

درگیری کلیه اسکلودرمی

دکتر احمد سلیم زاده^۱

دکتر مریم مقدسی^۲

گرفتاری‌های کلیه کماکان از علل مهم آسیب و مرگ در بیماران اسکلودرما است هر چند که این امر به طور شایع رخ نمی‌دهد. این میزان مرگ و میر در بیمارانی که در مراکز تخصصی درمان نمی‌شوند کماکان بالا است^۱. در این بحث به مرور انواع درگیری کلیه، ارزیابی علل خطر ساز، بیماری زایی و چگونگی درمان پرداخته خواهد شد.

انواع درگیری شامل^۲:

کریز کلیوی اسکلودرما (SRC) Scleroderma Renal Crisis

گلو مرونولونفریت وابسته به Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)

درگیری کلیه وابسته به مصرف دی پنی سیلامین

نفروپاتی همراه آنتی فسفولیپید

اختلال عملکرد کلیه بدون سایر تظاهرات درگیری کلیوی

۱. دانشیار مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. استادیار مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

کاهش ذخیره کارکرد کلیه
پروتئینوری و میکروآلبومینوری
افزایش مقاومت عروق کلیوی در اسکرودرما
نمایش و بیان Vascular Endothelial Marker
درگیری کلیه همراه با سایر بیماری‌های بافت همبند (Overlap)

هیپوولمی

در ابتدا به خصوصیات پاتولوژی که در بسیاری از موارد مشترک بوده و یا هر یک از انواع درگیری، سهمی از آن را دارند اشاره شده و سپس به تفصیل در مورد اشکال درگیری و درمان آن‌ها و در آخر درمان‌های نگهدارنده شامل دیالیز و پیوند بحث خواهد شد.

مشخصات مهم اسکرودرما که در پاتوژنز درگیری کلیوی دخالت دارد شامل:

فعال شدن سیستم ایمنی

ساخت اتوآنتی بادی‌ها، سیتوکین، پروتئاز، اجزا کمپلمان و مولکول‌های اتصال به سطح

اختلال عملکرد فیبروبلاست

رسوب ماتریکس خارج سلولی

و واسکولوپاتی است.

جز مهم دیگر به دلیل وازوکنستریکسیون (انقباض عروق) است که دلایل زیر در

تنظیم آن نقش دارند:

اثر اندوتلین

نیتریک اکسید (یا فاکتور ریلکسان اندوتلیال)

Endothelium Derived Constricting Factors (EDCF)

مدیاتورهای التهابی، هورمونی و نورال

هیپوکسی

تنش فیزیکی

اختلال در واسکولوژنز، کمبود پیش سازهای چرخشی سلول اندوتلیال و نقص آنها

برای تکثیر و بلوغ به سلول‌های اندوتلیال بالغ.

خواننده می‌تواند آثار عوامل فوق را در انقباض عروق، در مبحث مربوط مطالعه

نماید.

کریز کلیوی اسکرودرما (SRC) Scleroderma Renal Crisis

نامگذاری کریز کلیوی اسکرودرمی در سال ۱۹۵۲ توسط Moore و Seehan صورت گرفت. آن‌ها ضایعه هیستوپاتولوژیک تیپیک را برای اولین بار شرح دادند.^۳ SRC یک عارضه غیر شایع در اسکرودرمی است که با شروع جدید فاز تشدید پرفشاری خون و یا اختلال پیشرونده عملکرد کلیوی، همراه با نشانه‌های همولیز میکرو آنژیوپاتیک نمایان می‌شود. اگر چه پاتولوژی آن به خوبی شناخته شده است ولی پاتوفیزیولوژی آن هنوز مبهم است. قبل از سال‌های آخر دهه ۱۹۷۰ این عارضه یک سیر کشنده داشت. با کشف داروهای مهار کننده ACE، طول عمر مبتلایان بصورت چشمگیر بهبود یافته و مرگ و میر یکساله ناشی از SRC از ۷۶٪ به ۱۵٪ رسید.^۴ با این وجود علی‌رغم درمان تهاجمی ضد فشار خون، بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به SRC فقط ۶۵٪ است. مصرف برخی داروها بویژه کورتیکواستروئیدها، فاکتور مساعد کننده برای SRC است.^۴

پاتوفیزیولوژی

پاتوژنز SRC هنوز کاملاً شناخته نشده است. ضایعه شریانی "Onion bulb" مشخصه SRC بوده و به دلیل تکثیر انتیمای عروق است که منجر به تنگ شدن مجرای رگ و کاهش جریان خون می‌گردد. مکانیسم‌های دیگر نظیر هیپر راکتیویته عروق نیز می‌تواند وجود داشته باشد که Cannon و همکارانش از آن بعنوان "فنومن رینود کلیوی" نام بردند که مسئول کاهش پرفیوژن کلیه است.^۵ Traub و همکارانش نیز افزایش فرکانس SRC را در زمستان گزارش کرده اند.^۶

در بیماران مبتلا به SRC یا نارسایی پیشرونده کلیه، جریان خون کورتکس کلیه به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد در حالی که در بیماران اسکرودرمی (SSc) بدون درگیری کلیوی، جریان خون کلیه طبیعی است. اولتراسونوگرافی داپلر و اسکن پرفیوژن کلیه نمی‌توانند بیماران در خطر SRC را تشخیص دهند.^۴ فعال شدن سیستم رنین آنژیوتانسین، آلدوسترون نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی SRC دارد. شواهدی دال بر هیپرپلازی دستگاه جنب گلومرولی وجود دارد و فشار خون معمولاً با دوز بالای ACEi کنترل می‌شود. متأسفانه سطح پلاسمایی افزایش یافته رنین پیشگویی کننده SRC نیست و تغییرات عروقی و هیپررینیمی ممکن است در بیماران SSc بی‌علامت نیز وجود داشته باشد. لذا احتمالاً عوامل دیگری در ایجاد SRC نقش دارند که می‌تواند سبب کاهش جریان خون کلیوی شوند نظیر Sepsis، دهیدراتاسیون، آریتمی قلبی،

نارسایی قلبی، نقش حاملگی (به تنهایی مبهم) و داروهای نفروتوکسیک مانند داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)، از برخی مواد (نظیر کوکائین) و داروها شامل سیکلوسپورین و کورتیکواستروئیدها بعنوان عوامل مساعد کننده SRC نام برده می‌شود.^۴

نقش کورتیکواستروئیدها در ایجاد SRC به تفصیل بررسی شده است. در یک مطالعه Case-control مشاهده شد که تجویز دوز متوسط تا بالای کورتیکواستروئیدها ($15\text{ mg} >$ روزانه پردنیزولون) از ۶ ماه قبل از شروع SRC یا قبل از اولین مراجعه در بیماران SRC ۳۶٪ بیش از افراد کنترل (۱۲٪، OR: 4.33) بود.^۷ در یک مطالعه Cohort اخیر از ۵۰ مورد SRC مبتلا به SRC نیز مصرف کورتیکواستروئیدها قبل از SRC در ۶۰٪ موارد گزارش شد).^۸ OR برای ایجاد SRC مرتبط با مصرف کورتیکواستروئیدها طی دوره‌های ۳ یا یک ماهه به ترتیب ۲۱.۴ (۱۹۳/۸-۳ و CI:95% و ۱۷/۴ (۱-۱۴۴) و CI:95% و Helfrich و همکارانش نیز ارتباط بین دوز بالای کورتیکواستروئیدها ($30\text{ mg/dl} >$) با SRC نرموتسیو را مشاهده کردند.^۹ از آنجا که کورتیکواستروئید اغلب در بیماران اسکرودرمی منتشر جدید که در ریسک SRC هستند تجویز می‌شود، نقش متغیرهای مخدوش کننده را در این بررسی‌ها نمی‌توان بطور قطع رد کرد. ولی بر اساس مطالعاتی که در مورد ارتباط بین دوز کورتیکواستروئیدها با SRC وجود دارد، مصرف کورتیکواستروئیدها طولانی مدت و یا با مدت متوسط در بیماران SSc قویاً منع می‌شود.^۴

مکانیسمی که با آن کورتیکواستروئیدها سبب تحریک SRC می‌شود کاملاً روشن نیست. اندوتلین (ET-1) ممکن است نقش داشته باشد زیرا افزایش سطح ET-1 در گردش، در بیماران SSc با SRC نیز مانند بیماران دچار افزایش فشار خون ریوی نشان داده شده است.^{۱۱۰} Koba yushi و همکارانش نیز شواهد ایمنووهیستولوژیکی دال بر بیان ET-1 (expression) و تایپ B رسپتور ET-1 در بیوپسی کلیه دو بیماری که از SRC فوت نمودند را نشان دادند.^{۱۱} جالب توجه اینکه در بافت استخوان استئونکروز ناشی از CS در مقایسه با استئونکروز ناشی از سایر علل بیان تایپ A رسپتور ET-1، افزایش یافته است.^{۱۲} این موضوع که احتمالاً مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مشابهی در عروق کلیوی بیماران SSc نقش دارند باید روشن شود.

شیوع

شیوع SSc کاملاً مشخص نیست و بین ۲۶۰-۲۰۰ مورد در میلیون در آمریکا و استرالیا، ۲۰-۵۰ مورد در میلیون در آسیا و ۲۰۰-۱۰۰ مورد در میلیون در اروپا گزارش شده است.^۴ SRC تقریباً در ۶-۴٪ بیماران SSc و بیشتر در افرادی که بیماری به فرم منتشر شروع می شود رخ می دهد. در گذشته SRC تا حدود ۲۵٪ بیماران SSc را درگیر می کرد. این آمار در آمریکا به ۱۰٪ در بیماران SSc منتشر و ۲٪ در بیماران نوع محدود رسیده است.^{۱۳} بر اساس مطالعات اخیر اروپا نیز این میزان به کمتر از ۵٪ در فرم منتشر و کمتر از ۲٪ در فرم محدود بیماری کاهش یافته است که احتمالاً به دلیل تجویز ACEi است.^{۱۴} یک مطالعه cohort گذشته نگر از ژاپن پروالانس SRC را در بیماران SSc، ۳/۲٪ را گزارش کرد.^{۱۵} احتمالاً تفاوت جغرافیائی در پروفایل اتو آنتی بادی‌ها، بویژه آنتی بادی‌های آنتی RNA پلیمراز III در این میزان از اختلاف شیوع شرکت دارد.^{۱۴} از ایران آمار منتشر شده ای در دست نیست ولی بر حسب مشاهده مجربین، هر سال بین ۲-۳ مورد در بیمارستان‌های ارجاعی سطح سوم بستری می گردند.

علائم بالینی

SRC در ابتدای بیماری و بطور متوسط ۳/۲ سال بعد از شروع بیماری رخ داده و در ۲۵٪ موارد، تشخیص اسکرودرمی همزمان با تظاهر SRC داده می شود.^{۱۶} SRC معمولاً با شروع حاد فشار خون تشدید یافته متوسط تا شدید و نارسایی کلیه الیگوریک تظاهر می یابد.^{۱۴} بطور متوسط در ۹۰٪ بیماران مبتلا به SRC، فشار خون بالاتر از ۱۵۰/۹۰ mmHg است.^۴ هیپرنینمی و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک شایع است.^{۱۴} نشانه‌های بالینی SRC عمدتاً ناشی از افزایش فشار خون بدخیم بصورت انسفالوپاتی هیپرتانسیو، رتینوپاتی، نارسایی احتقانی قلب (CHF) و آریتمی است. انسفالوپاتی هیپرتانسیو با شروع حاد یا تحت حاد، خواب آلودگی، خستگی، گیجی، سردرد، اختلالات بینایی (شامل کوری) و تشنج رخ می دهد. برخی از این نشانه‌ها غیر اختصاصی بوده و باید در زمینه بالینی بیماران در معرض خطر تفسیر شود. در صورت درمان نشدن کافی، انسفالوپاتی منجر به خونریزی مغزی، بویژه در حضور میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک و در نتیجه اغما و مرگ می شود، تشنج فوکال یا ژنرالیزه می تواند اولین تظاهر SRC باشد. سناریوی بالینی دیگر تنگی نفس پیشرونده سریع است که بدلیل CHF مرتبط با فشار خون یا دیسفونکسیون دیاستولیک بطن چپ در

زمینه الیگوری رخ می دهد. تعدادی از بیماران ممکن است با تجمع زیاد مایع پریکاردا تظاهر یابند. بالاخره خونریزی ریوی در برخی موارد تهدید کننده حیات است.^۴

کریز کلیوی با فشار خون طبیعی Normotensive SRC

در ۱۰٪ موارد، SRC در غیاب فشار خون رخ می دهد.^۴ این گروه از بیماران اغلب CS مصرف می کنند. این تظاهر با استفاده قبلی از ACEi، مهار کننده های کانال کلسیمی و درگیری میوکارد نیز همراهی دارد. در برخی موارد این بیماران ممکن است ابتدا فشار خون پایین نسبی داشته باشند بطوری که افزایش فشار خون اگر چه برای خود بیمار قابل توجه است ولی هنوز در محدوده طبیعی قرار می گیرد.^۴ در ۲/۳ موارد با میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک تظاهر می یابد و پیش آگهی آن بدتر از موارد SRC با فشار خون بالا است. تشخیص TTP اتوایمون مرتبط با SRC از سایر علل میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک مشکل بوده ولی ضروری است زیرا درمان آنها متفاوت است. با در دسترس قرار گرفتن تست ارزیابی فعالیت ADAMTS-13، این افتراق راحت تر صورت می پذیرد.^۴

SRC بدون اسکرودرمی (Scleroclerma renal crisis sine scleroderma)

SRC می تواند در بیمارانی که شواهدی از درگیری پوستی ندارند رخ دهد. تظاهرات بالینی مفید در تشخیص این بیماران شامل مدت بیماری کمتر از یکسال، شروع اخیر فنومن رینود، شروع حاد خستگی، کاهش وزن، پلی آرتريت، دست و پای متورم، سندرم کانال کارپ و فریکشن راب تاندونی است. معمولاً، بعد از چند ماه افزایش ضخامت پوست در بیماران پیشرفت می کند که به سمت درگیری منتشر اسکرودرمی پیش می رود.^۴

تشخیص افتراقی

در بیمار اسکرودرمی مبتلا به نارسایی حاد کلیه، تعدادی از تشخیص های افتراقی را باید در نظر داشت. تنگی شریان کلیوی می تواند با فشار خون بدخیم تظاهر یابد. کاهش حجم خون نیز می تواند SRC را تقلید می کند. این وضعیت ممکن است با کم آب شدن بدن، تجمع مایع در فضای سوم Third space sequestraion در مواردی که درگیری روده ای و پارزی روده وجود دارد، با مصرف دیورتیکها، NSAIDs، نارسایی قلبی و یا آریتمی تحریک شود و پیشرفت نماید.^۴ گلوومرولونفریت هلالی مرتبط با آنتی

بادی‌های ANCA با خاصیت ضد میلوپراکسیداز نیز بعنوان یک علت نارسایی کلیه در بیماران اسکلوئودرمی شرح داده شده است که در پایین به آن پرداخته می‌شود.^{۱۸،۱۷} در این موارد فشار خون بدخیم و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک رخ نمی‌دهد و شواهد هم‌اچوری میکروسکوپی وجود دارد و تشخیص نهایی با بیوپسی کلیه است. مسمومیت کلیوی دی پنی سیلامین بخوبی شناخته شده که سبب پروتئینوری و نفروپاتی ممبرانوس می‌شود. مسمومیت با NSAIDs نیز می‌تواند سبب پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک شود. در نهایت، در یک مطالعه آینده نگر مشاهده ای، Steen و همکارانش نشان دادند که فقط در ۵٪ از ۶۷۵ بیمار مبتلا به اسکلوئودرمی منتشر اختلالات کلیوی به دلیل نامشخص طی یک دوره متوسط ۱۲/۵ ساله رخ داد.^{۱۹}

یافته‌های آزمایشگاهی

افزایش قابل توجه کراتینین سرم از ابتدا می‌تواند ملاحظه شود. حتی طی چند روز پس از کنترل فشار خون، افزایش کراتینین ممکن است ادامه داشته باشد. آزمایش ادرار پروتئینوری خفیف (0.5-2.5 mg/dl) را نشان می‌دهد. هم‌اچوری میکروسکوپی اغلب با dipstick مشخص می‌گردد که در اکثر موارد بدلیل هموگلوبینوری است.^۴ میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک که در ۴۳٪ بیماران با SRC رخ می‌دهد با آنمی و ترومبوسیتوپنی تعریف می‌شود. ترومبوسیتوپنی معمولاً متوسط است و در بیشتر موارد بیش از $50000/mm^3$ می‌باشد و بطور شایع پس از کنترل فشار خون به میزان طبیعی بر می‌گردد.^۴

آنتی بادی‌های ضد هسته (ANA) شایع هستند. آنتی بادی‌های ضد توپوایزومراز که در ۳۰٪ بیماران اسکلوئودرمی منتشر دیده می‌شوند پیشگویی کننده وقوع SRC نیستند. اما آنتی بادی‌های ضد RNA پلیمراز III که فقط در بیماران اسکلوئودرمی منتشر وجود دارد بیماران دارای خطر را مشخص می‌کنند. در ۳۳٪ این بیماران SRC رخ می‌دهد. استفاده از آنتی بادی‌های آنتی RNA پلیمراز III بویژه در بیمارانی که درگیری پوستی شدید ندارند و در مراحل بسیار زودرس اسکلوئودرمی منتشر تشخیص داده می‌شوند مفید است. قابل ذکر است که در بیمارانی که آنتی بادی‌های آنتی سانترومر دارند بندرت SRC رخ می‌دهد.^۴

پاتولوژی کلیه

در فرم‌های کلاسیک SRC، بیوپسی کلیه برای تشخیص SRC ضروری نیست. تعدادی از گروه‌های تحقیقاتی بصورت سیستماتیک برای ارزیابی بهتر پروگنوز SRC بیوپسی کلیه را انجام می‌دهند. در صورت تظاهر بالینی آتیپیک، بیوپسی کلیه برای اثبات تشخیص SRC ضروری است. در تمام موارد بیوپسی کلیه باید پس از کنترل فشار خون انجام شود. در موارد ترومبوسیتوپنی شدید بیوپسی کلیه می‌تواند از راه کاتتریسیم ورید جوگولر انجام شود. در SRC شدید، انسداد عروقی و ایسکمی منجر به انفارکت‌های کلیوی قابل مشاهده و خون‌رسانی ساب کپسولار می‌شود. تغییرات مشخصه در شراین و آرتریولها، نشان پاتولوژیک SRC هستند. شراین بزرگتر طبیعی بنظر می‌رسند یا ممکن است تغییرات غیر اختصاصی داشته باشند. در حالیکه شراین کوچک و آرتریولها بویژه شراین arcuate و ایترلوبولار دستخوش تغییرات شدید می‌شوند. ضایعه پاتولوژیک مشخصه افزایش ضخامت موکویید انیما همراه با پرولیفراسیون سلولی بیوانیما بصورت concentric بدون وجود سلول‌های التهابی است که بنام ضایعه پوست پیازی Onion skin lesion خوانده می‌شود تغییرات موسینوس انیما اغلب حاوی گلیکوپروتئین و موکوپلی ساکاریدها است. نکروز فیبرینوئید در دیواره شراین بدون سایر نشانه‌های واسکولیت مشاهده می‌شود. رسوب فیبرین ممکن است در انیمای ضخیم وجود داشته باشد. این تغییرات عروقی منجر به تنگی و انسداد لومن رگ می‌شود. نکته قابل توجه اینکه بر خلاف ضایعات ناشی از فشار خون بدخیم بدون همراهی با SSC، در بیوپسی بیمارانی که دچار SRC می‌شوند، مدیای شراین ایترلوبولار اغلب نازک بوده و با فیروز ادواتیس و پری ادواتیس احاطه شده است. بعلاوه، تغییرات گلومرولار و توبولار بصورت شایع بدنال ایسکمی دیده می‌شود. تغییرات گلومرولی کاملاً متفاوت است. برخی گلومرها می‌توانند تقریباً طبیعی باشند و برخی ایسکمیک. اما ممکن است ضخامت دیواره مویرگها با double contour aspect با رنگ آمیزی نقره یا PAS، تجمع مواد ائوزینوفیلیک اینترکاپیلاری گلومرولی وابسته به ترومبوز فیبرینی مشاهده شود، ضایعه ای که در میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک دیده می‌شود.^۶

مزانژیولیز نیز ممکن است دیده شود. دستگاه جنب گلومرولی برجسته است بویژه در مواردیکه ضایعات انسدادی شدید آرتریولار و آرتریال وجود دارد. هیپرپلازی

جوکستاگلوامرولار متعاقب هیپررینیمی که در جریان SRC رخ می دهد ممکن است دیده شود. رسوب ایمونوگلوبولین و کمپلمان در شرائین کوچک می تواند وجود داشته باشد. باید بخاطر داشت که این تغییرات پاتولوژیک در بیماران اسکرودرمی که دچار SRC نمی شوند یا بیمارانی که مبتلا به هیپرتانسیون بدخیم در غیاب SSc هستند نیز دیده می شود.^۶

طبقه بندی (Stratification) خطر در SRC

مطالعات اخیر عوامل خطر و بیماران در معرض ریسک را طبقه بندی کرده اند.

پروفایل اتو آنتی بادی:

آنتی بادی های آنتی RNA پلیمرز III در ۵۹٪-۹/۴ بیماران SRC دیده می شود^{۲۵}.^{۱۹} اگر چه این آنتی بادی ها با بیماری پوستی منتشر، فریکشن راب تاندونی و کتراکچر مفصل ارتباط دارد، ارتباط مستقل قوی با SRC نیز دارد^{۲۰-۲۱}. در یک مطالعه کوهورت بر بیماران اسکرودرمی استرالیا آنتی RNA پلیمرز III مستقل از مصرف کورتیکواستروئید با خطر ۲۵٪ برای ایجاد اسکرودرمی در مقایسه با خطر ۲٪ در غیاب این اتوآنتی بادی همراه بود. سایر اتوآنتی بادی ها با SRC همراهی ندارند^{۲۴}. آنتی توپوایزومراز I (anti SCL70) و آنتی U3 RNA ارتباطی با SRC نداشته ولی آنتی سانترومر ارتباط منفی با SRC دارد.

درگیری پوستی و فریکشن راب تاندونی

بیماران مبتلا به فرم منتشر اسکرودرمی در سال های اولیه ابتلا، بیشترین خطر را برای SRC دارند بطوری که ۷۵-۸۶٪ موارد در ۴ سال اول بیماری رخ می دهد. SRC به ویژه با پیشرفت سریع بیماری پوستی و فریکشن راب تاندونی ارتباط دارد^{۱۴}.

مصرف کورتیکواستروئید

مصرف $CS > 15 \text{ mg}$ در ۶ ماه گذشته بعنوان عوامل خطر شناخته شده مطرح است^{۷،۱۴}.

HLA

در مطالعه Nguyen و همکارانش بر ۹۰ بیمار SRC که در بین ۱۵۱۹ بیمار مبتلا به اسکرودرمی در یک مطالعه کوهورت شرکت داشتند DRBI* 0407 و HLA و HLA DRBI* 1304 بعنوان عوامل خطر مستقل معرفی شده اند^{۲۶}.

SRC endothelin pathways

پلی مرفیسم رسپتور اندوتلین B با اسکرودرمی منتشر ارتباط دارد و رسپتورهای B اندوتلین و اندوتلین ۱ در بافت کلیه بیماران اسکرودرمی upregulate شده اند. اضافه کردن آنتاگونیست غیر اختصاصی رسپتور اندوتلین I (Bosentan) به ACEi در SRC اگر چه به خوبی تحمل می شود ولی تغییری در مرگ ومیر، میزان دیالیز، یا بهبود عملکرد کلیوی ایجاد نکرده است.^{۱۴}

SRC در Soluble CD 147

CD147 یک پروتئین غشایی گلیکوزیله است که تولید متالوپروتئیناز ماتریکس توسط سلولهای استرومال را تحریک می کند. در یک مطالعه کوهورت روی ۶۱ بیمار ژاپنی اسکرودرمی، سطح CD147 در بیماران SRC بالاتر بود ($P < 0.05$). CD 147 بعنوان بیومارکر SRC مطرح شد ولی استفاده بالینی از این نتیجه، نیاز به بررسی های بیشتر دارد.^{۲۷}

میزان فشار خون

پیش آگهی SRC با فشار خون طبیعی بدتر از SRC با فشار خون بالا است. آنالیزهای مولتی واریانت بیماران SRC، SRC، فشار خون طبیعی را بعنوان عامل مستقل پیشگویی کننده کاهش بقای Dialysis free معرفی می کنند.^{۱۷}

هیپررینمی

افزایش قابل توجه رنین مشخصه SRC است و سطح آن گاهی به ۱۰۰ برابر طبیعی می رسد. شدت هیپررینمی ارتباطی با پیش آگهی SRC ندارد.^{۱۴}

آنمی جدید و حوادث قلبی جدید

مثلا تجمع مایع در پریکارد و یا CHF نیز با وقوع SRC مرتبطند. بیمارانی که عوامل خطر فوق را داشته باشند باید پیگیری نزدیکتری داشته و فشار خونشان را حداقل با فواصل یک هفته اندازه گیری کنند.^۴

عواملی که با SRC ارتباط ندارند

فشار خون پایه، کراتینین سرم، وجود پروتئینوری و هماچوری، آنتی توپوایزومرازا، یا آنتی بادی‌های آنتی سنترومر و اختلال در عروق خونی کلیوی که قبل از SRC رخ می‌دهند SRC را پیش بینی نمی‌کنند. ارتباطی بین جنسیت و SRC وجود ندارد.^{۱۴}

درمان

ACEi مرگ و میر SRC طی یکسال را از ۷۶٪ به ۱۵٪ تقلیل داده است. کاپتوپریل بدلیل نیمه عمر کوتاه و امکان یافتن دوز مناسب سریع، داروی مناسب در خط اول درمان است. هدف درمان کاهش ۲۰ mmHg از فشار خون سیستولیک و ۱۰ mmHg از فشار خون دیاستولیک در هر ۲۴ ساعت و تا زمان طبیعی شدن فشار خون است. باید از کم شدن بیش از حد فشار خون اجتناب کرد. تیتراسیون دقیق بسیار مهم است و پیشنهاد می‌شود مانیتورینگ در ICU یا واحدهای مراقبت حد واسط صورت پذیرد. با استفاده از ACEi تقریباً ۶۰٪ بیماران SRC نیاز به دیالیز دائم ندارند.^{۱۴} در صورت ادامه مصرف ACEi همزمان با دیالیز عملکرد کلیه تا ۳۰٪ از بیماران نیازمند دیالیز، بهبود می‌یابد. تاثیر ACEi به میزان آسیب کلیوی در شروع بستگی دارد و بهترین بهبود عملکرد کلیوی در مواردیکه درمان با Cr<4 mg/dl شروع می‌شود مشاهده می‌شود.^{۱۴}

در صورت ادامه بالا بودن فشار خون علیرغم مصرف حداکثر دوز ACEi مطالعات دقیقی بر داروهای بعدی وجود ندارد. مهار کننده‌های رسپتور II آنژیوتانسین (ARBs) می‌توانند به ACEi حداکثری، اضافه شوند ولی به تنهایی و بدون ACEi بر کنترل SRC موثر نیستند. مطالعات اخیر اضافه کردن آنتاگونیست‌های α و کانال‌های کلسیمی را در SRC مقاوم پیشنهاد می‌کنند.^{۲۸} مطالعات کوچک دیگری نیز حاکی از نقش آنتاگونیست‌های اندوتلین و مهار کننده‌های مستقیم رنین هستند. دوزهای پایین مداوم پروستاگلین نیز در بعضی گروه‌ها استفاده شده است. ولی شواهد قوی بنفع تاثیر آنها وجود ندارد.^{۱۴}

پیش آگهی SRC

در مراکز تخصصی، ACEi میزان مرگ و میر ناشی از SRC را بصورت چشمگیر کاهش داده است و بر اساس داده‌های Pittsburgh database طی یک دوره ۳۰ ساله از ۴۲ به ۴٪ رسیده است.^{۳۰،۳۱} مرگ و میر ۵ ساله بر اساس آمار آمریکا، استرالیا و اروپا

بین ۵۰-۳۰ است^{۱۶۸}. یک مطالعه کوهورت اخیر فرانسوی مورتالیتی یک ساله SRC را در مراکز غیر تخصصی ۲۹/۱٪ گزارش کرده است^{۳۲}. Steen و همکارانش عوامل خطر مرتبط با عاقبت بیماری بد را بدین گونه معرفی کردند: جنس مذکر، سن بالا، وجود CHF، کراتینین بیش از ۳ mg/dl^۳ در شروع درمان و فاصله بیش از ۳ روز جهت کنترل فشار خون.

در بزرگترین مطالعه کوهورت آینده نگری که تا به امروز انجام شده Steen و همکارانش، عاقبت خوب را در ۶۰٪ بیماران گزارش کردند. بیش از نیمی از بیمارانی که نیاز به دیالیز داشتند طی ۲ سال دیالیز را قطع کردند و میزان مرگ و میر در یک سال ۱۵٪ بود^۷. مطالعات گذشته نگر در مورد بیماران SRC که نیازمند دیالیز هستند نشان می دهد که اگر چه اسکرودرمی یک عامل مستقل در افزایش مورتالیتی بیماران دیالیزی است، علاوه بر آن یک عامل پیشگویی کننده مستقل در بهبود کلیوی نیز هست. (hazard ratio 11.1, 95% CI 6.37-19.4)

میزان بازگشت عملکرد کلیوی بیماری اسکرودرمی بر اساس مناطق جغرافیائی متفاوت است. این میزان در استرالیا ۱۰٪ و در آمریکا ۳۸-۳۴٪ گزارش شده است. احتمالاً این میزان اختلاف ناشی از معیارهای متفاوت در انتخاب بیماران است. حتی با در نظر گرفتن موارد فوق میزان بهبود عملکرد کلیوی در بیماران اسکرودرما بیش از نارسایی کلیه ناشی از سایر علل (۲/۴-۱) است^{۱۴}. گروه‌های مختلفی نتایج حاصل از بیوپسی کلیه را در تعیین پیش آگهی بیماری مورد بررسی قرار داده اند. یک مطالعه روی بیوپسی ۵۸ بیمار در بیمارستان Royal Free هیچ ارتباطی بین اندکس‌های ازمان در بیوپسی کلیه و بقای کلیوی را نشان نداد^{۳۴}. اما یک مطالعه روی ۱۷ بیوپسی کلیه از Pittsburgh نشان داد که علاوه بر ترومبوز عروقی و کلاپس ایسکمیک گلوامرولی، بالا بودن رنگ پذیری C4d مویرگ‌های پری توبولار با پیش آگهی بدتر همراه است^{۳۴}.

نقش ACEi و سایر مداخلات در پروفیلاکسی SRC

هیچ راه مداخله ای برای پیشگیری SRC وجود ندارد، اما بر اساس توصیه بسیاری از پزشکان به بیماران در معرض خطر، مانیتورینگ فشار خون توسط خودشان، اهمیت مراقبت از خود و خطر کورتیکو استروئیدها و سایر داروهای نفروتوکسیک اهمیت زیادی دارد و لذا آموزش بیماران مهم است^{۱۴}.

ACEi پیشگیرانه ریسک SRC را کاهش نمی دهد و با پیش آگهی بدتر و افزایش احتمال نیاز به دیالیز دائم همراه است. تاثیر ARBs بر پیشگیرانه SRC مطالعه نشده ولی گزارشات موردی از وقوع SRC در بیمارانی که از ARBs استفاده می کنند احتمالاً حاکی از بی تاثیر بودن این گروه از داروهاست^{۱۴}.

پیوند کلیه در بیماران SRC

پیوند کلیه در بیماران SRC موثر است. بقای بیماران نارسایی پیشرفته کلیه که پیوند می شوند بهتر از بیمارانی است که در انتظار پیوند بسر می برند. با توجه به بهبود خود به خود و قابل توجه عملکرد کلیوی در این بیماران حتی در زمانی که ظاهراً به نارسایی نهایی کلیه می رسند و برای مدتی نیاز به همودیالیز می یابند، لذا توصیه می شود همانند سایر عللی که بیمار اسکلودرما را به نارسایی مزمن و نهایی کلیه سوق می دهد و در انتهای این مبحث به آن بیشتر پرداخته خواهد شد، پیوند حداقل پس از ۲ سال وابستگی به دیالیز انجام شود^{۱۴}. میزان بقای کلیه پیوندی نیز مانند بیمارانی است که بدلیل لوپوس و سایر بیماریهای نسج همبند پیوند می شوند. بر اساس ANZDATA registry میزان بقای کلیه آلوگرافت از دهنده مرده در بیماران اسکلودرمی ۵۳٪ و از دهنده زنده ۱۰۰٪ است^{۳۵}.

میزان عود SRC: عود SRC گزارش شده ولی بسیار نادر است. عود SRC در کلیه پیوندی کمتر از ۵٪ است. عود در بیمارانی که بسرعت عملکرد کلیه خود را در اپیزود SRC اولیه از دست می دهند شایعتر است^{۱۴}.

نتیجه

SRC امروزه یک عارضه نادر اما شدید SSc است. تشخیص سریع و شروع درمان با ACEi بهترین راه حل جهت بهبود عاقبت بیماران است. اما هنوز مرگ و میر ۵ ساله غیر قابل قبول است و درمانهای اضافی جهت بهبود پیش آگهی SRC مورد نیاز می باشد. پزشکان باید از مصرف کورتیکواستروئیدها، داروهای نفروتوکسیک و هیپوولمی داخل عروقی پرهیز نمایند.

گلوبولونفریت همراه (ANCA) Antineutrophil cytoplasmic antibodies جدا از SRC که در انواع منتشر دیده می‌شود، در اسکرودرمای پوستی محدود و مزمن نوعی از گلوبولونفریت گزارش شده که همراه ANCA (اختصاصاً علیه میلوپراکسیداز) است. شیوع این بیماری نامعلوم است و تاکنون قریب ۴۰ مورد از آن در متون انگلیسی زبان گزارش شده است.^{۳۶} تظاهر نمونه آن بیمارانی هستند که به شکل تحت حاد، نارسایی پیشرونده کلیه، افزایش خفیف فشار خون و پروتئینوری مشخص می‌یابند و در بعضی از ایشان نیز خون در ادرار ظاهر می‌شود. علت اصلی ایجاد آن نامعلوم است ولی فرض بر آن است که واسکولوپاتی مستقر و موجود در اسکرودرما سبب تشدید تعامل ANCA با اندوتلیوم مجاور عروقی گلوبومرول شده و نتیجه آن فعال شدن نوتروفیل‌ها در گلوبومرول است. برای اطمینان یافتن از عدم وجود SRC انجام بیوپسی کلیه لازم است و در آن Crescentic glomerulonephritis دیده می‌شود.

درمان این عارضه مانند سایر واسکولیت‌های همراه ANCA، نیاز به مقادیر زیاد استروئید و داروهای سرکوبگر ایمنی دارد و استفاده از مهارکننده‌های ACE جایگاهی ندارد. به تازگی Rituximab که برای واسکولیت‌های همراه ANCA از FDA تأییدیه گرفته است، در موارد معدودی در بیماران اسکرودرما با این عارضه با موفقیت به کار رفته است. خلاصه آن که زمانی باید به فکر گلوبولونفریت همراه ANCA بود که بیمار اسکرودرما خصوصاً در نوع محدود، علاوه بر نارسایی کلیه، آنتی‌بادی Anti MPO بیاید. برای تشخیص نیاز به انجام بیوپسی کلیه دارد و برخلاف SRC به مهارکننده ACE پاسخ نمی‌دهد.^{۳۷}

درگیری کلیه وابسته به مصرف دی پنی سیلامین

امروز این دارو در اسکرودرما کمتر مصرف می‌شود. در حدود ۲۰٪ بیماران اسکرودرما که این دارو را مصرف کرده‌اند دچار پروتئینوری می‌شوند که در پاتولوژی غالباً به شکل Membranous glomerulonephritis است. اشکال دیگری از درگیری کلیوی رخ می‌دهد از جمله سندرم مشابه Drug induced lupus و Diffuse Proliferative glomerulonephritis و نیز سندرم ریوی کلیوی شبیه بیماری گودپاسچر گزارش شده است.^{۱۸}

قدم اول درمان این بیماران قطع دارو است که روش موثری است ولی گاهی نیاز به کورتیکواستروئید، پلاسمافرز و داروهای سوکوبگر ایمنی وجود دارد. با وجود این میزان مرگ و میر به حدود ۴۰٪ می‌رسد.^{۳۷}

نفروباتی همراه آنتی بادی آنتی فسفولیپید

برخلاف بیماری‌های دیگر اتوایمیون، شیوع آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در بیماران اسکرودرما بیش از جمعیت طبیعی نیست و به حدود ۱۲-۳٪ می‌رسد. هرچند شیوع بالاتر در بعضی از مطالعات گزارش شده است.^{۱۸} ارتباطی بین این یافته و درگیری کلیه به خصوص GFR یافت نشده است. از سوی دیگر یعنی اگر وجود پروتئینوری بیماران اسکرودرما مورد بررسی قرار گیرد، پروتئینوری بیش از ۵۰۰ میلی گرم/۲۴ ساعت در ۲۱٪ بیماران آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت وجود داشته است. در حالی که این میزان پروتئینوری در ۹٪ گروه آنتی بادی آنتی فسفولیپید منفی دیده شده است. به همین میزان عارضه SRC در گروه دارای آنتی بادی آنتی فسفولیپید یافت شده که در مقابل هیچ مورد در گروه آنتی بادی آنتی فسفولیپید منفی است. هر چند زود است که این ادعا شود ولی ممکن است آنتی بادی آنتی فسفولیپید دارای نقشی در آسیب کلیه اسکرودرما باشد.^{۳۶}

اختلال عملکرد کلیه بدون سایر تظاهرات درگیری کلیوی

آسیب بافتی کلیوی حتی بدون اینکه نشانه بالینی آشکاری از افزایش کراتینین داشته باشد شایع است. چرا که سطح کراتینین سرم تابع توده عضلانی و *Glomerular filtration rate (GFR)* است و تا زمانی که کاهش GFR به کمتر از ۵۰٪ حد طبیعی نرسیده باشد افزایشی در میزان کراتینین رخ نمی‌دهد. در بررسی بر روی ۴۱ بیمار اسکرودرمای منتشر، میزان GFR به طور متوسط ۸۴ میلی لیتر/دقیقه برآورد شد. ۷ بیمار GFR کمتر از ۶۰ میلی لیتر/دقیقه و ۱۹ بیمار GFR بین ۶۰-۹۰ میلی لیتر/دقیقه و ۱۵ بیمار GFR بیش از ۹۰ میلی لیتر/دقیقه داشتند.^{۳۷}

در مطالعه Steen، از ۶۷۵ بیماری که مدت طولانی (متوسط ۱۲/۵ سال) تحت نظر بودند ۲۸ مورد (۴٪) نشانه‌های اختلال کارکرد کلیه و پروتئینوری (صرف نظر از SRC) داشتند. از این میان ۱۲ نفر (۲٪) با اسکرودرمای منتشر افزایش توجیه نشده کراتینین داشتند.^{۱۸} در این گروه به همین میزان پروتئینوری بدون علت مشخص داشتند. اختلال

بدون علامت بالینی عملکرد کلیوی تقریباً نیمی از بیماران را درگیر می‌کند و ممکن است با سایر تظاهرات عروقی همراه شود. بین کاهش GFR با تظاهرات واسکولوپاتی و پیش‌آگهی ارتباط وجود دارد.

جای خوشوقتی است که این موارد به ندرت منجر به مرحله نهایی نارسایی کلیه می‌شود و در مطالعه اخیر طی ۱۰ سال پیگیری از شروع بیماری، هیچ‌یک از ایشان نارسایی کلیه که محتاج دیالیز باشند، نیافتند. در همه پژوهش‌های اخیر، این نوع آسیب کلیوی می‌تواند پیشگوی مرگ و میر در بیماران اسکرودرمایی شود که به دیگر گرفتاری‌های عروقی مبتلا شده باشند. این عارضه با نارسایی احتقانی قلب، گرفتاری گوارشی، مصرف داروها و کم‌آبی تشدید می‌شود.

کاهش ذخیره کارکرد کلیه

این عارضه به طور عمده در اسکرودرما غیر پیشرونده دیده می‌شود. تعیین (RFR) Renal Functional Reserve برای تعیین سیر آینده درگیری کلیوی کمک‌کننده است.^{۳۸} ذخیره کارکرد کلیوی را در بیماران بدون علامت کلیوی، می‌توان با آزمون لود اسید آمینه خوراکی یا تزریقی سنجید. در یکی از این روش‌ها کارکرد کلیه (GFR) توسط ⁹⁹Tc-DTPA قبل و بعد از لود اسید آمینه سنجیده می‌شود. در آزمون پایه و در ابتدا، سطح پایین تر GFR با مدت طولانی تر اسکرودرما ارتباط داشته است. در صورت مثبت شدن آزمون (یعنی عدم افزایش GFR حداقل به میزان ۱۰٪ بعد از لود اسید آمینه) که نشان دهنده RFR غیر طبیعی است.^{۳۹} کاهش قابل توجه آتی در کلیرانس کراتینین تقریباً به میزان ۲ میلی لیتر/دقیقه/سال در انتظار بیمار است. افزایش GFR در این آزمون در ۲۶٪ کل بیماران اسکرودرما دیده شده است. پاسخ ناقص در ۸۰٪ بیماران اسکرودرما منتشر و ۶۸٪ بیماران اسکرودرما محدود بدست آمده است. به علاوه افزایش احتمال میکرو آلبومینوری در پنج سال آتی همانگونه که در مقایسه با گروه کنترل دیده شده است نیز محتمل است.

بنابر این در افرادی که دچار هیپرفیلتراسیون، کسانی که GFR پایه پایین تر و افرادی که RFR غیر طبیعی داشتند، بواسطه نتیجه تحقیق‌های طولانی مدت که در بالا بیان شد، اگر قرار است اقدامات پیشگیرانه یا درمانی انجام شود باید قبل از آشکار

شدن علائم باشد تا بلکه مفید واقع شود چراکه با نمایان شدن رخداد آسیب، احتمال بازگشت اندک است.

به طور روز افزون ارتباط بیشتری بین اختلال کارکرد کلیه و افزایش فشار خون ریوی مطرح می‌شود. مثلا ۳۴ بیمار از مجموع ۷۶ بیماری که اسکرودرما و افزایش فشار خون ریوی داشتند مبتلا به اختلال کارکرد کلیوی و GFR کمتر از ۶۰ میلی لیتر/دقیقه داشتند. متاسفانه این گروه با افزایش ۳ برابری در مرگ و میر مواجه هستند. شاید این همراهی به دلیل آن باشد که افزایش فشار خون ریوی سبب نارسایی قلب راست، اختلال کارکرد کلیوی و در نتیجه احتباس مایع و فعال شدن سیستم نورواندوکراین می‌شود.^۲

پروتئینوری و میکرو آلبومینوری

نشانه‌گر مستقل و مفید برای ابتلا و مرگ و میر بیماران اسکرودرما با یا بدون سایر واسکولوپاتی‌ها است. این عارضه در ۲۵٪ بیماران گزارش شده است. آلبومینوری با مدت بیماری بیش از ۴ سال و افزایش فشار خون مرتبط است که می‌تواند آسیب مزمن عروقی را مطرح نماید. پروتئینوری در حد متوسط پیشگوی نفوذ پذیری گلومرول و مرتبط با درگیری گوارشی است.^{۱۸}

گرچه داروهای مهارکننده ACE دارای آثار آنتی فیبروتیک و کاهشدهنده فشار خون هستند ولی استفاده از آنها به عنوان پیشگیری توصیه نمی‌شود همانگونه که منابع SRC نمی‌شوند.^{۱۸}

افزایش مقاومت عروق کلیوی در اسکرودرما

تعیین اندکس مقاومت عروق کلیه (RI) Resistance Index توسط سونوگرافی داپلر به خوبی نمایشگر انعطاف پذیری و ظرفیت عروق داخل کلیه است چرا که گلومرول‌ها فقط مسئول ۱۰٪ مقاومت جریان خون پارانشیمال هستند و آزاد شدن مواد وازوکنستریکتیو علاوه بر ایجاد و پیشرفت آسیب عروقی در کلیه، باعث بالا رفتن RI نیز می‌شوند.^۲ در بررسی بر روی بیماران نفریت لوپوسی از RI برای تعیین پیش آگهی بد، سطح کراتینین و نمره مزمن بودن در بیوپسی کلیه استفاده شده است. در اسکرودرما افزایش RI با کاهش آتی GFR و آسیب میکرو واسکولار مرتبط است.^{۳۹}

راه دیگر بررسی تغییرات عروقی، ارزیابی اثر N-Acetylcysteine است. N-Acetylcysteine دارای آثار آنتی اکسیدان قوی، بالا بردن سطح گلووتاتیون، بهبود کارکرد کلیه و وازودیلاتاسیون می‌شود. اگر به این بیماران در مراحل اولیه تغییرات کاپیلروسکوپی، N-Acetylcysteine داده شود با تجویز وریدی این دارو، RI کاهش می‌یابد اما در مراحل پیشرفته تغییرات کاپیلروسکوپی، این تغییرات به شکل متضاد دیده می‌شود یعنی N-Acetylcysteine نه تنها سبب کاهش RI نشده بلکه تا حدی این اندکس را افزایش می‌دهد. لذا بیمارانی که تغییرات زودرس عروق داشته (که در معاینه کاپیلروسکوپی دیده می‌شود)، می‌توانند از آثار مثبت دارو استفاده نموده و بررسی بیشتری شوند.^{۱۸}

اگر در بیماران اسکرودرما مبتلا به فشارخون از داروهای مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین استفاده شود، هم RI و هم آلبومینوری کاهش می‌یابد که می‌تواند نشاندهنده آسیب بالقوه برگشت پذیر عروقی باشد.

ارزیابی آسیب عروقی کلیوی با سنجیدن CD163 محلول نیز محتمل است. این مولکول نشانگر زیستی استرس اکسیداتیو بوده و در اسکرودرما بالا می‌رود و به نحوی می‌توان آن را بیومارکر آسیب عروق محسوب کرد چرا که با مقاومت عروقی حین داپلر مرتبط است. هرچند ارتباطی با نمره سفتی پوست (Rodnan score) ندارد.^{۱۸}

نمایش و بیان Vascular Endothelial Marker

فعالیت سیتوکین‌های سلول اندوتلیال در جریان التهاب سبب برانگیخته شدن نمایش مولکول‌های چسبندگی شده و گلبول‌های سفید را به محل التهاب فرا می‌خواند. این مولکول‌ها در سرم بیماران قابل شناسایی هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به E-selectin اشاره کرد. که در انواع محدود اسکرودرما با درگیری کلیه بالا است.^{۱۸}

درگیری کلیه همراه با سایر بیماری‌های بافت همبند (Overlap)

جدا از مواردی که در بالا بیان شد، بیماران مبتلا به اسکرودرما در معرض ابتلا همزمان به سایر بیماری‌های بافت همبند (Overlap) مانند SLE و شوگرن و در نتیجه صدمه کلیوی ناشی از آن هستند که در مبحث مربوط به آن بیشتر پرداخته شده است. بنابر این لازم است در بیماران اسکرودرما با درگیری کلیه، علاوه بر موارد برشمرده شده در بالا به فکر همزمانی Overlap نیز بود.^۱

هیپوولمی

دهیدراتاسیون ناشی از گرفتاری روده، نارسایی قلبی و یا آرتیمی می‌تواند رخ دهد. دهیدراتاسیون نیز می‌تواند به سبب استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و یا دیورتیک‌ها باشد.^{۱۸}

سر نوشت درگیری کلیه در بیماران اسکرودرما

درگیری کلیه در صورت عدم درمان مناسب و یا حتی با اتخاذ مشی صحیح همیشه بازگشت پذیر و موفقیت آمیز نیست و بنابراین در این موارد (طبق آمارهای بیان شده در قبل) نیاز به مراقبت طولانی و استفاده از همودیالیز و یا پیوند کلیه دارد.

دیالیز

در مواردی که نیاز به دیالیز وجود دارد به دو نکته برخورد می‌شود:
اول آن که آیا این روش موثر است و دوم آیا دسترسی خوب خصوصا راه عروقی برای ایشان مقدور است؟

در بیماران اسکرودرما با آسیب کلیوی نهایی دیالیز یک روش مناسب برای حفظ بیماران است به خصوص آن که احتمال برگشت کار کرد کلیه در بیماران اسکرودرما وجود دارد.^{۱۹} در تجربه محدود جراحان مجرب عروق، این بیماران دسترسی عروقی خوبی برای دیالیز ندارند و بقا فیستول شریانی وریدی آنان نیز مانند افراد دیگر نیست. نتیجه دیالیز صفاقی نیز امیدوار کننده نیست. بنابراین دیالیز صفاقی مستمر سرپایی یکی از راه‌های چاره ایشان خواهد بود.

پیوند کلیه

هم بقا کلیه پیوند شده و هم بقا بیمار در این گروه به نسبت کنترل (بیماری‌های غیرسیستمیک) کمتر است و تقریبا مشابه بیماران لوپوس اریتماتو سیستمیک است. در پژوهش‌های محدودی پیوند کلیه در بیماران اسکرودرما بررسی شده است. پیوند کلیه که حداقل بعد از دو سال فرصت دادن به کلیه نارسا برای اطمینان یافتن از برگشت نا پذیر بودن عارضه تا حدود ۲ سال باشد تا حد زیادی موفقیت آمیز است و سبب ارجحیت نسبی بقا در این بیماران به نسبت بیماران دیالیزی می‌شود. میزان بقا پیوند

آلوگرافت ۶۰٪ در سه سال اول بعد از پیوند است که تقریباً مشابه بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتو سیستمیک است. عدد درگیری کلیه در اسکرودرما درخ می‌دهد و احتمال عدد SRC حدود ۵٪ است.^{۳۵}

براساس نتایج یک پژوهش از بین ۸۶ بیمار اسکرودرما که تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته بودند، پیوند در ۳۸ بیمار طی ۵ سال شکست خورد که در ۲۴ مورد علت آن معلوم نشد^{۴۱-۴۲}. از بین مواردی که علت آن تعیین شده بود ۵ مورد پس زدن حاد، ۴ مورد پس زدن مزمن، ۳ مورد عود اسکرودرما و ۱ مورد عفونت بود. غالب بیماران تحت درمان با ترکیب کورتیکو استروئیدها، آزاتیوپرین و سیکلوسپورین قرار گرفتند. استفاده از سیکلوسپورین اثری بر بقا بیماران در مقایسه با بیماران لوپوس اریتماتو سیستمیک نداشته است^{۴۱-۴۲}.

در تجربه بر روی بیش از هزار بیماری که در بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته اند هیچ بیمار اسکرودرما وجود نداشته است.

References

1. Ruggeneti P and Remuzzi G. Microvascular and macrovascular diseases of the kidney. In: Brenner and Rector's the kidney. Philadelphia Saunders. 2012. 1297-1332.
2. Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int J Rheumatol*; 2010; 2010:538589.
3. Moore HC, Sheehan HL. The kidney of sclerodema. *Lancet* 1952; 1:68-70.
4. Mouthon L, Berezne A, Bussone G, et al. Scleroderma renal crisis: A rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011; 40: 84-91.
5. Cannon PI, Hassar M, Case DB, et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine* 1974; 53:1-46.
6. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine* 1983; 62:335-352.
7. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of cortico-steroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1613-1619.
8. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:110-116.9.
9. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1128-1134.
10. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets-a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994; 21:1838-1844.

11. Kobayashi H, Nishimaki T, Kaise S, et al. Immunohistological study endothelin-1 and endothelin-A and B receptors in two patients with sclerodema renal crisis. *Clin Rheumatol* 1999; 18:425-427.
12. Borcsok I, Schairer HU, Sommer U, et al. Glucocorticoids regulate the expression of the human osteoblastic endothelin a receptor gene. *J Exp Med* 1998; 188:1563-1573.
13. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Mea* 1984; 76:779-786.
14. Shanmugan VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr opin rheumatol* 2012, 24:669-676.
15. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, et al. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2012; 22:272-279.
16. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *OJM* 2007; 100:485-494.
17. Anders HJ, Wiebecke B, Haedecke C, et al. (1999) MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis* 1999; 33:e3
18. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32:649.
19. Meyer O, De Chaisemartin LUC, Nicaise-Roland P, et al. Anti,RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2010; 37:125-30.
20. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther* 2011 ;13:R211.
21. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, et a/. South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis* 2012; 15:102-109.
22. Emilie S, Goulvestre C, Berezne A, et al. Anti-RNA polymerase III antibodies are associated with scleroderma renal crisis in a French cohort. *Scand J Rheumatol* 2011; 40:404-406.

23. Hesselstrand R, Scheja A, Wuttge D. Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:39-43.
24. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology* 2009; 48:1570-1574.
25. Nguyen B, Assassi S, Arnett F, Mayes M. Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 2010; 37:1068.
26. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:530-534.
27. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol* 2012; 31:835-839.
28. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails: a consensus of systemic sclerosis experts. *Seminars in Arthritis and Rheumatism. Semin Arthritis Rheum* 2012; 42:42-55.
29. Dhaun N, Macintyre IM, Bellamy COC, Kluth DC. Endothelin receptor antagonism and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:726-731.
30. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:940-944.
31. Tyndall AJ, Bannerl 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; 69:1809-1815.
32. Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicenter study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012; 51:460-467.
33. Howie AJ, Ferreira MAS, Adu D. Prognostic value of simple measurement of chronic damage in renal biopsy specimens. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1163-1169.
34. Batal I, Domsic RT, Shafer A, et al. Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis. *Hum Pathol* 2009; 40:332-340.
35. Siva B, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney disease due to scleroderma outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3165-3171.
36. Bussone G, Bérezné A, Pestre V, Guillevin L, Mouthon L. The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13(1):37-43.

37. Denton CP. Renal manifestations of systemic sclerosis—clinical features and outcome assessment. *Rheumatology*. 2008; 47: v54-v56.
38. Livi R, Guiducci S, Perfetto F, Ciuti G, Grifoni E, Conforti L, Galluccio F, Moggi Pignone A, Matucci Cerinic M. Lack of activation of renal functional reserve predicts the risk of significant renal involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1963-7.
39. Amin A, El-Sayed S, Taher N, Sedki M, Nasr H. Tc-99m diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) renal function reserve estimation: is it a reliable predictive tool for assessment of preclinical renal involvement in scleroderma patients? *Clinical Rheumatology*. 2012;31: 961-966
40. Gigante A, Rosato E, Massa R, Rossi C, Barbano B, Cianci R, Molinaro I, Amoroso A, Salsano F. Evaluation of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in scleroderma patients. *Rheumatology* 2012;51:1426-1431
41. Richardson JA. Hemodialysis and kidney transplantation for renal failure from scleroderma. *Arth Rheum*. 1973; 2: 265–271.
42. Chang YJ, Spiera H. Renal transplantation in scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:37-43.