii stângi și II-III a mâinii drepte, calcinoza punctiformă în regiunea degetului mâinii și antebrațului stâng. Tablou radiologic de sclerodermie. Dinamica radiologică 2008-2009-2010-2011 se determină progresia osteoporozei difuze, formarea contracturilor multiple degetelor, subțierea falangelor, cu apariția mici calcificări în țesuturile moi a mâinii stângi.

Radiografia plantelor - Osteoporoză oaselor plantare, semne de artroză gradul I în articulațiile metatarsofalangiene, preponderent pe dreapta.



Figura 1. Aspectul general al pacientei cu sclerodermie.

Astfel, a fost calculat indicele de activitate a bolii, acesta fiind de 10 puncte, ceea ce demonstrează o activitate înaltă a bolii. În dinamică, starea generală a pacientei a fost ameliorată prin regresia edemelor periferice, dispneei, dar și ecocardiografic, se determină resorbția trombului apical, pe fundal de tratament cu anticoagulante indirecte.

Diagnosticul clinic: Sclerodermie sistemică difuză, evoluție cronică, activitate 10 puncte (înaltă), cu afectarea: tegumentelor (edem dur al palmelor și degetelor mâinilor și plantelor, edem facial, hiperkeratoză, calcinoză), a vaselor periferice (sindromul Raynaud, ulcere trofice periferice, teleangiectazii, leziuni aterosclerotice bivasculare neimportante până la 30 % (trunchi și descendentă anterioară), cordului prin fibroză difuză a ventriculului stâng, afectarea patului vascular, stenoza moderată de valvă aortică cu regurgitare gradul II, de valvă tricuspida gradul III, de valvă mitrală grad IV, bloc complet de ram drept al fascicolului His, hemibloc anterior, implant ECS tip DDDR (12/09/2018), IC IV NYHA st. C AHA/ACC, hidrotorax bilateral. Sindromul antifosfolipidic secundar: cu tromb apical în VS din noiembrie 2021.

plamânilor: cu pneumofibroza difuză, IR II, tip restrictiv, HTP severă.

tractului digestiv: microstomie, esofagită cu disfagie, gastroduodenită.

articulațiilor: contracturi în flexie, poliartralgii.

HTA gr. II, risc adițional foarte înalt, evoluție în salturi tensionale. Osteoporoză difuză glucocorticosteroid indusă, complicată cu fractură tasată Th12.

A fost recomandat tratament medicamentos cu glucocorticoizi, agenți alchilanți, hidroxiclороchină, acid acetilsalicilic și anticoagulante sub control riguros al IP, INR, s- a recomandat de continuat tratamentul cu betablocante, diuretice de ansă, IECA precum și introducerea unei noi clase de medicamente utilizate în tratamentul insuficienței cardiace – inhibitorii SGLT-2.

### Concluzii

Sclerodermia sistemică este încă, fără îndoială, o provocare pentru clinicieni, din cauza varietății simptomelor necesită abordare multidisciplinară. Diagnosticul precoce și gestionarea complicațiilor cardiace sunt utile pentru încetinirea dezvoltării fibrozei miocardice, ischemiei miocardice și leziunilor imuno-inflamatorii, îmbunătățind astfel satisfacția și calitatea vieții pacienților cu SSc.

### Bibliografie

- Groppa L. et al. *Protocol clinic național: Sclerodermia sistemică la adult.*, 2018; PCN-90: 6.
- Careta M., Romiti R. *Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update.* An Bras Dermatol., 2015; 90(1):62-73.

- Rongioletti F., Ferreli C., Atzori L., et al. *Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation.* G Ital Dermatol Venereol., 2018; 153:208

- Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., et al. *Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.* Clin Epidemiol., 2019; 11:257-273.

- Medsgger T., Masi A. *The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma).* Ann Intern Med., 1971; 74:714-21.

- Heine J. *Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der haut und innerer organe.* Virchows Arch., 1926; 262:1.

- Čolić J., Matucci C. et al. *Microparticles in systemic sclerosis, targets or tools to control fibrosis: This is the question!* J Scleroderma Relat Disord., 2020; 5: 6-20.

- Sgonc R., Gruschwitz M.S., Boeck G. et al. *Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95.* Arthritis Rheum., 2000; 43: 2550-62.

- Katsumoto T., Whitfield M. and Connolly M. *The pathogenesis of systemic sclerosis.* Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease., 2011; 6: 509-537.

- Desai C., Lee D., Shah S. *Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management.* Curr Opin Rheumatol., 2011; 23(6):545.

- Tyndall A., Bannert B., et al. *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database.* Ann Rheum Dis., 2010; 69:1809-1815.

- Roberts N., Cabeen W. Jr, Moss J. et al. *The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis.* Ann Intern Med., 1981; 94:38-40.

- Gowda R., Khan I. et al. *Scleroderma pericardial disease presented with a large pericardial effusion—a case report.* Angiology., 2001; 52:59-62.

- Morrisroe K., Stevens W. et al. *Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening program.* Arthritis Res Ther., 2017; 19(1):42.

- Chaisson NF, Hassoun PM. *Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension.* Chest, 2013;144(4):1346-1356.

- De Groote P., Gressin V., Hachulla E., et al; *ItinerAIR-Scleroderma Investigators.* *Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis., 2008; 67(1):31-36.

- Cannarile F., Valentini V., Mirabelli G., et al. *Cardiovascular disease in systemic sclerosis.* Ann Transl Med. 2015;3(1):8. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.12).

- Ngian G., Sahhar J. et al. *Cardiovascular disease in systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis., 2015 Dec; 71(12):1980-3.

- Sponga S., Basso C., Ruffatti A., Gerosa G. *Systemic sclerosis and aortic valve stenosis: therapeutic implications in two cases of aortic valve replacement.* J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009; 10:560-562.