

## SCLEROSI SISTEMICA E COINVOLGIMENTO RENALE

S. Guerini<sup>1</sup>, I. Cavazzana<sup>2</sup>, C. Venturelli<sup>1</sup>, M. Rozzi<sup>1</sup>, S. Turina<sup>1</sup>, L. Sottini<sup>1</sup>, R. Tardanico<sup>3</sup>,  
F. Franceschini<sup>2</sup>, F. Scolari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università e Spedali Civili, Brescia

<sup>2</sup> Servizio di Reumatologia ed Immunologia Clinica, Università e Spedali Civili, Brescia

<sup>3</sup> Il Anatomia Patologica, Università e Spedali Civili, Brescia

### Kidney in systemic sclerosis

*Systemic sclerosis is an autoimmune disease characterized by fibrosis of the skin and internal organs. Raynaud's phenomenon generally precedes other disease manifestations. The distribution of skin lesions and the internal organ involvement are the basis for the classification into limited and diffuse forms of the disease. Clinically evident renal disease is observed in 10-40% of patients. The most common renal presentation is renal crisis, characterized by acute onset of renal failure and severe hypertension; some patients remain normotensive, showing microangiopathic hemolytic anemia. Renal complications due to penicillamine may occur in some patients. Finally, ANCA-associated glomerulonephritis is a rare complication of the disorder. In spite of treatment with ACE inhibitors, 20-50% of patients with renal crisis progress to end-stage renal disease. In the absence of a specific therapy, there is accumulating evidence supporting the effectiveness of prostacyclin derivatives, antifibrotic and immunosuppressive drugs. The evidence is strong that the ACE inhibitors that are used in renal crisis are disease modifying.*

*In our series including 193 patients with systemic sclerosis, renal involvement was observed in 19 patients; 11 presented renal crisis (hypertensive in 8; normotensive in 3); 5 had chronic nephropathy; 2 developed penicillamine-induced nephrotic syndrome, and 1 ANCA-associated glomerulonephritis. Renal disease occurs in a minority of patients with systemic sclerosis, and may have a variable clinicopathological picture. As renal involvement is associated with a worse prognosis, careful monitoring of blood pressure, urine chemistry and renal function is required, particularly in patients with diffuse skin disease. (G Ital Nefrol 2007; 24: 295-310)*

### KEY WORDS:

Raynaud  
phenomenon,  
Scleroderma,  
Scleroderma  
renal crisis,  
Systemic Sclerosis

### PAROLE CHIAVE:

Crisi renale acuta  
sclerodermica,  
Fenomeno di  
Raynaud,  
Scleroderma,  
Sclerosi Sistemica

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Scolari  
Cattedra e Divisione di Nefrologia  
Spedali Civili  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25125 Brescia  
e-mail: fscolari@tin.it

### INTRODUZIONE

La Sclerosi Sistemica (SSc) o Sclerodermia (dal greco *skliros* = duro) è una malattia sistemica a genesi autoimmune caratterizzata da progressiva fibrosi che coinvolge cute ed organi interni, secondaria ad arteriosclerosi dei vasi viscerali e periferici.

La malattia è altamente variabile nelle sue presentazioni cliniche e nel grado di coinvolgimento d'organo; tuttavia, in tutti i casi è presente come manifestazione di una alterazione microcircolatoria il fenomeno di Raynaud (Tab. I).

Basandosi sull'estensione dell'interessamento cuta-

neo, la SSc può essere distinta in una forma diffusa ed in una limitata, secondo la classificazione di LeRoy et al. (1). Quest'ultima viene anche definita con il termine di CREST (*calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactily, teleangiectasias*) (2).

### CENNI STORICI

Le prime notizie sulla malattia sclerodermica risalgono agli scritti di Ippocrate e Galeno. La prima descrizione clinica risale al 1753, quando il medico Carlo Curzio descrisse una ragazza napoletana di 17 anni,

**TABELLA I - FREQUENZE DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE E ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE NELLE SSC**

	Sclerodermia Diffusa	Sclerodermia Limitata
Fenomeno di Raynaud	90%	99%
Dita a salsicciotto	95%	90%
Scrosci tendinei	70%	5%
Artralgie	98%	90%
Astenia muscolare	80%	60%
Calcinosi sottocutanea	20%	40%
Teleangectasie	60%	90%
Dismotilità esofagea	80%	90%
Coinvolgimento ileale	40%	60%
Interstiziopatia polmonare	70%	35%
Ipertensione polmonare	5%	25%
Miocardiopatia	15%	10%
Crisi renale	20%	1%
Sindrome secca	15%	35%

affetta da "indurimento cutaneo...", e curata con successo grazie a "salassi, latte caldo e piccole dosi di mercurio..." (3).

La sclerodermia fu assunta ad entità clinica autonoma solo dopo la metà del XIX secolo, quando Raynaud (4) descrisse l'omonimo fenomeno e Hutchinson (5) considerò il fenomeno di Raynaud come parte essenziale del corredo sintomatologico della malattia sclerodermica. Nel 1864 William Osler parlò per la prima volta di natura "sistemica" della malattia. Nel 1888 Teodoro Von Jurgensen, in un sintetico paragrafo del Manuale di Patologia Speciale Medica (6), descriveva in maniera efficace le caratteristiche della malattia a livello cutaneo. Il termine di sclerosi sistemica progressiva (PSS) fu introdotto solo nel 1945 da Goetz (7). Nel 1964, Winterbauer descrisse la Sindrome CRST (ora CREST): Calcinosi, Raynaud, alterata motilità Esofagea, Sclerodattilia, Teleangectasie (2). Nel 1969 fu sottolineata invece l'importanza della fibrosi diffusa e dell'interessamento vascolare (8).

## EZIOPATOGENESI

Le alterazioni istologiche peculiari della SSC sono rappresentate dall'accumulo di matrice extracellulare, attivazione di linfociti, macrofagi e fibroblasti e danno endoteliale (1). Sebbene l'eziologia della SSC sia tuttora sconosciuta, sono state proposte numerose ipotesi

patogenetiche per spiegare il processo di fibrosi e occlusione microvascolare, caratteristici della patologia: esposizione a tossici ambientali, presenza di autoanticorpi potenzialmente patogeni, associazione con particolari aplotipi HLA.

L'influenza di fattori ambientali sullo sviluppo della SSC rimane poco chiara. Esistono sicure evidenze riguardo l'induzione di forme simil-sclerodermiche in seguito ad esposizione a solventi, farmaci citostatici o cloruro di vinile, sostanze che possono indurre un danno endoteliale, fenomeno di Raynaud e fibrosi polmonare (9).

Numerosi lavori sono stati condotti invece al fine di analizzare l'eventuale ruolo patogenetico di anticorpi SSC-specifici. Infatti, alcuni auto-anticorpi possono essere coinvolti direttamente nella patogenesi della malattia, legando auto-antigeni sulla superficie cellulare e, forse, inibendone la funzionalità. Un esempio è rappresentato da anticorpi anti-fibroblasti (AFA), riscontrati nel 46-100% dei soggetti con SSC (10-12): AFA possono legare specifici antigeni cellulari di superficie di fibroblasti di soggetti con SSC *in vitro* (13) e, forse, possono attivare fibroblasti stessi inducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie (12). Altri autoanticorpi coinvolti nella genesi della patologia sembrano essere rappresentati da AECA (anti-endotelio), segnalati da diversi Autori nel 40% di sieri SSC (14-16). AECA reagiscono, infatti, con cellule endoteliali, inducendo un fenotipo pro-infiammatorio e pro-adesivo (17). Il danno endoteliale determinato dal legame con AECA può però essere mediato anche da altri meccanismi: citotossicità mediata da anticorpi (ADCC) (18-20), apoptosi (21, 22), lisi cellulare da attivazione complementare (23). Le alterazioni endoteliali, dimostrate *in vitro* in seguito ad interazione con AECA, possono indurre attivazione piastrinica, adesione leucocitaria e alterazione del tono vascolare, caratteristica peculiare delle prime fasi di SSC.

In letteratura è riportata anche un'associazione specifica tra alcuni aplotipi HLA e SSC (24, 25). Ad esempio, l'HLA DR3/DRW52a è stato associato allo sviluppo della fibrosi polmonare e quindi ad una peggiore prognosi di malattia (26), mentre l'aplotipo DR5 è associato ad anticorpi anti-Scl 70 e presente anche nei familiari di pazienti con SSC (27). Altri Autori hanno dimostrato una diversa distribuzione di alleli HLA tra nord-americani bianchi e neri, giapponesi e alcuni indiani americani, affetti da SSC. In modo particolare, è stato riscontrato che i pazienti di razza bianca presentavano un interessamento polmonare meno progressivo e quindi una prognosi migliore, rispetto alle altre popolazioni studiate. Pertanto, il *background* genetico e l'appartenenza etnica sembrano essere in grado di influenzare fortemente l'espressione della SSC, sia dal punto di vista clinico che laboratoristico (28).

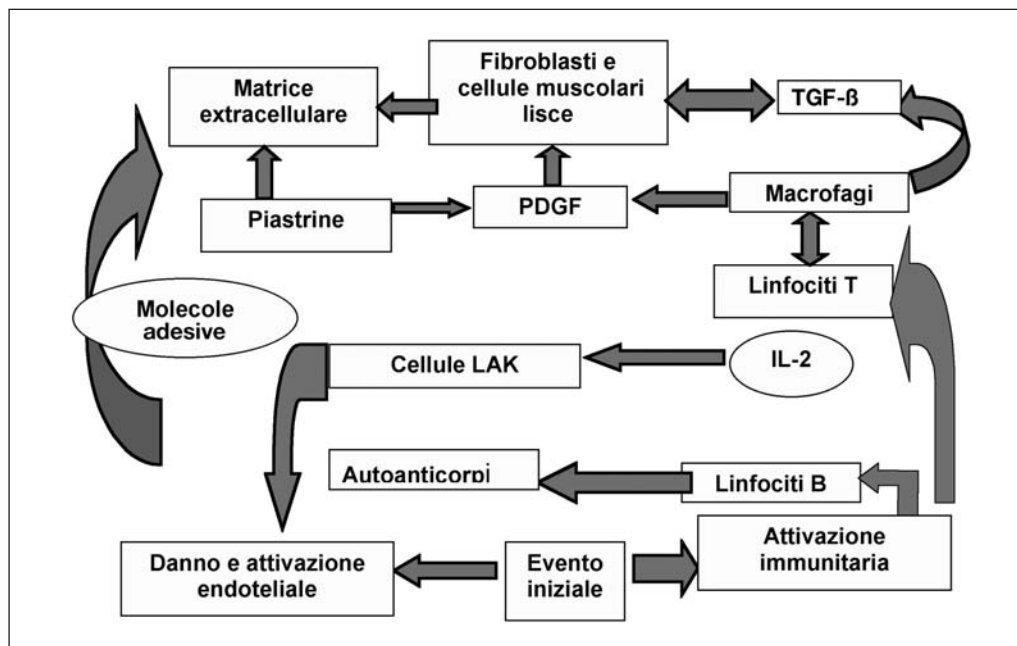


Fig. 1 - Ipotesi patogenetica della Sclerosi Sistemica

Per quanto concerne la patogenesi della SSc, è stato ampiamente documentato che le alterazioni tipiche della malattia coinvolgono il microcircolo e sono caratterizzate sul piano istopatologico da un danno e da un'attivazione dell'endotelio con proliferazione dell'intima, assottigliamento della tunica media, e da una fibrosi a livello dell'avventizia e dell'interstizio perivascolare, secondaria all'ostruzione vascolare e alla deposizione di matrice extracellulare (9).

Nelle fasi precoci della malattia, è evidenziabile a livello della parete dei vasi del derma, un infiltrato infiammatorio costituito in prevalenza da linfociti T e monociti. Il danno endoteliale si estrinseca attraverso un incremento dei livelli ematici del fattore di Von Willebrand, della trombomodulina, dell'endotelina, e delle forme solubili di ICAM-1, VCAM-1 ed E-selectina, molecole d'adesione espresse sulla superficie delle cellule endoteliali. L'endotelina, un peptide ad azione vasoconstrictrice, sembra essere uno dei principali responsabili di questa cascata di eventi (9). Alcuni studi hanno rilevato un aumento dei livelli plasmatici dell'endotelina in pazienti con SSc. In questi pazienti l'endotelina, prodotta da cellule endoteliali, stimola la secrezione dei fattori di crescita dei fibroblasti e determina un incremento della sintesi di collagene di tipo I e III da parte dei fibroblasti stessi (29). Col progredire dell'infiammazione, si assiste all'ispessimento del derma reticolare per deposizione perivascolare di collagene. Le fasi finali del processo sono caratterizzate dalla comparsa di un'atrofia di cute, ghiandole e follicoli. Ciò che accade a livello cutaneo può verificarsi a

livello di qualsiasi altro distretto corporeo (polmoni, cuore, tratto gastro-intestinale, reni e apparato muscolo-scheletrico) (9).

I fibroblasti e le cellule endoteliali non sono gli unici elementi cellulari ad essere coinvolti nella patogenesi della SSc. Anche linfociti T, monociti, mastociti, piastrine ed eosinofili, partecipano in varia misura, all'evento fibroso, attraverso la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-2 e TGF- $\beta$ ). In particolare TGF- $\beta$  stimola, *in vitro*, la trascrizione della maggior parte dei geni per il collagene (30, 31) e sembra essere rappresentato in abbondanza nelle lesioni sclerodermiche (32). La serie di eventi qui descritti è schematizzata nella Figura 1.

## EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici più recenti indicano una prevalenza di SSc di 12.6-25 casi per 100000 ed un'incidenza tra 0.06-1.9/100.000 (33); tuttavia, tale dato è verosimilmente sottostimato. L'età media di insorgenza è tra i 45 e i 65 anni; anche questo dato è, tuttavia, approssimativo, in quanto i sintomi della malattia possono presentarsi molti anni prima della diagnosi. La malattia è più frequente nel sesso femminile (rapporto maschi/femmine = 1:3), con maggiore prevalenza in età giovanile (rapporto maschi/femmine = 1:7) e minore sopra i 50 anni di età (rapporto maschi/femmine = 1:2). La malattia è di poco più comune nei neri Americani rispetto ai bianchi ed è spesso più severa nei non Caucasici.

## CRITERI DIAGNOSTICI

Nonostante siano stati elaborati differenti *sets* di criteri diagnostici, il più riportato si basa solo sull'estensione del coinvolgimento cutaneo e degli organi interni e pone le basi per una classificazione che definisce anche i *subsets* di malattia (1).

- **SSc diffusa cutanea:** coinvolgimento della cute degli arti, prossimalmente al gomito e al ginocchio, e del tronco.

- **SSc cutanea limitata:** ispessimento cutaneo distalmente ai gomiti e alle ginocchia, oltre a volto e collo. Sinonimi: CREST (calcificazioni sottocutanee, Raynaud, dismotilità esofagea, sclerodattilia, teleangectasie).

- **SSc sine scleroderma:** assenza di coinvolgimento cutaneo; caratteristico interessamento viscerale e vascolare; autoanticorpi antinucleo positivi.

- **SSc overlap:** SSc in associazione ad altre malattie autoimmuni sistemiche (LES, artrite reumatoide o miosite).

- **Connettivite indifferenziata:** fenomeno di Raynaud associato ad anticorpi anti-centromero, alterazioni capillaroscopiche, edema delle dita, lesioni digitali su base ischemica.

Altri criteri classificativi, elaborati dall'ACR (34), prevedono invece la positività di un criterio maggiore o di due criteri minori per porre diagnosi di SSc:

### criterio maggiore:

- sclerodermia prossimale a metacarpofalangee o metatarsofalangee, volto, collo o tronco, ad estensione bilaterale e simmetrica;

### criteri minori:

- sclerodattilia;
- cicatrici digitali o perdita di sostanza digitale;
- fibrosi polmonare bibasilaria alla radiografia standard del torace.

## AUTOANTICORPI

La SSc è caratterizzata dalla presenza di un'ampia varietà di autoanticorpi, che reagiscono con antigeni nucleari (ANA), complessivamente riscontrabili in oltre il 90% dei casi (35). Alcune specificità antinucleari sono state associate a particolari manifestazioni cliniche e al diverso grado di severità della malattia (36). In particolare, gli anti-Scl70 (anti-topoisomerasi I) sono più frequentemente riscontrati nella forma diffusa (1, 37), mentre anticentromero (ACA) nella SSc limitata.

**Anti-topoisomerasi I (anti-Scl70),** riscontrati nel 20-70% dei casi nelle diverse casistiche, reagiscono con l'enzima topoisomerasi I, una proteina nucleare di 90 kD localizzata nel nucleoplasma e nei nucleoli durante l'interfase del ciclo cellulare. L'enzima permette lo svolgimento della matassa del DNA, giocando un ruolo

chiave nell'organizzazione cromatinica, nella mitosi, nella replicazione e trascrizione del DNA (38). Gli anti-topoisomerasi I sono più frequentemente rilevati in SSc con interessamento renale, polmonare e ulcere ischemiche acrali (39, 40); secondo alcuni Autori sono quindi associati ad una prognosi peggiore in seguito alla comparsa di scompenso cardiaco destro e fibrosi polmonare (41).

**Anticentromero (ACA),** rilevati frequentemente nella forma cutanea limitata, si associano anche alla presenza di calcinosi e ulcere ischemiche acrali (42). Nei soggetti ACA positivi l'interessamento degli organi interni è meno frequente, ma spesso può sviluppare ipertensione polmonare (37, 43). Gli anticorpi anticentromero riconoscono tre proteine del centromero: CENP-B (80 kD), l'antigene maggiore, CENP-A (17 kD) e CENP-C (140 kD), tutte coinvolte nell'organizzazione cromatinica durante l'interfase e la mitosi cellulare (44).

Altri autoanticorpi riscontrati nella SSc sono rappresentati da anti-nucleolari: un'ampia famiglia di autoanticorpi che riconoscono diversi antigeni nucleolari, generalmente costituiti da proteine e RNA. Un esempio è rappresentato da anti-RNA polimerasi I e III, riscontrati nel 28% dei casi, associati ad interessamento cutaneo diffuso (42) e scompenso cardiaco destro (41). Più raramente si possono trovare anticorpi specifici per altri antigeni nucleolari: fibrillarina, Nor90, PM/Scl e Th/To, complessivamente riscontrati nel 10% delle SSc. Gli anti-fibrillarina, rivolti verso una proteina nucleolare di 34 kD, sono associati ad interessamento miositico, renale ed a ipertensione polmonare (45, 46).

Oltre alle specificità autoanticorpali citate, si possono riscontrare, più raramente, altri autoanticorpi quali, gli anti-Ro/SSA, gli anti-U1RNP, gli anti-Ku, gli anti-La/SSB e gli anti-fosfolipidi (47-49).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il **fenomeno di Raynaud** rappresenta il sintomo d'esordio più comune della SSc e può comparire molti anni prima della diagnosi. È caratterizzato da pallore cutaneo, seguito da cianosi e successivo eritema. A livello vascolare si osserva una costrizione della muscolatura delle arterie digitali, delle arteriole precapillari e degli *shunts* artero-venosi in risposta al freddo o a stress emotivi. È possibile classificare il fenomeno di Raynaud come primitivo (almeno due anni di sintomatologia senza associazione con altre malattie) o secondario (a malattie autoimmuni sistemiche, all'utilizzo di strumenti vibranti, all'assunzione di farmaci, a sindromi da iperviscosità, alla sindrome dello Stretto toracico, a malattie da compressione arteriosa) (50, 51). Nella SSc ripetuti attacchi di fenomeno di Raynaud

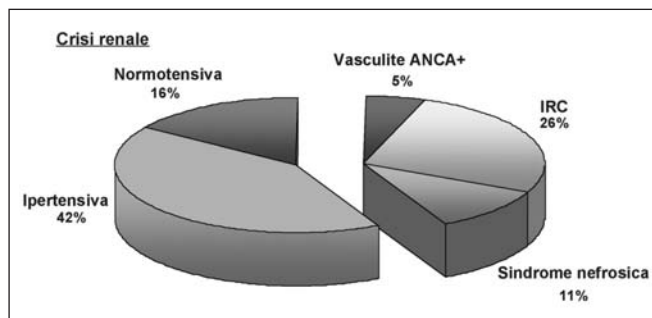


Fig. 2 - Modalità di presentazione della malattia renale (Brescia; 19 pazienti).

spesso determinano la comparsa di ulcere ischemiche acrali a mani e piedi (51).

Le **manifestazioni cutanee sclerodermiche**, caratterizzate da un progressivo indurimento del derma, attraversano una fase iniziale edematosa, una fase indurativa e una fase atrofica. Nella fase iniziale l'edema delle dita è accompagnato da prurito e impaccio funzionale, caratterizzato da riduzione della flessibilità della cute delle mani e dei piedi. Progressivamente il derma si ispessisce a livello delle dita di mani e piedi (sclerodattilia), del volto e del tronco, con progressivo restringimento della rima orale (microstomia), appiattimento delle pliche e scomparsa di annessi piliferi. In alcuni casi si possono osservare aree di depigmentazione-iperpigmentazione, specie nelle zone sottoposte a pressione.

L'estensione dell'interessamento cutaneo viene valutata attraverso un metodo semiquantitativo che misura il grado di ispessimento dermico, il *Rodnan skin thickness test* modificato. Diciassette zone vengono valutate tramite pinzamento della cute, dando un punteggio ad ogni area da 0 a 3. Valutazioni seriate possono aiutare a definire lo stadio di malattia ed il suo andamento nel tempo (52). Nelle forme cutanee limitate, spesso si manifestano calcificazioni sottocutanee (idrossiapatite di calcio) in corrispondenza dei siti cutanei sottoposti a piccoli traumatismi.

Le **manifestazioni muscolo-scheletriche** sono molto variegata e comprendono quadri più lievi caratterizzati da mialgie, artralgie dovute prevalentemente ad atrofia muscolare, contratture secondarie a sclerosi sottocutanea e scrosci tendinei. Talvolta si osservano quadri di franca miosite, caratterizzata da rialzo di enzimi muscolari (CPK, LDH, AST, ALT), alterazioni elettromiografiche e presenza di un infiltrato infiammatorio alla biopsia muscolare. In alcuni casi vi sono delle forme di artrite simmetrica delle piccole articolazioni. Uno studio radiografico mostra generalmente osteopenia, riassorbimento osseo acrale, calcificazioni a livello delle parti molli, anchilosi e, più raramente, erosioni (51).

L'interessamento **gastroenterico** è caratterizzato da

alterazioni della motilità, atrofia e fibrosi della muscolatura liscia viscerale, verosimilmente secondario ad un difetto di innervazione su base ischemica. Qualsiasi tratto può essere interessato, dall'orofaringe al retto, ma spesso i pazienti lamentano disfagia, dispepsia, gastropirosi con reflusso, stipsi e, talvolta, incontinenza fecale (51).

L'**interessamento cardio-respiratorio** rappresenta una delle principali cause di morte nei pazienti con SSc. La fibrosi interstiziale polmonare, e la conseguente ipertensione polmonare, sono le maggiori responsabili dei sintomi riferiti dai pazienti, quali dispnea da sforzo ingravescente, tosse stizzosa, talora dolore toracico. La fibrosi interstiziale polmonare è solitamente più severa nei soggetti affetti da SSc diffusa ed è preceduta da un'alveolite neutrofila. Cause meno comuni sono rappresentate da polmonite *ab ingestis* secondarie alla dismotilità esofagea, emorragie polmonari, pneumotorace e pleurite (51).

Alcuni pazienti, generalmente affetti da SSc limitata, possono sviluppare ipertensione polmonare (non secondaria a fibrosi) e successivo scompenso cardiaco destro. Sono segnalate anche forme di aritmia, forse determinate da progressiva fibrosi del tessuto di conduzione cardiaco, e angina pectoris causata da vasculopatia coronarica e fenomeno di Raynaud cardiaco (51).

Frequentemente i pazienti affetti da SSc lamentano secchezza delle fauci, dovuta ad atrofia del parenchima ghiandolare, ma alcuni Autori segnalano una associazione tra SSc e Sindrome di Sjögren (SS) (53-55). In questo caso, la SS mostra i caratteri tipici della SS primaria (infiltrato infiammatorio ghiandolare, autoanticorpi anti-Ro/SSA+/-anti-La/SSB) ed è da considerare quindi come forma di *overlap* SS-SSc, analogamente a quanto descritto nel Lupus Eritematoso Sistemico (56).

## COINVOLGIMENTO RENALE

L'interessamento renale nella SSc è stato descritto per la prima volta nel 1863 (3). Nel 1952, Moore e Sheehan (57) indicarono il coinvolgimento renale come causa principale di morte del paziente sclerodermico.

### Prevalenza

L'evidenza clinica di interessamento renale è nell'ordine del 10-40%. Tuttavia, studi autoptici dimostrano che il 60-80% dei pazienti con sclerodermia hanno interessamento renale. Una ridotta riserva renale può essere presente anche in assenza di malattia clinica renale evidente (58). Il 50% dei pazienti presenta un andamento da malattia renale cronica caratterizzata da lieve proteinuria e modico incremento dei valori di



creatininemia, con o senza ipertensione arteriosa correlata (58). Nella maggior parte dei casi la prognosi è buona. In alcuni casi, come ad esempio nel caso della terapia con Dpenicillamina, la proteinuria e l'ipertensione non sono in relazione con la malattia di base ma al farmaco stesso. La crisi renale sclerodermica classica, caratterizzata da esordio acuto di insufficienza renale associata ad ipertensione arteriosa severa a volte con carattere di malignità, è la forma più temibile di interessamento renale ed ha un'incidenza che oscilla tra il 10 e il 15% dei casi (59, 62, 63).

### Fattori di rischio

Il coinvolgimento renale compare in tempi relativamente precoci nel corso della malattia (entro 4 anni). Il fattore di rischio più importante è l'interessamento cutaneo diffuso, particolarmente se insorto nel giro di breve tempo. In una *coorte* di 753 pazienti l'incidenza di malattia renale severa era del 12.4% nei pazienti con forma diffusa contro l'1.6% dei pazienti con forma localizzata (62). L'insorgenza è inoltre più frequente nei mesi freddi, suggerendo un ruolo *triggering* delle basse temperature nei confronti del vasospasmo. Un altro fattore di rischio importante è la razza nera (58), legato forse alla maggior frequenza e gravità dell'ipertensione arteriosa in questa popolazione. Secondo alcuni Autori l'impiego di alte dosi di steroide favorisce l'esordio della malattia renale sclerodermica acuta (meno pericoloso sembrano dosaggi di mantenimento inferiori a 15 mg/die) (65, 66). Fattore di rischio può essere considerato anche l'impiego di ciclosporina, per il meccanismo di vasocostrizione renale indotto dal farmaco.

Possiamo considerare caratteristiche predittive di sviluppo di malattia renale in corso di sclerodermia diffusa una durata dei sintomi < ad 1 anno; la recente comparsa di Raynaud; un ispessimento cutaneo che progredisce verso braccia, gambe e tronco; il riscontro di anticorpi anti-topoisomerasi I e anti-RNA polimerasi III (67, 68).

### Patogenesi

La patogenesi delle manifestazioni renali non è nota. A livello renale, analogamente a quanto succede in altri organi, il *primum movens* è un danno endoteliale che evolve verso ispessimento e proliferazione dell'intima, specie a carico delle arteriole interlobulari e arcuate. Tale abnorme ispessimento vasale favorisce aggregazione piastrinica e adesione. Il rilascio di fattori piastrinici aumenta la permeabilità vascolare e può partecipare all'aumentata produzione di collagene e alla deposizione di fibrina, contribuendo così al restringimento del lume vasale. Questi processi determinano una ipoperfusione renale, soprattutto a livello corticale. Un vasospasmo renale reversibile, definito "fenomeno di Raynaud renale" è stato dimostrato da Cannon et al. (69) in pazienti sclerodermici che presentavano una

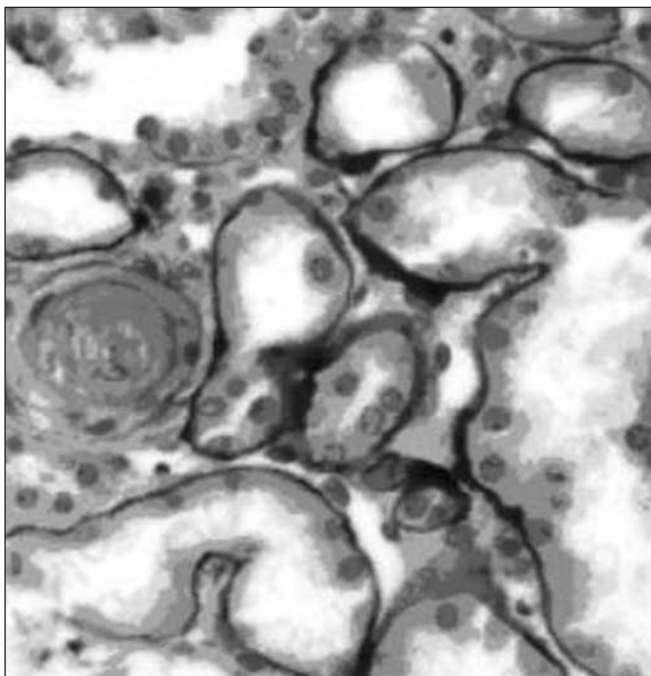
significativa riduzione del flusso renale corticale dopo immersione delle mani in acqua fredda. Cannon documentò inoltre che pazienti con crisi renale sclerodermica ed insufficienza renale progressiva presentavano severa riduzione del flusso renale corticale; al contrario, pazienti con normofunzione renale, o con solo lieve insufficienza renale, presentavano un flusso renale corticale nella norma o solo modicamente ridotto.

L'ipoperfusione renale, dovuta sia al vasospasmo che alle modificazioni vascolari strutturali, conduce ad eccessivo rilascio di renina con associata iperplasia dell'apparato iuxtaglomerulare (80). Durante la crisi renale sclerodermica si documentano elevati valori plasmatici di renina. Il sistema renina-angiotensina gioca un ruolo importante nel perpetuare la crisi renale sclerodermica; tuttavia, altri fattori sembrano coinvolti nel determinare la ipoperfusione successivamente mantenuta da una iper-reninemia (70). Questo sembra supportato dal fatto che una elevata attività reninica plasmatica si riscontra anche in assenza di malattia renale, e non sembra avere alcun valore predittivo (71). L'ipoperfusione renale sembra pertanto essere il primo momento patogenetico. Alcuni Autori hanno riportato un aumento di frequenza della crisi renale sclerodermica nei mesi freddi, attribuendo quindi al fenomeno di Raynaud renale innescato dalle basse temperature un ruolo importante (58). Cardiopatie che provocano ipoperfusione renale quali versamento pericardico severo, aritmie o scompenso cardiaco possono talvolta precedere la crisi renale. Anche i cambiamenti ormonali della gravidanza sono stati indicati come possibili imputati nello scatenare una crisi renale (72).

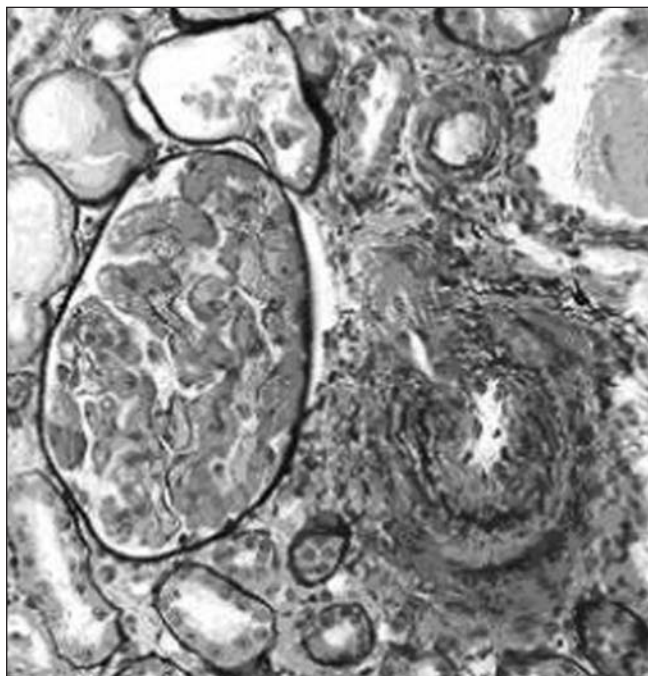
La sepsi e la disidratazione, causando ipotensione, possono contribuire all'innescare della crisi renale in alcuni pazienti; alcuni farmaci in grado di ridurre la perfusione renale (inclusi gli ACE-inibitori - se determinano importante ipotensione - ed i FANS - per la riduzione delle prostaglandine vasodilatanti-) possono compromettere la perfusione renale ed innescare la crisi. Infine, dosi di corticosteroidi > 40 mg/die si associano ad una maggiore probabilità di sviluppare crisi renale (72, 73). La riduzione del lume di arterie e arteriole con conseguente riduzione di flusso renale causano ipertrofia dell'apparato iuxtaglomerulare. Si crea pertanto un circolo vizioso che aggrava la vasocostrizione, l'ipertensione arteriosa e determina ulteriore ischemia renale, principale causa della crisi renale sclerodermica.

### Quadro istologico

I cambiamenti patologici del rene sclerodermico sono molto simili a quelli che si possono osservare nell'ipertensione maligna (74-76). Macroscopicamente, la capsula renale può presentare zone di infarto, emorragie o necrosi corticale. Le modifica-



**Fig. 3** - Crisi renale acuta sclerodermica ipertensiva: arteriola con trombo adesivo alla parete e segmentale necrosi fibrinoide della parete.



**Fig. 4** - Crisi renale ipertensiva sclerodermica con sindrome emolitico-uremica: Glomerulo con paralisi delle anse: ectasia dei capillari e congestione.

zioni istologiche renali principali sono a carico delle arteriole arcuate ed interlobulari e dei glomeruli. Alla microscopia ottica, nella malattia renale cronica a lenta evoluzione le lesioni vascolari sono simili a quelle della nefrosclerosi benigna, ma tendono ad essere limitate alle arterie arcuate ed interlobulari. Nella crisi renale sclerodermica classica le alterazioni arteriose sono simili a quelle della microangiopatia trombotica, della sindrome emolitico-uremica e dell'ipertensione maligna (Figg. 3-7). Nelle arterie arcuate ed interlobulari si documenta edema a carico dell'intima; trombi di fibrina ed aree di necrosi fibrinoide sono variamente rappresentate. L'evoluzione delle lesioni è caratterizzata da proliferazione delle cellule intimali e da deposizione di sostanza mucinosa amorfa composta da glicoproteine e mucopolisaccaridi, che determina nella fase finale la caratteristica comparsa di lesioni vascolari "a bulbo di cipolla" a carico delle arterie interlobulari (74). Le arterie di calibro maggiore sono indenni o mostrano piccole lesioni aterosclerotiche. Le modificazioni glomerulari sono secondarie all'ischemia, con ispessimento e collasso del loop glomerulare. Raramente si vede una glomerulopatia con semilune (75). Anche le lesioni tubulari sono secondarie a sofferenza ischemica, con appiattimento e degenerazione delle cellule tubulari.

A differenza nell'ipertensione maligna, la malattia vascolare renale che si osserva in corso di scleroder-

mia è evento primario, e non secondario al grave stato ipertensivo.

Alla microscopia elettronica si osserva ispessimento mesangiale ed ispessimento focale della parete dei capillari per accumulo sub-endoteliale di materiale elettronegativo. Le arteriole sedi di aree di necrosi fibrinoide contengono accumuli parietali di materiale elettronegativo.

All'immunofluorescenza, nelle aree di necrosi fibrinoide glomerulare e arteriolare sono occasionalmente presenti fibrina, fibrinogeno, immunoglobuline (soprattutto IgM, ma anche IgG e IgA) e Complemento (C3, C1q) (76).

#### Quadro clinico

Una minoranza di pazienti affetti da sclerodermia, manifesta un quadro clinico "overt" secondario a coinvolgimento renale. La modalità più frequente di presentazione renale è la crisi renale sclerodermica ipertensiva classica, segnalata per la prima volta nel 1952 da Moore e Sheehan (57). Le caratteristiche cliniche della crisi renale sclerodermica ipertensiva (71) sono la comparsa improvvisa di insufficienza renale acuta, usualmente in assenza di precedenti segni di nefropatia, e di severa ipertensione arteriosa, secondaria ad attivazione del sistema renina-angiotensina ed associata a comparsa di retinopatia ipertensiva III stadio (emorragie ed essudati). L'esame urine non è spesso significativo, ed è caratterizzato da una proteinuria

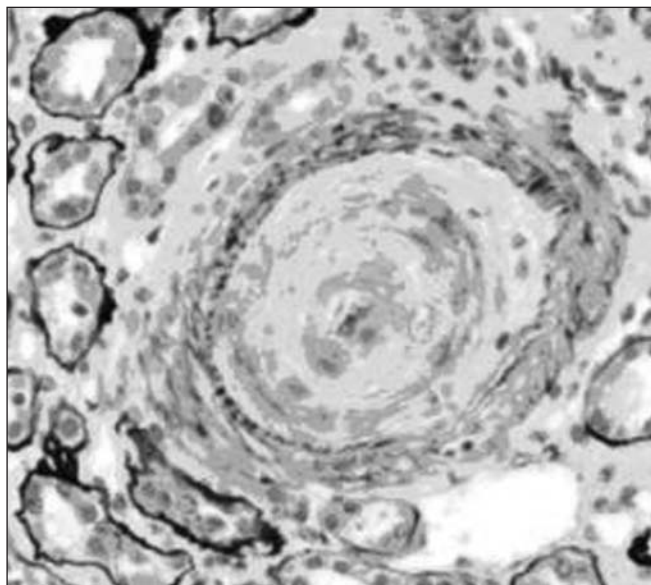


Fig. 5 - Crisi renale ipertensiva: marcato ispessimento sub-intimale a "bulbo di cipolla".

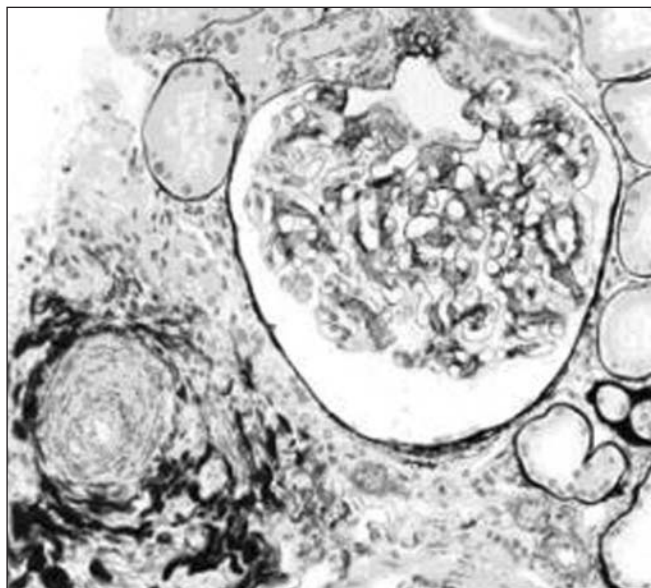
modesta, che aumenta nel corso della crisi; una microematuria si associa di solito ad ipertensione con carattere di malignità. Altri segni possono essere presenti e riconducibili alla malattia vascolare renale ed alla severa ipertensione, quali anemia emolitica microangiopatica, edema polmonare, disturbi visivi, encefalopatia ipertensiva.

Accanto alla forma classica ipertensiva, esiste una forma più subdola di crisi renale sclerodermica acuta, descritta in un limitato numero di casi, caratterizzata da assenza di ipertensione arteriosa e perciò denominata "crisi renale normotensiva". Nella forma normotensiva di crisi renale si riscontra un quadro severo di anemia emolitica microangiopatica che può assumere le caratteristiche di una vera e propria sindrome emolitico-uremica (73). È importante sottolineare che nella forma classica di crisi renale con ipertensione, l'anemia emolitica microangiopatica, pur presente, è considerata essere un fenomeno secondario all'ipertensione "maligna" che accompagna la crisi renale ipertensiva. Il riscontro di severa anemia emolitica microangiopatica che domina il quadro clinico in corso di crisi renale normotensiva suggerisce che in questa evenienza il danno endoteliale sia primitivo ed indipendente dallo stato ipertensivo (73, 77). Steen et al. hanno descritto la forma normotensiva in circa il 10% dei pazienti con crisi renale sclerodermica acuta (73); questi pazienti presentavano più frequentemente anemia emolitica microangiopatica (90% contro il 38%) e trombocitopenia (83% contro il 21%) quando confrontati con i pazienti con crisi renale ipertensiva sclerodermica classica. Il pronto riscontro di crisi renale normotensiva e di

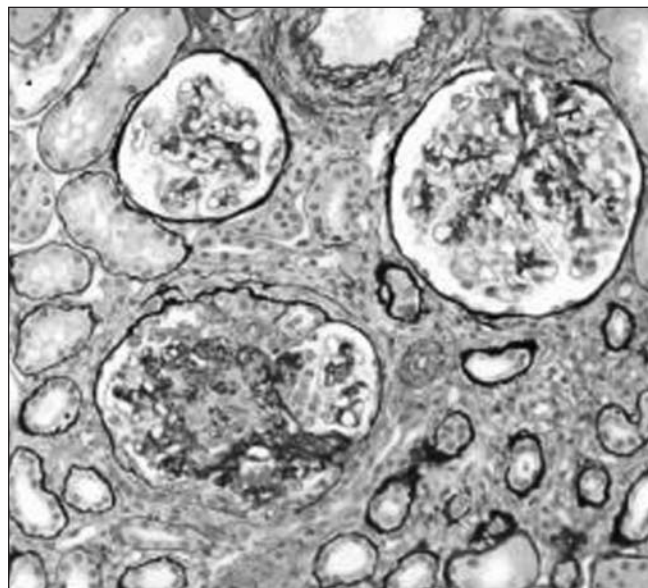
severa anemia emolitica microangiopatica può rivestire una certa importanza anche dal punto di vista terapeutico: in questi casi, infatti, un provvedimento terapeutico di primaria importanza può essere la plasmaferesi, che consente l'infusione di elevate quantità di plasma fresco. Nell'ambito del danno renale imputabile a sclerodermia, oltre alle due forme di crisi renale acuta, è possibile osservare un danno renale cronico, caratterizzato da variabile grado di insufficienza renale (creatininemia > 1.5 mg/dl) associato a modeste alterazioni urinarie (microematuria, proteinuria), con o senza ipertensione arteriosa. La descrizione di questo tipo di danno renale cronico, che non viene sottolineato da tutti gli Autori, è tutt'ora oggetto di controversia. Secondo Cannon et al. (69), circa il 45% dei pazienti con sclerodermia mostra anomalie urinarie e/o decremento della funzione renale di variabile grado nel decorso della malattia. In contrasto con questa opinione, Steen et al. (62) ritengono inusuale il riscontro di nefropatia cronica evolutiva al di fuori delle crisi renali acute. È verosimile, tuttavia, che i pazienti con danno renale cronico presentino un danno renale da ipertensione, esordita dopo la comparsa di sclerodermia, anche in assenza di crisi renale; in alternativa, si può ipotizzare che i pazienti con danno renale cronico abbiano avuto in passato un episodio di crisi renale ipertensiva incompleta, responsabile successivamente della comparsa di modico grado cronico di insufficienza renale. Poiché la biopsia renale non è in grado di fornire una diagnosi di certezza (modificazioni istologiche analoghe si possono riscontrare in altre forme di microangiopatia trombotica, quali la nefrosclerosi maligna, la sindrome emolitico uremica, la porpora trombotico-trombocitopenica, la nefrite da raggi, il rigetto cronico di trapianto e la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi), è importante ricercare la presenza di altri segni di coinvolgimento d'organo secondari a sclerodermia. È, infatti, raro che i pazienti possano presentare interessamento renale senza altri segni di malattia ("systemic sclerosis sine scleroderma") (78), in particolare senza interessamento cutaneo. Altri segni suggestivi di sclerodermia utili per la diagnosi sono una capillaroscopia periungueale delle mani con evidenza di dilatazione capillare (sclerodermic pattern); la presenza di interessamento gastrointestinale (alterazione della motilità esofagea) o di interessamento polmonare (riduzione della diffusione alveolo-capillare del CO). Una grande utilità diagnostica rivestono in presenza di un quadro clinico suggestivo la presenza di specifici auto-anticorpi (Scl-70, anti-centromero e anti-RNA P).

Accanto a queste forme di coinvolgimento renale caratterizzate da un substrato clinico e patologico riconducibile alla SSc, è possibile osservare un danno renale iatrogeno, come quello documentabile in seguito ad assunzione di Dpenicillamina. La Dpenicillamina





**Fig. 6** - Nefropatia cronica. Vaso stenotico con ispessimento miointimale ipocellulato. Nel glomerulo minima proliferazione mesangiale segmentale.



**Fig. 7** - Vasculite ANCA correlata in corso di sclerodermia: Presenza di proliferazione extracapillare segmentale.

è nota per essere associata alla comparsa di nefropatia membranosa e glomerulonefrite proliferativa (79). La proteinuria, che può essere nefrosica, si può riscontrare nel 5-30% dei pazienti trattati (80) e può insorgere in qualsiasi momento nel corso della terapia, con maggior frequenza entro il primo anno. La sospensione della terapia solitamente conduce a normalizzazione del quadro clinico e laboratoristico (81).

Recentemente, infine, è stata descritta in un esiguo numero di casi l'associazione fra glomerulonefrite proliferativa extracapillare ANCA-correlata e SSc. I primi casi sono stati descritti in Giappone, dove l'incidenza di SSc è più elevata (82-85). Questi lavori suggeriscono di considerare la glomerulonefrite proliferativa extracapillare ANCA anti-MPO una nuova forma di coinvolgimento renale in corso di SSc. In queste casistiche giapponesi la frequenza di questo tipo di danno renale variava dal 6 al 9%. Resta tuttavia da chiarire sul piano patogenetico il significato dell'associazione tra glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA-correlata e SSc.

### Prognosi renale

Nonostante i progressi dovuti alla introduzione degli ACE-i, il 20-50% dei pazienti con crisi renale sclerodermica va incontro ad insufficienza renale terminale. Il trattamento dialitico può essere temporaneo o, nei casi più gravi, cronico (86). Una opzione importante è il trattamento con dialisi peritoneale, che potrebbe favorire il recupero nel tempo della funzione renale. Nei pazienti con severa anemia emolitica microangiopatica, può essere utile la terapia con plasma fresco, anche mediante l'impiego di plasmaferesi.

Dopo la risoluzione della crisi renale, il miglioramento della funzione renale può richiedere anche parecchi mesi. È opportuno quindi attendere un adeguato periodo di tempo prima di immettere in lista trapianto questi pazienti (86).

L'esperienza con il trapianto renale è limitata, perché il trapianto è spesso controindicato dalla severità delle localizzazioni extrarenali. La sopravvivenza renale è minore nei pazienti con sclerodermia: la sopravvivenza del *graft* a 1 e 5 anni dal trapianto è, rispettivamente, del 62 e 47%. L'impiego di ciclosporina non sembra associato a significative modificazioni della sopravvivenza del *graft*.

La sopravvivenza del paziente dopo trapianto è superiore a quella osservata nei pazienti con sclerodermia che restano in lista d'attesa: in uno studio recente, la sopravvivenza del paziente a 1 e 3 anni dal trapianto era del 90 e 80%, rispettivamente, mentre la sopravvivenza di quelli che restavano in lista d'attesa era dell'81 e 55% (87-90).

In era pre ACE-i, la frequenza di recidiva era valutata attorno al 20%. Successivamente, la frequenza di recidiva si è attestata attorno al 2-3% (91). Bisogna tuttavia ricordare che la frequenza esatta di recidiva è difficile da valutare in quanto le modificazioni istologiche tipiche (ma non patognomoniche), quali ispessimento intimale mucosale delle arterie interlobulari e necrosi fibrinoide dei capillari glomerulari, sono difficilmente distinguibili dalle lesioni secondarie a rigetto, sia acuto che cronico. Curiosamente, la recidiva è stata osservata in un paziente che era passato da terapia con ACE-i a

terapia con antagonisti recettoriali dell'ATII, suggerendo una superiorità degli ACE-i.

La recidiva nel trapianto di rene ha usualmente un decorso maligno, simile a quanto si osserva in corso di crisi renale sclerodermica classica (91). Fattori predittivi di recidiva di sclerodermia su rene trapiantato sono la perdita precoce di funzione renale sul rene nativo in concomitanza con l'esordio della crisi renale sclerodermica e la comparsa di progressione delle lesioni cutanee e di complicanze cardiache.

## MORTALITÀ

La crisi renale sclerodermica è complicanza potenzialmente fatale. Negli studi degli anni '70, quasi tutti i pazienti con severo coinvolgimento renale andavano incontro a decesso entro 1 anno (nei pazienti senza coinvolgimento renale la sopravvivenza a 7 anni era del 35%) (92, 93).

Dati più recenti di Steen et al. riportano, in una casistica di 953 pazienti con SSc, una sopravvivenza del 72% nei pazienti con solo coinvolgimento cutaneo a 9 anni; la sopravvivenza si riduceva al 38% nei pazienti con severo coinvolgimento viscerale. Mentre nei primi 5 anni di *follow-up* la causa più frequente di morte era il verificarsi di una crisi renale acuta, negli anni successivi la principale causa di morte era la fibrosi polmonare (94).

### TEST DI VERIFICA

#### 1) Il sintomo d'esordio più comune della Sclerosi Sistemica è:

- Il fenomeno di Raynaud
- Le manifestazioni cutanee
- Il coinvolgimento renale.

#### 2) Qual è la frequenza clinica di coinvolgimento renale in corso di sclerodermia?

- 100% dei pazienti
- 10-40%
- 5%.

#### 3) Quali sono i fattori di rischio di sviluppare malattia renale in corso di sclerodermia?

- L'interessamento cutaneo diffuso
- Una forma localizzata di malattia
- Una lunga durata della malattia.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## TERAPIA

Benchè non esista una terapia specifica per la SSc, la malattia è certamente curabile. La terapia mira a ridurre i sintomi, a migliorare la funzionalità degli organi colpiti e viene usualmente individualizzata sulla base della presenza o assenza, in aggiunta all'interessamento cutaneo, di interessamento dei vari organi bersaglio (92).

Il trattamento comprende una terapia orientata a modificare le alterazioni vascolari della malattia, ed in particolare il fenomeno di Raynaud, una in grado di modulare la risposta immunitaria, una rivolta verso le alterazioni dei fibroblasti (95, 96).

La terapia del fenomeno di Raynaud deve essere impiegata in modo graduale ed è volta alla riduzione del vasospasmo, spesso indotto dalle basse temperature. È consigliata sospensione del fumo e di eventuale terapia con  $\beta$ -bloccanti. Una terapia farmacologica viene instaurata se esistono prolungati e frequenti attacchi che causano impotenza funzionale, dolore o ischemia cutanea. Esiste un'ampia varietà di opzioni terapeutiche, che include i vasodilatanti tradizionali, gli antagonisti dell'endotelina (Bosentan, impiegato elettivamente nella terapia dell'ipertensione polmonare dei pazienti con sclerodermia) e gli analoghi della prostaciclina (Iloprost), in grado di determinare un miglioramento dei sintomi ma non di curare la malattia (97, 98).

Una iperattività del sistema immune svolge un ruolo critico nell'innescare il processo fibrotico ed il danno vascolare. Il danno immuno-mediato è probabilmente maggiore nelle fasi iniziali della malattia, attraverso la produzione di citochine e *growth factors*. Numerosi farmaci immunosoppressori sono stati proposti nel trattamento della sclerodermia, pur in assenza di ben definiti *target* della terapia immunologica impiegata. Esistono inoltre dati limitati per guidare in modo adeguato una terapia immunosoppressiva (95). Le raccomandazioni attuali si limitano all'impiego di steroide e ciclofosfamide nei pazienti con alveolite polmonare e scleroderma *lung disease*; di steroide in dosi modeste (20 mg/die di Prednisone) in presenza di miosite, serosite, artrite, tenosinovite refrattarie a terapia con FANS (72, 92, 99).

Benchè il sistema immune svolga un ruolo nell'innescare la fibrosi, una alterata regolazione della espressione dei geni del collagene è probabilmente responsabile della persistenza del processo di fibrosi. Un farmaco antifibrotico ideale dovrebbe essere in grado di rimuovere l'eccesso di fibre collagene senza danneggiare la struttura dell'organo. Tale farmaco ancora non esiste; i risultati ottenuti con i farmaci attualmente disponibili sono deludenti oppure associati a importanti effetti collaterali. Questo vale per la D-penicillamina, farmaco in grado di interferire sia con la sintesi del col-

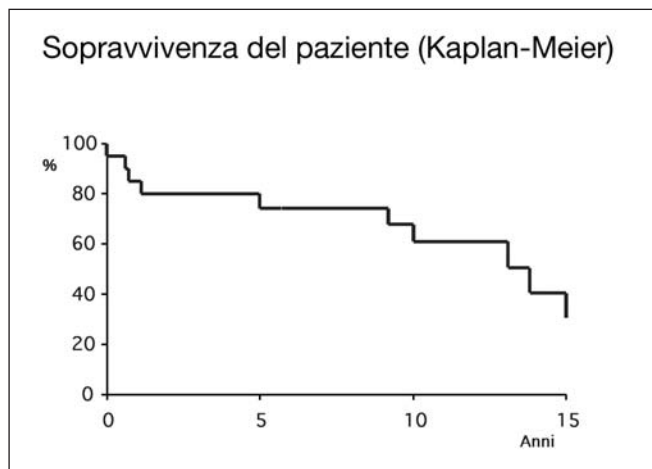


Fig. 8 - Sopravvivenza del paziente con sclerodermia e coinvolgimento renale (Kaplan-Meier; Centro di Brescia).

lagene che sul sistema immune, il cui ruolo nel trattamento della sclerodermia non è ancora stato definito (100-102). L'interferone, potente inibitore della sintesi del collagene, non è stato in grado negli studi clinici di confermare questo effetto protettivo (103). Dati preliminari incoraggianti sull'impiego di Relaxina, proteina antifibrotica naturale prodotta durante la gravidanza dall'utero e dal corpo luteo, in grado di promuovere la degradazione del collagene e di antagonizzarne la neoproduzione, non sono stati successivamente confermati (104).

Sono attualmente in corso studi atti a validare il ruolo di terapie anti-citochine, in particolare dirette contro il *transforming growth factor-β* (TGF-β) ed il *connective tissue growth factor* (CTGF), che sembrano svolgere un ruolo patogenetico nella sclerodermia.

Il controllo della pressione arteriosa è la base di ogni approccio terapeutico in corso di sclerodermia, ed in particolar modo in presenza di crisi renale sclerodermica. Una aggressiva terapia antiipertensiva è in grado di stabilizzare il deterioramento della funzione renale, specie se iniziata precocemente. La pressione arteriosa deve essere ridotta con gradualità, fino a valori di PAD di 85-90 mmHg; è opportuno evitare episodi di ipotensione e/o ipovolemia, che possono aggravare la ipoperfusione renale e determinare tubulonecrosi (92, 95).

Un paziente con sclerodermia dovrebbe essere monitorato nel tempo con regolarità per quanto riguarda la pressione arteriosa, il dosaggio della creatinemia e della proteinuria (ogni 3-6 mesi: l'aumento della creatinemia o la comparsa di proteinuria superiore a 500 mg/die sono importanti campanelli di allarme per la comparsa di crisi renale).

Gli ACE-i sono i farmaci antiipertensivi di prima scel-

ta, per il loro precipuo meccanismo d'azione. Il loro impiego è associato ad efficacia antiipertensiva, aumento della sopravvivenza del paziente e maggior reno-protezione. Poiché la malattia renale sclerodermica è assimilabile ad una stenosi bilaterale delle arterie renali, la somministrazione di ACE-i può peggiorare la funzione renale; pertanto, durante il trattamento, essa va attentamente monitorata. Studi preliminari hanno anche suggerito effetti positivi degli ACE-i anche nella crisi renale normotensiva. Il primo ACE-i impiegato è stato il captopril, il cui effetto positivo venne inizialmente imputato anche alla presenza nella molecola di un gruppo sulfidrilico, analogamente alla penicillamina (105-108). I calcioantagonisti sono farmaci di seconda scelta, da associare quando gli ACE-i non sono in grado di controllare efficacemente da soli la pressione arteriosa (92). Importante è la determinazione sistematica della conta piastrinica, la ricerca di schistociti nello striscio periferico ed il dosaggio dei prodotti di degradazione della fibrina, per cogliere presenza e severità della anemia emolitica microangiopatica, espressione di attività della malattia e responsabile della crisi renale normotensiva (73).

## ESPERIENZA DEL CENTRO DI BRESCIA

Abbiamo studiato 19 pazienti giunti consecutivamente alla nostra osservazione per interessamento renale secondario a sclerodermia. Scopo dello studio era valutare frequenza e caratteristiche del coinvolgimento renale. Lo studio, retrospettivo fino al 1997 e successivamente prospettico, ha preso in considerazione un arco di tempo compreso tra il 1982 e il 2002. Tutti i pazienti sono stati studiati presso la Cattedra di Nefrologia dell'Università di Brescia ed appartenevano ad una coorte di 193 pazienti affetti da malattia sclerodermica (73 con sclerodermia diffusa, 113 con sclerodermia limitata e 7 con "Overlap syndrome") seguiti presso il Servizio di Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia. La diagnosi di sclerodermia veniva posta in accordo con i criteri ARA (*American College of Rheumatology*) del 1980 (28). Dei 19 pazienti, 16 erano donne e 3 uomini, di età media  $55 \pm 15$  anni ( $M \pm DS$ ), che presentavano un variabile spettro di malattia renale. Gli anni intercorsi fra esordio della sclerodermia e comparsa di malattia renale erano  $6 \pm 12$  (range 0-50). La presentazione clinica della nefropatia in corso di SSc è stata classificata in quattro diverse modalità, qui di seguito descritte e raffigurate nella Figura 2 con la relativa prevalenza.

### 1. Crisi Renale Sclerodermica Acuta

Una crisi renale sclerodermica acuta si manifestava in 11/19 pazienti (58%). La forma ipertensiva era

osservata in 8 pazienti; in 3 era diagnosticata una crisi normotensiva, associata a quadro franco di sindrome emolitico-uremica.

### **Crisi renale ipertensiva**

In 8 pazienti (42%) (7 F; 1 M) la crisi renale assumeva un andamento classico, caratterizzato da sviluppo di ipertensione arteriosa accelerata e rapido deterioramento della funzione renale. In 6 pazienti era associato un variabile grado di anemia emolitica microangiopatica. Conferma istologica era ottenuta in 2 pazienti (Figg. 3-5). L'interessamento extra-renale precedente la crisi era caratterizzato da coinvolgimento polmonare (100%), muscolo-scheletrico (87%), cutaneo (75%), cardiaco (50%) e gastro-enterico (37%). L'età media dei pazienti era di  $65 \pm 10$  anni ( $M \pm DS$ ). L'intervallo di tempo tra comparsa di interessamento renale e crisi sclerodermica era di  $3.6 \pm 4.7$  mesi (*range* 1-12 mesi). Il trattamento consisteva nell'uso di ACE-i, trattamento dialitico e, in due casi con quadro di sindrome emolitico-uremica, plasmferesi. Alla fine dell'osservazione 3 pazienti erano in vita, tra i quali una paziente con ripresa funzionale dopo 19 mesi di trattamento dialitico (2 mesi di dialisi extracorporea e 17 mesi di dialisi peritoneale); la seconda paziente era in trattamento dialitico peritoneale continuo; la terza paziente era in terapia conservativa. Cinque pazienti erano deceduti dopo un intervallo di tempo dalla crisi renale di  $1.8 \pm 3.6$  anni (*range* 0.1-8.3). Le cause di morte erano cardiache in 3 pazienti e infettive in 2 pazienti.

### **Crisi renale normotensiva**

In 3 pazienti (16%), la crisi renale non era associata ad ipertensione arteriosa. L'età media dei pazienti era  $43 \pm 12$  anni. In questi casi l'anemia emolitica microangiopatica era più severa ed associata a piastrinopenia, configurando un quadro di vera e propria sindrome emolitico-uremica. Prima della crisi in tutti i pazienti vi era un interessamento polmonare, vascolare e muscolo-scheletrico; in 2 pazienti vi era anche interessamento cutaneo, cardiaco e gastro-enterico. L'intervallo di tempo tra l'esordio della nefropatia e la comparsa di crisi renale normotensiva era inferiore ai 2 mesi. La terapia è consistita nell'uso di ACE-i; plasmferesi; trattamento dialitico, diventato permanente in una paziente. Alla fine dell'osservazione 2 pazienti erano decedute, una per arresto cardiaco e l'altra per grave insufficienza respiratoria.

### **2. Nefropatia cronica associata a sclerodermia**

In 5 pazienti (26%) si è reso evidente un quadro di nefropatia cronica caratterizzata da anomalie urinarie (proteinuria dosabile e microematuria) associate ad un vario grado di insufficienza renale (creatinine-

mia  $> 1.5$  mg/dL). L'età media era  $68 \pm 4$  anni. L'intervallo di tempo intercorrente tra esordio della malattia sclerodermica e comparsa di interessamento renale era di  $16 \pm 20$  anni (*range* 0.5-50). Tre pazienti sono stati sottoposti ad agobiopsia renale con conferma diagnostica (Fig. 6). La microscopia ottica mostrava glomeruli con vario grado di proliferazione mesangiale focale ed aree di sclerosi mesangiale. Nell'interstizio vi era infiltrato flogistico mononucleato e, a livello arterioso, jalinosi arteriolare e iperplasia medio intimale. Solo in un paziente, con un quadro sfumato di microangiopatia, si rendeva necessario nel tempo il trattamento dialitico. Tutti gli altri pazienti venivano trattati con ACE-i. Alla fine dell'osservazione un solo paziente era in vita con modesta riduzione della funzione renale, mentre 4 pazienti erano deceduti (per neoplasia, arresto cardiaco, cachessia, causa non nota).

### **3. Sindrome nefrosica da D-penicillamina**

In 2 pazienti (11%), la patologia renale era rappresentata da sindrome nefrosica secondaria a terapia con Dpenicillamina. La proteinuria è scomparsa a variabile distanza dalla sospensione del farmaco. È stata eseguita un'agobiopsia renale in entrambi i pazienti, che ha mostrato nel primo caso una glomerulonefrite membranosa e nel secondo una glomerulonefrite membranoso-proliferativa. Alla fine dell'osservazione un paziente era deceduto per infarto del miocardio a 8 anni dalla comparsa della sindrome nefrosica; la seconda presentava normofunzione renale a 7 anni di distanza.

### **4. Vasculite ANCA-correlata**

In una paziente, il quadro renale era quello di una sindrome nefritica. La biopsia renale mostrava una glomerulonefrite proliferativa extracapillare, focalmente necrotizzante, di tipo pauci-immune (Fig. 7). Vi era positività per anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (P-ANCA, ANTI-MPO). La terapia intrapresa era quella *standard* per le vasculiti ANCA-correlate. La paziente, alla fine dell'osservazione, era in terapia conservativa con insufficienza renale di medio grado.

### **Sopravvivenza**

La sopravvivenza dei pazienti con sclerodermia e malattia renale (*Kaplan-Meier method*) (Fig. 8) era del 58% a 5 anni e del 25% a 10 anni, significativamente inferiore a quella di 54 pazienti appartenenti alla stessa *coorte* di pazienti affetti da sclerodermia diffusa senza coinvolgimento renale (97% e 90% a 5 e 10 anni, rispettivamente;  $p < 0.0001$ ; *Log-Rank test*). Alla fine dell'osservazione 12 pazienti erano deceduti. Le cause di morte erano cardiache, respiratorie, infettive e neoplastiche.



**TESTI DI VERIFICA**

**4) Nella sclerodermia, la comparsa di sindrome nefrosica è usualmente secondaria:**

- a. Alla malattia di base
- b. Al sovrapporsi di una glomerulonefrite primitiva
- c. Alla terapia con D-penicillamina.

**5) La crisi sclerodermica renale acuta può essere:**

- a. Ipertensiva
- b. Normotensiva
- c. Sia ipertensiva che normotensiva.

**6) Il trattamento della sclerosi sistemica si avvale di:**

- a. Steroide e citotossiciti
- b. Farmaci bloccanti il SRAA (ACE-i e SARTANI)
- c. Entrambe le opzioni sono valide, in relazione con il quadro clinico.

**RIASSUNTO**

*La Sclerosi Sistemica è una malattia autoimmune, caratterizzata da progressiva fibrosi, coinvolgente cute e organi interni. Il coinvolgimento d'organo è altamente variabile; in tutti i casi è presente il fenomeno di Raynaud. In base all'estensione dell'interessamento cutaneo viene*

*distinta in forma diffusa e limitata. Un interessamento clinico renale si verifica nel 10-40% dei casi. La presentazione renale più frequente è la crisi renale acuta ipertensiva; è tuttavia descritta una crisi renale normotensiva, con severa anemia emolitica microangiopatica. Un danno renale iatrogeno è documentabile in seguito ad assunzione di Dpenicillamina. Raramente descritta è l'associazione fra glomerulonefrite ANCA-correlata e sclerosi sistemica. Circa il 20-50% dei pazienti con crisi renale sclerodermica sviluppa insufficienza renale terminale richiedente dialisi.*

*In assenza di terapia specifica, evidenze crescenti suggeriscono una efficacia del trattamento con vasodilatanti, immunosoppressori e antifibrotici. Gli ACE-inibitori sono i farmaci anti-ipertensivi di prima scelta, per l'efficacia antiipertensiva e per la reno-protezione.*

*Nella nostra esperienza, un coinvolgimento renale era osservato in 19/193 pazienti (10%) affetti da malattia sclerodermica; 11 presentavano crisi renale sclerodermica (ipertensiva in 8; normotensiva in 3); 5 nefropatia cronica; 2 sindrome nefrosica secondaria a Dpenicillamina; 1 glomerulonefrite ANCA-correlata.*

*Il coinvolgimento renale in corso di sclerosi sistemica si verifica in una minoranza di casi e può assumere caratteristiche clinico-patologiche variabili. Poiché la comparsa di danno renale ha un ruolo prognostico sfavorevole, il monitoraggio della pressione arteriosa e la valutazione dei parametri urinari e di funzione renale devono far parte del follow-up clinico-laboratoristico di questi pazienti.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. LeRoy E, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): classification subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
2. Winterbauer R. Multiple teleangectasia, subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic teleangectasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964; 114: 361-83.
3. Rodnan G, Benedek T. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1962; 57: 305-19.
4. Raynaud M. On local asphyxia of the extremities, 1864. London: The new Sydenham Society 1888.
5. Barnett A. History of scleroderma. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic sclerosis*. Williams and Wilkins Maryland 1996: 3-22.
6. Von Jürgensen T. *Manuale di Patologia Speciale Medica*. Unione Editrice Napoletana 1888.
7. Goetz R. Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc (S Afr)* 1945; 4: 337-42.
8. D'Angelo W, Fries J, Masi A, Shulman L. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty eight autopsy cases and fifty eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-40.
9. Smith E, LeRoy E. Systemic Sclerosis. Etiology and pathogenesis. In 'Rheumatology', Klippel JH, Dieppe PA eds, 2nd Edition, Mosby UK 1998, 7; 10.1-10.
10. Brentnall T, Kenneally D, Barnett A, et al. Autoantibodies to fibroblasts in scleroderma. *J Clin Lab Immunol* 1982; 8: 9-12.
11. Hill M, Phipps J, Cartwright R, Milford Ward A, Greaves M, Hughes P. Antibodies to membranes of endothelial cells and fibroblasts in scleroderma. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 491-7.
12. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1602-13.
13. Ronda N, Gatti R, Giacosa R, et al. Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients are internalized by fibroblasts via a caveolin-linked pathway. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1595-601.
14. Rosenbaum J, Pottinger B, Woo P, et al. Measurement and characterisation of circulating anti-endothelial cell IgG in connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol* 1988; 72: 450-6.
15. Nylander Lundquist E, Back O, Nilsson T, Rantapää-Dahlquist S. Prevalence of anti-endothelial cell antibodies in patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 248-53.

16. Salojin K, Le Tonquze M, Saraux A, et al. Antiendothelial cell antibodies: useful markers of systemic sclerosis. *Am J Med* 1997; 102: 178-85.
17. Carvalho D, Savage C, Black C, Pearson J. IgG antiendothelial cell autoantibodies from patients with systemic sclerosis induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. Induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium derived cytokines. *J Clin Invest* 1996; 97: 111-9.
18. Penning C, Cunningham J, French M, Harrison G, Rowell N, Hughes P. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of human vascular endothelium in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 548-56.
19. Marks R, Czerniecki M, Andrews B, Penny R. The effects of scleroderma serum on human microvascular endothelial cells. Induction of antibody dependent cellular cytotoxicity. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1524-34.
20. Holt C, Lindsey N, Moul J, et al. Antibody dependent cellular cytotoxicity of vascular endothelium: characterization and pathogenic associations in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 359-65.
21. Bordron A, Dueymes M, Levy Y, et al. The binding of some antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis. *J Clin Invest* 1998; 101: 2029-35.
22. Worda M, Sgonc R, Dietrich H, et al. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorioanallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2605-14.
23. Meroni P, Ronda N, Raschi E, Borghi M. Humoral autoimmunity against endothelium: theory or reality? *Trends Immunol* 2005; 26: 275-81.
24. Black M, Welsh K, Maddison P, Jayson M, Bernstein R. HLA antigens, autoantibodies and clinical subsets in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 267-71.
25. Clements P, Opelz G, Terasaki P. Association of HLA antigen A9 with progressive systemic sclerosis. *Tissue Antigens* 1978; 2: 357-61.
26. Briggs DC, Vaughan R, Welsh K, Myers A, duBois R, Black C. Logenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 661-2.
27. Gladman D, Keystone E, Baron M, Lee P, Cane D, Mervert H. Increased frequency of DR5 in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 854-6.
28. Kuwana M, Kaburaki J, Arnett F, Howard R, Medsger T, Wright T. Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 465-74.
29. Denton C. Vascular cells and their products in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Sem Clin Immunol* 2000; 2: 7-13.
30. Ihn H, Yamane K, Tamaki K. Increased phosphorylation and activation of mitogen-activated protein kinase p 38 in scleroderma fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 247-55.
31. LeRoy E, Trojanowska M, Smith E. The pathogenesis of scleroderma, clinical and experimental. *Rheumatol* 1991; 9: 173-7.
32. Jun J, Kuechle M, Min J, et al. Scleroderma fibroblasts demonstrate enhanced activation of Akt (protein kinase B) in situ. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 298-303.
33. Medsger T. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12: 207-16.
34. Masi A, Rodnan G, Medsger T, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
35. Maddison P, Skinner R, Pereira R. Antinuclear antibodies in the relatives and spouses of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 793-9.
36. Hasegawa M, Fujimoto M, Takemara K, Sato S. Pathogenesis of systemic sclerosis: altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis. *J Dermatol Sci* 2005; 7: (Epub ahead of print).
37. Steen V, Powell D, Medsger T. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
38. Verheijen R. DNA topoisomerase I. In: W.J. van Venrooij, R.N. Maini (Eds.) *Manual of biological markers of disease*. Kluwer Academic Publishers 1996; B5.1, p 3.
39. Catoggio L, Skinner R, Maddison P. Frequency and clinical significance of anticentromere and anti-Scl 70 antibodies in an English connective tissue disease population. *Rheumatol Int* 1983; 3: 19-21.
40. Kuwana M, Kaburaki J, Okono Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 75-83.
41. Jacobsen S, Ullman S, Shen G, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2454-9.
42. Rothfield N. Autoantibodies to scleroderma-associated antigens. In: W.J. van Venrooij, R.N. Maini (Eds.) *Manual of biological markers of disease*. Kluwer Academic Publishers 1996; C5.1, p 1.
43. Cepeda E, Reveille J. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 723-32.
44. Verheijen R. Centromere proteins. In: W.J. van Venrooij, R.N. Maini (Eds.) *Manual of biological markers of disease*. Kluwer Academic Publishers 1996; B5.2, p 2.
45. Tormey V, Bunn C, Denton C, Black C. Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1157-62.
46. Ho K, Reveille J. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 80-93.
47. Alexander E, Hirsch T. Ro/SSA and La/SSB antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1982; 9: 239-46.
48. Maddison P, Skinner R, Vlachoyiannopoulos P. Antibodies to nRNP, Sm, Ro/SSA and La/SSB detected by ELISA: their specificity and interrelations in connective tissue disease sera. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 337-45.
49. Bamberg P, Asero R, Vismara A, Riboldi P, Meroni P. Anticardiolipin antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 387-8.
50. Black C. Raynaud's phenomenon, scleroderma, overlap syndromes and other fibrosing syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 941-3.
51. Wigley F. Systemic sclerosis: clinical features. In "Rheumatology" Eds: Klippel J H and Dieppe PA. Mosby 1998; 7.9.1.
52. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Wigley FM. Inter and intra observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis (SSc). *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-5.
53. Shearn MA. Sjogren's syndrome in association with scleroderma. *Ann Intern Med* 1960; 52: 1352-62.
54. Alarcon Segovia D, Ibanez G, Hernandez Ortiz J. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis. *Ann J Med* 1974; 57: 78-85.
55. Cipoletti J, Buckingham R, Barnes E. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1977; 87: 535-41.
56. Drosos A, Andonopoulos A, Costopoulos J, Stravopoulos E, Papadimitriou C, Moutsopoulos H. Sjogren's Syndrome in pro-

- gressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988; 15: 965-8.
57. Moore H, Sheehan H. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1952; 1: 68.
  58. Traub Y, Shapiro A, Rodnan G. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine* 1983; 62: 335.
  59. Shapiro A, Medsger T. Renal involvement in systemic sclerosis. In: *Diseases of Kidney*, 4th ed, Schrier R, Gottschalk, C (Eds), Little, Brown, Boston, 1988, p. 2272.
  60. Tuffanelli D, Winkelmann R. Systemic scleroderma: A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84: 359.
  61. Steen V, Syzd A, Johnson J. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32: 649.
  62. Steen V, Medsger T, Osial T. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 76: 779.
  63. Eason R, Tan P, Gow P. Progressive systemic sclerosis in Auckland: A ten-year review with emphasis on prognostic features. *Aust N Z J Med* 1981; 11: 657.
  64. O'Callaghan C. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 411.
  65. Steen V, Medsger T. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613-9.
  66. Kohno K, Katayama T, Majima K. A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment. *Clin Nephrol* 2000; 53: 479-82.
  67. Chapman P, Pascoe M, Van Zyl-Smith R. Successful use of captopril in the treatment of scleroderma renal crisis. *Clin Nephrol* 1986; 26: 106-8.
  68. Donohoe J. Nephrology forum: Scleroderma and the Kidney. *Kidney Int* 1992; 41: 462-77.
  69. Cannon P, Hasar M, Cane D, Casarella W, Sommers S, Leroy E. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine* 1974; 53: 1-46.
  70. Stone R, Tisher C, Hawkins H. Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated by acute renal failure. *Am J Med* 1974; 56: 119-23.
  71. Steen V. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 861-76.
  72. Steen V, Conte C, Medsger T. Case control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (Suppl): S360.
  73. Helfrich D, Banner B, Steen V, Medsger T. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1128-34.
  74. Fisher E, Rodnan G. Pathologic observations concerning renal involvement in progressive systemic sclerosis (PSS). *Arch Pathol Lab Med* 1958; 65: 29-39.
  75. Nakano M, Karasawa R, Yokoyama Y, et al. Clinicopathological studies of renal disorders in patients with progressive systemic scleroderma. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33: 685-93.
  76. Lapenas D, Rodnan G, Cavallo T. Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis. *Am J Pathol* 1978; 91: 243-56.
  77. Johnson S, Spiera H. Development of scleroderma renal failure without severe hypertension: five cases (Abstract). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 698.
  78. Molina J, Anaya J, Cabrera G. Systemic sclerosis sine scleroderma: an unusual presentation in scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 1995; 22: 557-60.
  79. Jaffe I. Induction of auto-immune syndromes by penicillamine therapy in rheumatoid arthritis and other diseases. *Springer Semin Immunopathol* 1981; 4: 193-207.
  80. Hall C, Jawad S, Harrison P, et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br Med J* 1988; 296: 1083-6.
  81. Karpinski J, Jothy S, Radoux V, Levy M, Baran D. D-Penicillamine-induced crescentic glomerulonephritis and antimyeloperoxidase antibodies in a patient with scleroderma. *Am J Nephrol* 1997; 17: 528-32.
  82. Hiraito E, Takao H, Hirobumi K. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994; 21: 864-70.
  83. Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, Hosono S, Murakami R. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies-related scleroderma renal crisis treated with double filtration plasmapheresis. *Intern Med* 1997; 36: 508-13.
  84. Kobayashi M, Saito M, Minoshima S, Nagasawa T. A case of progressive systemic sclerosis with crescentic glomerulonephritis associated with myeloperoxidase-antineutrophil autoantibody (MPO-ANCA) and antiglomerular basement membrane antibody (anti-GBM Ab). *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37: 207-11.
  85. Hiromura K, Kitahara T, Kuroiwa T, Hayashi J. Clinical analysis of 14 patients with anti-myeloperoxidase antibody positive rapid progressive glomerulonephritis syndrome. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37: 573-9.
  86. Steen V, Medsger T. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 600-3.
  87. Paul M, Bear R, Sugar L. Renal transplantation in scleroderma. *J Rheumatol* 1984; 11: 406.
  88. Merino G, Sutherland D, Kjellstrand C. Renal transplantation for progressive systemic sclerosis with renal failure. *Am J Surg* 1977; 133: 745.
  89. Chang Y, Spiera H. Renal transplantation in scleroderma. *Medicine* 1999; 78: 382.
  90. Bleyer A, Donaldson L, McIntosh M, Adams P. Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1152.
  91. Cheung W, Gibson I, Rush D. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 930.
  92. Black C. Scleroderma (systemic sclerosis). In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Cameron, S, Davison, AM, Grunfeld J-P, et al (Eds), Oxford University Press 1992, p. 667.
  93. Medsger T, Masi A, Rodnan G. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971; 75: 369.
  94. Steen V, Medsger T. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437.
  95. Leighton, C. Drug treatment of scleroderma. *Drugs* 2001; 61: 419.
  96. White B, Bauer E, Goldsmith L. Guidelines for clinical trials in systemic sclerosis (scleroderma). I. Disease-modifying interventions. The American College of Rheumatology Committee on Design and Outcomes in Clinical Trials in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 351.
  97. Korn J, Mayes M, Matucci Cerinic M. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985.
  98. Wigley F, Wise R, Siebold J. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199.

99. Furst D, Clements P, Hillis S. Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma. Results of a three-year, parallel, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 584.
100. DeMarco P, Weisman M, Seibold J. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2983.
101. Steen V, Medsger T, Rodman G. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). A retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 652.
102. Jimenez S, Sigal S. A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1991; 18: 1496.
103. Freundlich B, Jimenez S, Steen V. Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon-gamma. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1134.
104. Seibold J, Korn J, Simms R. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 871.
105. Beckett V, Donadio J, Brennan L. Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: A prospective study. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:763
106. Lopez-Ovejero J, Saal S, D'Angelo W. Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade. *N Engl J Med* 1979; 300: 1417.
107. Steen V, Medsger T. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613.
108. Chapman P, Pascoe M, Van Zyl-Smith R. Successful use of captopril in the treatment of scleroderma renal crisis. *Clin Nephrol* 1986; 26: 106-8.