

Il rene sclerodermico

Nefropatie secondarie, interstiziali e vascolari

Franco Cozzi

Studio Senior – Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova



Franco Cozzi

La sclerosi sistemica (sclerodermia)

La sclerosi sistemica (SSc) o sclerodermia è una malattia autoimmune ad andamento cronico, caratterizzata da lesioni cutanee indurative, alterazioni vascolari (fenomeno di Raynaud, ulcere ischemiche), calcinosi sottocutanea e da molteplici impegni viscerali: polmonare, cardiaco, renale e gastroenterico [1–3].

L'eziologia della SSc rimane sconosciuta, anche se si ritiene che diversi elementi capaci di indurre un danno endoteliale (sostanze chimiche, agenti infettivi), possano innescare le alterazioni del microcircolo che caratterizzano la malattia in soggetti che abbiano una predisposizione genetica all'autoimmunità [4–6].

La disfunzione endoteliale determina la liberazione di endotelina, potente vasocostrittore, e di chemochine stimolanti l'attivazione di cellule immunocompetenti (B e T linfociti); questa provoca inoltre un'attivazione delle piastrine, che producono mediatori (PDGF) stimolanti i fibroblasti. Anche le T cellule liberano mediatori (TGFbeta, CTGF) che determinano la trasformazione dei fibrociti in miofibroblasti. Queste cellule esplicano una sintesi non controllata di collagene e di altre componenti della matrice extracellulare, che porta alla fibrosi dei tessuti [7].

La SSc si caratterizza per una espressività clinica molto eterogenea. In base alla estensione del coinvolgimento cutaneo si riconoscono principalmente due subset di malattia [8, 9]:

- *forma cutanea diffusa* (20-25% dei casi) caratterizzata da una rapida evolutività, da lesioni cutanee indurative estese che oltre agli arti coinvolgono il tronco, da impegni viscerali frequenti e precoci e quindi da una prognosi più severa;
- *forma cutanea limitata* (70-75% dei casi) caratterizzata da sclerosi cutanea limitata alle zone acrolocalizzate (mani e volto), da calcinosi sottocutanea, teleangectasie da coinvolgimenti viscerali poco frequenti, a parte l'apparato digerente e tardivamente l'ipertensione arteriosa polmonare; questa forma ha quindi una prognosi più favorevole.

La SSc viene classificata fra le malattie rare. La malattia può manifestarsi in tutte le età, ma il picco d'insorgenza è tra i 40 e i 50 anni. Colpisce più le donne che gli uomini, con un rapporto F:M da 6 a 8:1 nelle principali casistiche.

Sintomo di esordio della SSc è in oltre il 90% dei pazienti il fenomeno di Raynaud. Rilevanti ai fini della diagnosi precoce sono la positività di anticorpi antinucleo specifici (anti-centromero, anti-topoisomerasi I, antiRNAPolimerasi III) [10] e la presenza di caratteristiche alterazioni del microcircolo alla capillaroscopia [11, 12]. I diversi anticorpi specifici sono anche correlati con le diverse forme di SSc, con l'evolutività della malattia e con gli impegni d'organo [13].

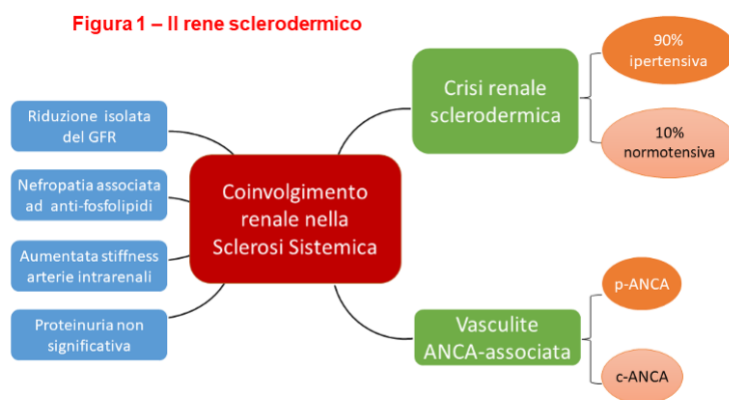
Ritornando alle manifestazioni cliniche, alcune sono una evidente espressione della microangiopatia dovuta alla disfunzione endoteliale: il fenomeno di Raynaud, le teleangectasie,

le ulcere digitali, la crisi renale sclerodermica, l'ipertensione arteriosa polmonare. Alla disregolazione immunitaria sono riconducibili lesioni infiammatorie quali l'artrite, la miosite e le tendiniti. Dovute alla fibrosi sono l'indurimento cutaneo tipico della malattia, l'ipoperistaltismo della parete del tubo digerente, la fibrosi polmonare e la cardiomiopatia sclerodermica.

Fra gli impegni viscerali il più frequente è quello polmonare, seguito da quelli gastro-enterico, cardiaco e renale [14].

Il rene sclerodermico

Il coinvolgimento renale nella SSc può manifestarsi con diverse modalità (Figura 1) [15]. Anche se studi autoptici hanno mostrato alterazioni renali, soprattutto vascolari, nel 60-80% dei pazienti, nella maggior parte dei casi la nefropatia rimane subclinica [16]. Tra queste sono descritte una riduzione isolata del filtrato glomerulare, una proteinuria non significativa, la "stiffness" delle arterie intrarenali all'ecografia, una nefropatia associata agli anticorpi antifosfolipidi. Sono invece causa di nefropatia severa la cosiddetta "crisi renale sclerodermica" e la vasculite renale ANCA-associata. Molti pazienti presentano una nefropatia cronica a lenta progressione, con una riduzione del GFR di lieve entità e con valori di creatinina sierica mantenuti entro i limiti di norma.



Modificata da Chrabaszcz M. et al. *Kidney Blood Press Res* 2020

Figura 1: Modalità di manifestazione del coinvolgimento renale nella sclerosi sistemica.

Una proteinuria non significativa (inferiore a 1 g/die), è stata descritta nel 20-25% dei pazienti con SSc [17].

Studi ultrasonografici longitudinali hanno dimostrato una aumentata stiffness dei vasi intrarenali nei pazienti, nella maggior parte dei casi senza una decurtazione della funzione [18].

Gli anticorpi antifosfolipidi sono positivi in una percentuale molto variabile di pazienti sclerodermici, ma pochi sviluppano le manifestazioni trombotiche dovute a questi anticorpi [19]. È stata segnalata la correlazione tra la positività di tali anticorpi e la riduzione del filtrato glomerulare [20]. Meno del 10% dei pazienti con SSc presenta una vasculite ANCA-associata (di solito correlata agli anticorpi anti-MPO, raramente agli anti-PR3). Sono quasi tutti affetti dalla forma limitata di SSc, e la complicanza renale insorge tardivamente, dopo molti anni di malattia. Si tratta di una glomerulonefrite dovuta alla interazione degli ANCA con l'endotelio del polo vascolare e alla conseguente lesione infiammatoria del glomerulo [21]. Clinicamente la vasculite si manifesta con una insufficienza renale progressiva a decorso subacuto e con ipertensione arteriosa di lieve entità, che non risponde agli ACE-inibitori. Gli esami di laboratorio mostrano un progressivo incremento della creatinina sierica, con proteinuria e microematuria. Per la diagnosi è indispensabile la biopsia renale, che mostra un quadro di glomerulonefrite extra-capillare, con necrosi focale segmentaria, infiltrati infiammatori e semilune [22].

La crisi renale sclerodermica

La forma più tipica di nefropatia nella SSc è la cosiddetta “crisi renale sclerodermica” (SRC). Si tratta di una insufficienza renale ad esordio acuto e ad evoluzione rapidamente progressiva, in circa il 90% dei casi accompagnata da ipertensione arteriosa severa (“maligna”) e nel 40-50% da microangiopatia [23–25].

Questa è dovuta ad un danno endoteliale che determina un ispessimento intimale ed un restringimento del lume nelle arterie renali interlobulari ed arcuate. Alla ipoperfusione intrarenale contribuiscono anche episodi di vasospasmo (cosiddetto fenomeno di Raynaud “renale”). La riduzione del flusso porta ad iperplasia dell’apparato iuxtaglomerulare, con aumentata liberazione di renina ed ipertensione arteriosa ingravescente. L’iper-reninemia è a sua volta causa di vasocostrizione e di ischemia renale [26]. La vasocostrizione è dovuta anche all’endotelina-1, i cui recettori sono over-espressi nei pazienti con SRC [27]. Alla patogenesi della SRC possono contribuire anche alterazioni nella attivazione e nel clivaggio di frazioni del complemento [28].

La SRC colpisce il 10-15% dei pazienti con forma cutanea diffusa, mentre è molto rara in quelli con forma cutanea limitata [29]. Un tempo, in era predialitica, costituiva la prima causa di morte nella SSc, negli ultimi anni è diventata progressivamente più rara [30]; si ritiene che alla riduzione della incidenza della SRC abbia molto contribuito l’ampia prescrizione di farmaci vasodilatatori (calcio-antagonisti e prostanoïdi) nei pazienti sclerodermici, che potrebbe spiegare effetti benefici sulla circolazione intrarenale [31].

La crisi renale insorge nella forma diffusa di malattia, di solito nei primi quattro anni dalla diagnosi di SSc. Colpisce più spesso i pazienti con anticorpi specifici anti-RNA-polimerasi III, meno quelli con anticorpi anti-topoisomerasi I [32]. Altri fattori di rischio per la SRC sono lo scompenso cardiaco recente, gli scrosci tendinei e le deformità delle mani in flessione. Rischiano inoltre la crisi renale i pazienti sclerodermici trattati con dosaggi di cortisone superiori a 15 mg/die, oppure con la ciclosporina come immunosoppressore [33, 34].

Clinicamente la SRC si presenta con oliguria e con i disturbi provocati dai livelli molto elevati di pressione arteriosa: scompenso cardiaco (edema polmonare acuto, aritmie e versamento pericardico), encefalopatia ipertensiva (cefalea, crisi epilettiche, emorragia cerebrale), retinopatia di grado avanzato. L’ipertensione arteriosa aumenta rapidamente a valori superiori a 150 mmHg di massima e 90 mmHg di minima, spesso raggiungendo valori da ipertensione “maligna” (superiori a 200/120 mmHg).

Gli esami di laboratorio mostrano un rapido incremento della creatinina sierica, con proteinuria (0,5-1 g/24 ore), microematuria e cilindri granulari al sedimento urinario. I pazienti con microangiopatia presentano anemia emolitica (LDH elevata, riduzione della aptoglobina), trombocitopenia e schistociti nello striscio periferico. In circa il 10% dei pazienti sclerodermici la SRC si verifica senza rialzo dei valori pressori [35, 36], o con un loro modesto aumento. In assenza della sintomatologia da ipertensione arteriosa la diagnosi è spesso tardiva e basata sulle alterazioni di laboratorio. Per una definizione diagnostica è in questi casi indicata la biopsia renale (che invece usualmente non è necessaria nella SRC). L’esame istologico mostra alterazioni caratteristiche a carico delle arterie interlobulari ed arcuate, con ispessimento intimale, proliferazione delle cellule muscolari lisce, fibrosi periavventiziale e restringimento del lume; le arterie assumono un aspetto di *onion skinning*. Le biopsie mostrano inoltre collasso ischemico dei glomeruli, atrofia dei tubuli e fibrosi interstiziale, iperplasia dell’apparato iuxtaglomerulare [37, 38]. Sono stati proposti diversi set di criteri diagnostici per la SRC, nessuno unanimemente accettato. I più seguiti, quelli dello UK Scleroderma Study Group, identificano come criteri essenziali l’incremento della pressione arteriosa e l’insufficienza renale acuta (>50% di creatininemia rispetto ai valori basali oppure incremento di almeno 26,5 mmol/L) [39].

La prognosi della SRC rimane ancora severa: la mortalità a 5 anni è del 30-40% [40]. Nel 50-65% dei pazienti l'insufficienza renale acuta richiede la dialisi, permanente nel 25-40% dei casi. È descritta anche la possibilità di un recupero della funzione renale anche dopo 12-15 mesi di dialisi, tale da consentire la sospensione del trattamento, ma in meno del 10% dei casi.

I dati del registro europeo ERA-EDTA hanno mostrato che la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sclerodermici in dialisi è molto minore (38,9%) rispetto a quelli affetti da altre forme di nefropatia cronica (63,6%). La sopravvivenza dei pazienti con SSc a 5 anni dal trapianto è invece risultata elevata (88,2%) e vicina a quella degli altri pazienti nefropatici (89,2%); la sopravvivenza del graft è 74,4% versus 81,5% nei trapiantati con altre patologie renali [41]. I dati di uno studio longitudinale francese hanno mostrato a 5 anni dal trapianto una sopravvivenza dei pazienti del 82,5% e del graft del 92,8% [42].

Il tempo medio per accedere al trapianto di rene è di 2,9 anni, quasi doppio rispetto a quello dei pazienti con altre forme di insufficienza renale in trattamento dialitico; ciò è dovuto soprattutto al fatto che la SSc è una malattia sistemica e i pazienti presentano in molti casi impegni di altri organi che potrebbero compromettere l'outcome del trapianto [43]. Di contro è stato rilevato che i pazienti sclerodermici sottoposti a trapianto renale vanno incontro ad un miglioramento di molte manifestazioni cliniche della SSc, verosimilmente dovuto alla terapia anti-rigetto con farmaci immunosoppressori [44].

La terapia della crisi renale sclerodermica

I risultati della terapia sono tanto migliori quanto più precoce è la diagnosi; in altre parole, se la decurtazione del filtrato glomerulare è già avanzata le probabilità di un recupero della funzione renale sono molto ridotte. Per tale motivo il follow-up dei pazienti sclerodermici, soprattutto quelli con malattia di recente insorgenza e con forma cutanea diffusa, deve prevedere misurazioni pressoché quotidiane della pressione arteriosa e valutazioni frequenti degli indici di funzionalità renale. La diagnosi precoce e l'aggressività nel trattamento della SRC sono infatti cruciali. Scopo della terapia è la normalizzazione della pressione arteriosa in tempi rapidi (72 ore), anche a rischio di un peggioramento temporaneo della insufficienza renale. La flow-chart di terapia della SRC è riassunta nella Figura 2.

Figura 2 - Terapia della crisi renale sclerodermica

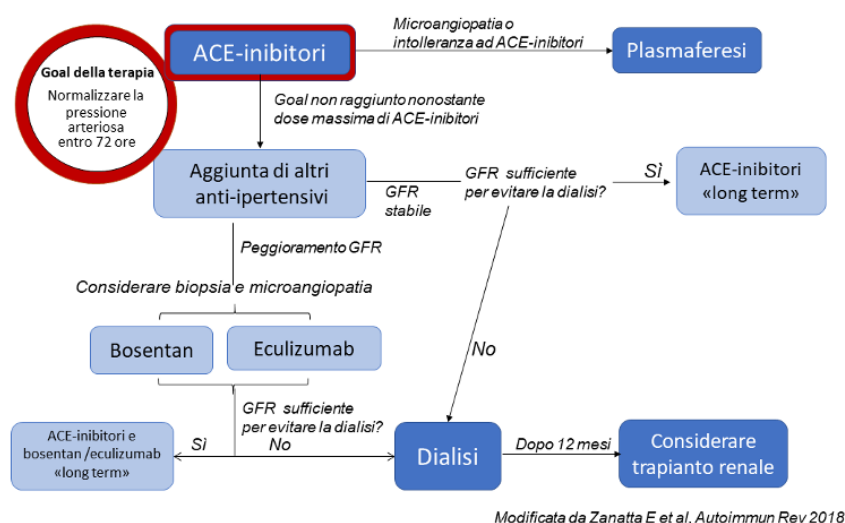


Figura 2: Terapia della crisi renale sclerodermica.

L'outcome della SRC è drasticamente migliorato da quando furono introdotti in terapia i farmaci ACE-inibitori. Uno studio pubblicato nel 1990 dimostrò che la sopravvivenza a un anno dei pazienti trattati con questi farmaci era del 76%, contro il 15% nei soggetti non trattati [45].

Le raccomandazioni dell'EULAR ribadiscono che gli ACE-inibitori sono i farmaci di prima linea nel trattamento della SRC e vanno somministrati aumentando rapidamente la dose fino a raggiungere quella massima tollerata [46]. Nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori o nei casi di microangiopatia, assieme alla terapia farmacologica è indicata la plasmaferesi, applicando un protocollo che prevede due-tre sedute alla settimana per venti giorni e poi una seduta settimanale, fino ad ottenere il miglioramento o almeno la stabilizzazione della insufficienza renale [47]. Qualora con l'ACE-inibitore non si ottenga la normalizzazione dei valori pressori la terapia va potenziata associandovi altri farmaci antiipertensivi: calcio-antagonisti, diuretici o alfa-bloccanti; sono controindicati i beta-bloccanti che potrebbero accentuare il vasospasmo [48]. Se il suddetto trattamento risulta efficace e arresta la progressione della insufficienza renale e i valori del filtrato glomerulare sono sufficienti a evitare la dialisi, la terapia antiipertensiva va portata avanti per un lungo tempo, con un monitoraggio frequente della funzione renale. In caso di inefficacia della terapia antiipertensiva con ACE-inibitori o con schemi di combinazione sono indicati tentativi terapeutici con farmaci che agiscono su tappe patogenetiche diverse della SRC: gli antagonisti dei recettori dell'endotelina (bosentan) [49], oppure gli inibitori dell'attivazione di fattori del complemento (eculizumab) [50]. Se anche questi tentativi non sortiscono buoni risultati e l'insufficienza renale progredisce è inevitabile il ricorso alla dialisi. Come riportato in precedenza questo trattamento può essere anche transitorio, nel senso che alcuni pazienti possono recuperare una funzionalità renale sufficiente a sospenderlo. Nella maggior parte dei casi invece la dialisi diventa permanente e il paziente viene valutato per l'inserimento nella lista di attesa per il trapianto renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008; 34: 1-15.
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1989-2003, <https://doi.org/1056/NEJMra0806188>.
3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. 2017; 390 :1685-1699, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).
4. Moroncini G, Mori S, Tonnini C et al. Role of viral infections in the etiopathogenesis of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 (Suppl 76): 3-7.
5. Truchetet ME, Brembilla NC, Chizzolini C. Current Concepts on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021, <https://doi.org/1007/s12016-021-08889-8>.
6. Orvain C, Assassi S, Avouac J et al. Systemic sclerosis pathogenesis: contribution of recent advances in genetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2020; 32: 505-514, <https://doi.org/1097/BOR.0000000000000735>.
7. Allanore Y, Simms R, Distler O et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15002, <https://doi.org/1038/nrdp.2015.2>.
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15: 202-5.
9. Ostojić P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 453-7, <https://doi.org/1007/s10067-005-0041-0>.
10. Mehra S, Walker J, Patterson K et al. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12: 340-54, <https://doi.org/1016/j.autrev.2012.05.011>.
11. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102458, <https://doi.org/1016/j.autrev.2020.102458>.
12. Zanatta E, Schiavon F, Cozzi F. Capillary Desertification and Refractory Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2019; 25: e86, <https://doi.org/1097/RHU.0000000000000763>.
13. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 465-476, <https://doi.org/1002/art.41153>.
14. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81: 139-53, <https://doi.org/1097/00005792-200203000-00004>.
15. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M. et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45: 532-548, <https://doi.org/1159/000507886>.
16. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD et al. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 393-400, <https://doi.org/1002/art.1780310311>.
17. Seiberlich B, Hunzelmann N, Krieg T et al. Intermediate molecular weight proteinuria and albuminuria identify scleroderma patients with increased morbidity. *Clin Nephrol.* 2008; 70: 110-7, <https://doi.org/5414/cnp70110>.
18. Rosato E, Gigante A, Barbano B et al. Intrarenal hemodynamic parameters correlate with glomerular filtration rate and digital microvascular damage in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41: 815-21, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.11.00>.
19. Sobanski V, Lemaire-Olivier A, Giovannelli J et al. Prevalence and Clinical Associations of Antiphospholipid Antibodies in Systemic Sclerosis: New Data From a French Cross-Sectional Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2018; 9: 2457, <https://doi.org/3389/fimmu.2018.02457>.
20. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Antiphospholipid antibodies and kidney involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 955-9, <https://doi.org/1007/s10067-009-1188-x>.
21. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24: 669-76, <https://doi.org/1097/BOR.0b013e3283588dcf>.
22. Kant S, Shah AA, Hummers LK, et al. ANCA-associated vasculitis in scleroderma: A renal perspective. *Clin Nephrol.* 2018; 90: 413-418, <https://doi.org/5414/CN109445>.
23. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44: 687-94, <https://doi.org/1016/j.semarthrit.2014.12.001>.
24. Zanatta E, Codullo V, Allanore Y. Scleroderma renal crisis: Case reports and update on critical issues. *Eur J Rheumatol.* 2020, <https://doi.org/5152/eurjrheum.2020.20048>.
25. Ponticelli C, Doria A, Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (Part 1: connective tissue diseases). *J Nephrol.* 2021; 34: 1069-1080, <https://doi.org/1007/s40620-020-00772-7>.

26. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol.* 2005; 32: 649-55.
27. Kobayashi H, Nishimaki T, Kaise S et al. Immunohistological study endothelin-1 and endothelin-A and B receptors in two patients with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol.* 1999; 18: 425-7, <https://doi.org/1007/s100670050132>.
28. Pérez NA, Morales MLA, Sánchez RS et al. Endothelial lesion and complement activation in patients with Scleroderma Renal Crisis. *J Bras Nefrol.* 2019; 41: 580-584, <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0202>.
29. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM.* 2007; 100: 485-94, <https://doi.org/1093/qjmed/hcm052>.
30. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1809-15, <https://doi.org/1136/ard.2009.114264>.
31. Sexton DJ, Reule S, Foley RN. End-Stage Kidney Disease From Scleroderma in the United States, 1996 to 2012. *Kidney Int Rep.* 2017; 3: 148-154, <https://doi.org/1016/j.ekir.2017.09.003>.
32. Codullo V, Cavazzana I, Bonino C et al. Serologic profile and mortality rates of scleroderma renal crisis in Italy. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1464-9, <https://doi.org/3899/jrheum.080806>.
33. Steen VD, Medsger TA Jr. 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, [https://doi.org/1002/1529-0131\(199809\)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O](https://doi.org/1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O).
34. Denton CP, Sweny P, Abdulla A et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol.* 1994; 33: 90-2, <https://doi.org/1093/rheumatology/33.1.90>.
35. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1128-34, <https://doi.org/1002/anr.1780320911>.
36. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29: 315-33, [https://doi.org/1016/s0889-857x\(03\)00016-4](https://doi.org/1016/s0889-857x(03)00016-4).
37. Batal I, Domsic RT, Medsger TA et al. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol.* 2010; 2010: 543704, <https://doi.org/1155/2010/543704>.
38. Woodworth TG, Suliman YA, Li W et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12: 678-691, <https://doi.org/1038/nrneph.2016.124>.
39. Lynch BM, Stern EP, Ong V et al. UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 Suppl 100: 106-109.
40. Mouthon L, Bussone G, Berezná A et al. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol.* 2014; 41: 1040-8, <https://doi.org/3899/jrheum.131210>.
41. Hruskova Z, Pippias M, Stel VS et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Systemic Sclerosis (Scleroderma) Requiring Renal Replacement Therapy in Europe: Results From the ERA-EDTA Registry. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73: 184-193, <https://doi.org/1053/j.ajkd.2018.05.016>.
42. Bertrand D, Dehay J, Ott J et al. Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study. *Transpl Int.* 2017; 30: 256-265, <https://doi.org/1111/tri.12923>.
43. Woodworth TG, Furst DE. Timely renal transplantation for scleroderma end-stage kidney disease patients can improve outcomes and quality of life. *Ann Transl Med.* 2019; 7: 60, <https://doi.org/21037/atm.2018.12.64>.
44. Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS et al. Journey of a patient with scleroderma from renal failure up to kidney transplantation. *World J Transplant.* 2021; 11: 372-387, <https://doi.org/5500/wjt.v11.i9.372>.
45. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 352-7, <https://doi.org/7326/0003-4819-113-5-352>.
46. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1327-1339, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
47. Cozzi F, Marson P, Cardarelli S et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 4398-403, <https://doi.org/1093/ndt/gfs317>.
48. Zanatta E, Polito P, Favaro M et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmun Rev.* 2018; 17: 882-889, <https://doi.org/1016/j.autrev.2018.03.012>.
49. Nagaraja V. Management of scleroderma renal crisis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31: 223-230, <https://doi.org/1097/BOR.0000000000000604>.
50. Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M et al. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4459, <https://doi.org/1097/MD.0000000000004459>.