

Ipertensione polmonare e sclerosi sistemica

L'ipertensione polmonare è una condizione morbosa grave, spesso associata ad alcune malattie reumatiche, in particolare alla sclerosi sistemica. L'ecocolordoppler cardiaco rappresenta l'esame diagnostico di screening, ma il gold standard per la diagnosi è il cateterismo del cuore destro. L'eziopatogenesi dell'ipertensione polmonare è ancora oscura; recentemente l'attenzione si è rivolta all'endotelina, potente vasocostrittore e mitogeno cellulare endogeno. La prognosi resta severa, particolarmente se associata alla sclerosi sistemica. L'ipertensione polmonare infatti rappresenta una delle cause più importanti di morbilità e mortalità nella sclerosi sistemica. La somministrazione endovenosa continua di epoprostenolo (prostaciclina) rimane il farmaco di scelta, ma buone prospettive terapeutiche si stanno attualmente aprendo con il bosentan, antagonista dei recettori dell'endotelina.

Pulmonary hypertension and systemic sclerosis

Summary

Pulmonary arterial hypertension is a severe condition, often associated with several rheumatic diseases, including systemic sclerosis. Echocardiography with Doppler evaluation is an important non-invasive screening test, but the gold standard for diagnosis is right heart catheterisation. Etiopathogenesis is still unknown: recent evidence suggests a role for endothelin, a potent endogenous vasoconstrictor and cellular mitogen. Prognosis is poor, particularly in systemic sclerosis, where pulmonary hypertension represents a major cause of morbidity and mortality. Life expectancy has been improved with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) administration. The recent availability of bosentan, an endothelial receptor antagonist, may represent a great therapeutic promise.

Marasini B, Massarotti M. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis. *Trends Med* 2003; 3(4):257-262.

© 2003 Pharma Project Group srl

Bianca Marasini
Marco Massarotti

Dipartimento di Medicina
Chirurgia e Odontostomatologia
Ospedale "San Paolo"
Università degli Studi di Milano

Key words:
pulmonary hypertension
systemic sclerosis
endothelium
epoprostenol
phosphodiesterase
inhibitor(s)

✉ **Bianca Marasini**

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e
Odontostomatologia
Ospedale San Paolo
Via Di Rudini 8
20142 Milano
Tel.: 02/81844374/275
FAX: 02/89123960
e-mail: bianca.marasini@unimi.it

Per ipertensione polmonare si intende un gruppo di malattie vascolari polmonari definite da una pressione media in arteria polmonare (PAP) superiore a 25 mmHg a riposo e 30 mmHg sotto sforzo¹. La World Health Organization (WHO) ha recentemente proposto una classificazione delle forme di ipertensione polmonare in 5 entità principali, a loro volta suddivise in entità minori¹ (tabella 1). Si definisce come arteriosa quella forma di ipertensione polmonare in cui sede del processo patologico sono le arterie polmonari; si definiscono come primitive le forme di ipertensione polmonare arteriosa ad eziopatogenesi non nota.

Epidemiologia

L'incidenza di ipertensione polmonare primitiva nella popolazione caucasica è di 1-2 casi/milione/anno, con una leggera prevalenza per il sesso femminile (1,7:1)^{2,3}.

L'ipertensione polmonare in corso di connettivite è relativamente frequente e rientra nel gruppo delle ipertensioni polmonari arteriose secondo la classificazione della WHO precedentemente citata¹. Ipertensione polmonare è stata riportata nello 0,5-6% dei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES)^{4,5}, nel 14-43% dei pazienti con connettivite mista^{5,6} e con una frequenza compresa fra il

Tabella 1. Classificazione delle ipertensioni polmonari secondo la World Health Organization¹.

- Ipertensione polmonare arteriosa
- Ipertensione polmonare venosa
- Ipertensione polmonare associata a patologie polmonari ipossiemiche
- Ipertensione polmonare dovuta a patologie croniche trombotiche e/o emboliche
- Ipertensione polmonare dovuta a patologie interessanti direttamente i vasi polmonari

2,3% ed il 50% nella sclerosi sistemica (SSc)^{6,7}. Dati così contrastanti sono imputabili a casistiche non omogenee, soprattutto per il metodo diagnostico utilizzato, per il valore della PAP considerata patologica e per la mancata distinzione fra ipertensione polmonare isolata o associata ad altre patologie, frequentemente polmonari. Nelle connettiviti e nella SSc in particolare, oltre ad una forma di ipertensione polmonare isolata, più grave e caratterizzata da patologia occlusiva dei vasi polmonari, si riconosce una seconda forma associata a patologia polmonare interstiziale, spesso su base fibrotica. Nelle casistiche più numerose, la frequenza di ipertensione polmonare nella SSc non sembra superare il 13%⁸⁻¹¹, anche se probabilmente esistono differenze su base genetica¹². In una recente casistica italiana su 48 pazienti con SSc, ipertensione polmonare intesa come PAP sistolica >35 mmHg, diagnosticata con ecocolor doppler cardiaco, ma non definita se isolata o associata a pneumopatia, è stata osservata nel 54% dei casi¹³. L'ipertensione polmonare si osserva nella forma limitata della SSc (ISSc) più frequentemente che nella forma diffusa (dSSc)¹⁰. L'ipertensione polmonare rappresenta una delle cause più im-

portanti di morbilità e mortalità nella SSc^{14,15}: la sopravvivenza media dopo la diagnosi è di 12 mesi contro i quasi 3 anni riportati in genere per l'ipertensione polmonare idiopatica^{9,16}. Altri studi hanno rilevato che la sopravvivenza a 2 anni dei pazienti con SSc e ipertensione polmonare è inferiore al 50%, contro una sopravvivenza media pari a circa l'80% nei pazienti con SSc senza concomitante ipertensione polmonare^{8,17,18}.

Istologia

Istologicamente, l'ipertensione polmonare isolata in corso di SSc non è distinguibile dall'ipertensione polmonare primitiva e le alterazioni istologiche dei vasi polmonari sono simili a quelle delle arteriole digitali¹⁹. Ricordiamo, invece, la normalità della capillaroscopia periungueale nei pazienti con ipertensione polmonare non associata a SSc²⁰.

Sintomatologia

L'ipertensione polmonare primitiva e l'ipertensione associata a SSc sono clinicamente indistinguibili, con sintomatologia tardiva e aspecifica. Il sospetto di ipertensione polmonare isolata in un paziente sclerodermico deve nascere in presenza di dispnea e grave riduzione della

diffusione alveolo-capillare del CO (DCO) non giustificata da fibrosi.

Diagnosi

L'esame di screening è rappresentato dall'ecocolor doppler cardiaco, con scintigrafia, TAC e angiografia polmonari utili eventualmente per escludere altre forme di ipertensione polmonare.

L'ecocolor doppler cardiaco fornisce, in modo non invasivo basato sull'analisi della velocità del flusso di rigurgito tricuspide o polmonare, una stima approssimativa della pressione sistolica del ventricolo destro che, in assenza di stenosi dell'arteria polmonare, può essere considerata equivalente alla pressione sistolica in arteria polmonare²¹. Questa indagine è certamente utile nella pratica clinica non solo come test di screening e per escludere cause cardiache di ipertensione polmonare, ma anche per monitorare i soggetti a rischio, anche se asintomatici, compresi gli sclerodermici^{1,22}. L'ecocolor doppler cardiaco, tuttavia, non è una analisi sufficiente, soprattutto per valori di PAP modesti²⁷.

Il gold standard per la valutazione di questi pazienti è il cateterismo del cuore destro¹. Con questa tecnica non solo vengono determinate in modo diretto e preciso le misure della PAP, della pressione atriale destra, della pressione di cuneo polmonare e della gettata cardiaca, ma è possibile individualizzare l'approccio terapeutico più corretto tramite la valutazione in acuto della risposta a vasodilatatori, quali epoprostenolo e adenosina in vena ed ossido d'azoto (NO) per inalazione (test di vasoreattività)². Infatti soltanto i pazienti in cui PAP e resistenze

polmonari si riducono di almeno il 20% durante questo test (pazienti "responders") sembrano trarre giovamento dalla somministrazione di calcio-antagonisti¹.

Prognosi

Fattori di rischio per lo sviluppo di ipertensione polmonare in corso di SSc sembrano essere: 1) una DCO <45% in assenza di fibrosi polmonare⁸; 2) stato post-menopausale, specie se associato alla presenza di HLA-B35²³; 3) presenza di anticorpi anti-fibrillarina¹¹. Una volta instauratasi, l'ipertensione polmonare ha decorso particolarmente sfavorevole se è isolata, se è associata a lSSc^{9,14}, se i valori di PAP sono particolarmente alti e in rapido aumento¹¹. Non sappiamo quale sia la prognosi dei pazienti con aumento modesto della PAP e/o di quelli, forse la maggioranza, in cui la PAP si mantiene costante nel tempo. Poiché nell'ipertensione polmonare, la prognosi dipende dalla capacità del ventricolo destro di adattarsi all'aumentata pressione in arteria polmonare, la presenza di segni/sintomi di scompenso cardiaco destro sarà indice di prognosi particolarmente severa¹⁶. Si discute sul valore prognostico del test di reattività in acuto: i pazienti "responders" infatti, con l'eccezione sembra degli sclerodermici, avrebbero una prognosi migliore, così come è ancora incerta l'utilità del dosaggio di markers endoteliali circolanti per evidenziare i pazienti a rischio^{24,25}.

La prognosi dell'ipertensione polmonare primitiva resta infausta, nonostante il netto miglioramento ottenuto con le attuali terapie. La sopravvivenza media a 3 anni è passata dal 48% degli anni '80 al 63% at-

tuale^{3,26}. Nella SSc, in particolare, la mortalità negli ultimi due anni sembra essersi ridotta di più di un terzo²⁷.

Eziopatogenesi

I meccanismi patogenetici dell'ipertensione polmonare primitiva non sono noti. Rimane sempre valida l'ipotesi di un danno endoteliale precoce, anche se la causa di tale danno è sconosciuta e forse differente nelle diverse forme di ipertensione. Al danno endoteliale conseguirebbe un'alterata liberazione di mediatori vasoattivi, in particolare endotelina-1 (ET-1) ed ossido nitrico (NO), nonché l'induzione di mediatori procoagulanti e di mitogeni cellulari^{27,28}. Particolarmente importante potrebbe essere il ruolo di ET-1 in quanto potente vasoconstrictore interferente con il cosiddetto "vascular remodeling"²⁹. Nell'ipertensione polmonare in genere, e in corso di SSc in particolare, sembra importante il ruolo dell'ipossia nel mantenere/aggravare la vasoconstrizione³⁰. Recenti studi hanno evidenziato anomalie a livello dei canali del potassio nelle cellule della muscolatura liscia vasale, le quali, regolando la cinetica del calcio, potrebbero promuovere costrizione e proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi polmonari³¹. Non è chiaro, tuttavia, se questi fattori hanno un ruolo patogenetico primario o se contribuiscono solo a perpetuare il danno. Nell'ipertensione polmonare in corso di SSc non si sono evidenziate mutazioni del gene BMPR-II (Type II Bone Morphogenic Protein Receptor) riportate invece in altre forme di ipertensione polmonare^{32,33}. Non si sono osservate correlazioni con i pattern autoanticor-

pali tipici della SSc, mentre rimane incerto il ruolo degli anticorpi anti-fibrillarina¹¹.

Terapia

Non conoscendosi l'eziologia, il trattamento dell'ipertensione polmonare primitiva, così come dell'ipertensione associata a SSc, rimane ancora oggi aspecifico. Poiché alla base dell'ipertensione vi è una vasoconstrizione polmonare, al fine di dilatare i vasi polmonari e ridurre il sovraccarico ventricolare destro, i primi farmaci ad essere utilizzati sono stati i vasodilatatori.

Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti, in particolare la nifedipina sono i vasodilatatori tradizionalmente più utilizzati. Attualmente, tuttavia, sia perché le alte dosi (fino a oltre 200 mg/die) che devono essere utilizzate sono spesso causa di effetti collaterali importanti, sia perché i pazienti responsivi ai calcio-antagonisti sarebbero una minoranza (~25%), si usa trattare con calcio-antagonisti long-term solo i pazienti "responders" al test di vasoreattività in acuto.

Prostaciclina ed analoghi

Il farmaco di scelta per i pazienti "non-responders" o con grave ipertensione, è attualmente la prostaciclina, PGI₂ (epoprostenolo). Non si sa se l'epoprostenolo interferisca con la storia clinica della malattia; il suo meccanismo d'azione si suppone basato, oltre che sulla capacità di vasodilatare, sugli effetti antiaggregante piastrinico, citoprotettivo e inibente la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari. E' verosimile inoltre che la disfunzione dell'endotelio vascolare polmonare comporti un deficit di produzione di PGI₂.

L'epoprostenolo migliora la sopravvivenza dei pazienti "non responders"²⁶, e forse in misura minore anche dei pazienti con SSc^{24,34}. La somministrazione di epoprostenolo è una procedura costosa e complessa: a causa della breve emivita del farmaco, la somministrazione deve essere continua attraverso pompa di infusione ed è gravata da effetti collaterali rilevanti, quali infezioni da catetere ed ipotensione sistemica. Per questo motivo è stata proposta la somministrazione per aerosol che, anche se disagiata perché prevede numerose inalazioni al giorno, sembra ridurre gli effetti collaterali, sia quelli legati alla pompa sia quelli a livello sistemico, essendo la vasodilatazione selettiva per i vasi polmonari. Per cercare di eliminare l'importante effetto collaterale costituito dalle infezioni da catetere, è stata recentemente approvata dalla FDA la somministrazione sottocute continua con pompa da insulina di un analogo stabile della prostaciclina, il treprostinil. I risultati sembrano incoraggianti anche in pazienti con connettiviti, soprattutto se l'ipertensione polmonare è severa³⁵. Buoni risultati sono stati riportati sempre recentemente con un analogo della prostaciclina attivo *per os*, il beraprost³⁶. Anche se il suo uso non è attual-

mente ancora approvato, un effetto simile a quello di epoprostenolo è stato riportato con iloproprost, analogo stabile della PGI₂ somministrato per aerosol³⁷.

Ossido nitrico (NO)

La somministrazione di NO per aerosol, anche se meno potente di epoprostenolo endovena e approvata solo per l'ipertensione polmonare del neonato, è stata utilizzata nell'adulto anche in corso di SSc³⁸. L'ossido nitrico è un potente vasodilatatore, la cui sintesi endoteliale risulta deficitaria in presenza di disfunzione endoteliale. Somministrata come tale è una sostanza dal costo proibitivo, gravata da effetti collaterali severi, quali sviluppo di metaemoglobinemia, radicali tossici (NO₂), edema ed emorragie polmonari che impongono, durante la terapia, il monitoraggio continuo dei livelli di NO e NO₂.

Sildenafil

Poiché la vasodilatazione polmonare indotta da NO è mediata dal guanosin-monofosfato ciclico (GMPc) nelle cellule muscolari lisce dei vasi polmonari, per aumentare l'efficacia e la durata di NO è stato proposto l'utilizzo di sostanze che aumentino l'emivita di GMPc, quali gli inibitori della fosfodiesterasi. Anche se i casi trattati non sono numerosi, l'utilizzo

soprattutto di sildenafil, inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5, isoenzima di cui è particolarmente ricco il tessuto polmonare e responsabile dell'idrolisi del GMPc nel polmone, sembra promettente, anche nei pazienti con SSc^{39,40}.

Antagonisti dell'endotelina (ET-1)

Per l'ipertensione polmonare grave (classe NYHA-III e IV) è stato recentemente approvato anche in Italia l'uso del bosentan, con buoni risultati anche in pazienti sclerodermici⁴¹. Il bosentan è un antagonista dei recettori per ET-1, mediatore di origine endoteliale che, come si è detto, sembra avere un ruolo patogenetico rilevante nella malattia. Sono attualmente in corso studi per valutare l'efficacia di antagonisti selettivi per alcune subunità dei recettori di ET-1, gli ET-1A, più direttamente responsabili della vasocostrizione polmonare⁴².

In conclusione, i progressi delle conoscenze sulla patogenesi, gli sviluppi della biologia molecolare e la disponibilità di nuovi farmaci attivi e più maneggevoli, inducono a ipotizzare che a breve l'ipertensione polmonare, la cosiddetta "bestia nera" per i pazienti sclerodermici, possa essere, se non vinta, almeno significativamente controllata⁴³. **T.M.**

Bibliografia

1. **Executive Summary from World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998.** World Health Organization Web site. Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
2. **Gibbs JSR.** Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86 (Suppl I):i1-i13.
3. **Rich S, Dantzker DR, Aytes**

SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-223.

4. **Quismorio FP, Sharma O, Koss M, et al.** Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13:349-359.
5. **Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, et al.** Pulmonary hypertension

in connective tissue disease: evaluation of clinical characteristics and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Suppl 9):282.

6. **Kasukawa R, Nishimaki T, Takagi T, et al.** Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Clinical analysis of sixty patients in multi-institutional study. *Clin Rheumatol* 1990; 9:56-62.
7. **Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, et al.** Prevalence and clinical correlates of pulmonary ar-

- terial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983; 75:65-74.
8. **Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al.** Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:515-524.
 9. **Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al.** Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35:989-993.
 10. **Sacks DG, Okano Y, Steen VD, et al.** Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3 RNP antibody. *J Rheumatol* 1996; 23:639-642.
 11. **MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al.** Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001; 40:453-459.
 12. **Langevitz P, Buskila D, Gladman DD, et al.** HLA alleles in systemic sclerosis: association with pulmonary hypertension and outcome. *Br J Rheumatol* 1992; 31:609-613.
 13. **Morelli S, Ferri C, Di Francesco L, et al.** Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:730-734.
 14. **MacGregor AJ, Davrashvili J, Knight C, et al.** Early pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk of progression and consequences for survival. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Suppl 9):151.
 15. **Yamane K, Ihn H, Asano Y, et al.** Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology* 2000; 39:1269-1271.
 16. **D'Alonzo G, Bart R, Ayres S, et al.** Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-349.
 17. **Mukerjee D, Coleiro B, Black CM, et al.** Prevalence and prognosis in systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: a three year follow up study. *Thorax* 2001; 564 (Suppl III): iii77.
 18. **Altman RD, Medsger Ir TA, Bloch DD, et al.** Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheumatism* 1991; 34:403-419.
 19. **Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, et al.** Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977; 86:394-399.
 20. **Greidinger EL, Gaine SP, Wise RA, et al.** Primary pulmonary hypertension is not associated with scleroderma-like changes in naifold capillaries. *Chest* 2001; 120:796-800.
 21. **Yock P, Popp R.** Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*; 1994; 70:657.
 22. **Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al.** Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:239-243.
 23. **Scorza R, Caronni M, Bazzi S, et al.** Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966:238-246.
 24. **Mukerjee D, Coleiro B, Black CM, et al.** Does loss of vasodilation reserve predict mortality in systemic sclerosis related pulmonary hypertension? *Thorax* 2001; 564 (Suppl III): iii77. =17
 25. **Lopes AA, Maeda NY, Gonçalves RC, et al.** Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2000; 139:619-623.
 26. **McLaughlin VV, Shillington ARN, Rich S, et al.** Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-1482.
 27. **Barst RJ.** Experience and reason. *Chest* 2000; 117:2-5.
 28. **Chen YF, Oparil S.** Endothelial dysfunction in the pulmonary vascular bed. *Am J Med Sci* 2000; 320:223-232.
 29. **Kirchengast M, Munter K.** Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in cardiovascular remodeling. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221:312-325.
 30. **Morgan JM, Griffiths M, du Bois RM, et al.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991; 99:551-556.
 31. **Yuan JX, Aldinger AM, Juaszova M, et al.** Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998; 98:1400-1406.
 32. **Morse J, Barst R, Horn F, et al.** Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations. *J Rheumatol* 2002; 29:2379-2381.
 33. **Morse J, Deng Z, Knowles JA.** Genetic aspects of pulmonary arterial hypertension. *Ann Med* 2001; 33:596-603.
 34. **Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al.** Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425-434.
 35. **Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al.** Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800-804.
 36. **Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al.** Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with primary pulmonary hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1496-502
 37. **Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al.** Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329.
 38. **Williamson DJ, Haywaed C, Rogers P, et al.** Acute hemodynamic responses to inhaled nitric oxide in patients with limited scleroderma and isolated pulmonary

- hypertension. *Circulation* 1996; 94:477-482.
39. **Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al.** Combination therapy with oral Sildenafil and inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515-522.
40. **Sulica R, Fuster V, Poon M.** Sildenafil in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122 (Suppl 4):226.
41. **Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al.** Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
42. **Barst R, Rich S, Widlitz A, et al.** Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121:1860-1868.
43. **LeRoy EC.** Pulmonary hypertension: the bete noire of the diffuse connective tissue diseases. *Am J Med* 1991; 90:539-540.