

Nierenbeteiligung bei Kollagenosen – Teil 2: Antiphospholipid-Syndrom, primäres Sjögren-Syndrom, systemische Sklerose

Renal Involvement in Connective Tissue Diseases – Part 2: Antiphospholipid Syndrome, Primary Sjögren's Syndrome, Systemic Sclerosis

Autoren

Peter Oelzner¹, Kerstin Amann², Gunter Wolf³

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin III, Jena, Universitätsklinikum Jena
- 2 Abteilung Nephropathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen
- 3 Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena

Schlüsselwörter

Kollagenosen, Nierenbeteiligung, Pathogenese, Therapie

Key words

connective tissue diseases, renal involvement, pathogenesis, therapy

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1089-7347>

Online-Publikation: 12.3.2020

Akt Rheumatol 2020; 45: 163–172

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Peter Oelzner

Klinik für Innere Medizin III

Universitätsklinikum Jena

Erlanger Allee 101

07740 Jena

Tel : +49/3641/9324326, Fax : +49/3641/9326847

Peter.Oelzner@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Renale Manifestationen bei Antiphospholipid-Syndrom (APS), primärem Sjögren-Syndrom (pSS) und systemischer Sklerose (SSc) unterscheiden sich erheblich in Pathogenese, Histologie, klinischem Erscheinungsbild, Prognose und therapeutischer Konsequenz. Die Häufigkeit APS-assoziiierter Nierenveränderungen wird mit 10–40 % angegeben. Das APS kann sich an der Niere in Form von renaler Hypertonie, Thrombosen oder Stenosen der Nierenarterien, Niereninfarkten, Nierenvenenthrombose und intrarenaler Vaskulopathie (APS-Nephropathie) manifestie-

ren. Gerade beim sekundären APS ist die Differenzialdiagnose zur Lupusnephritis mittels Nierenbiopsie wichtig, da das APS eine Antikoagulation und in der Regel keine Immunsuppression erfordert. Auch beim pSS werden renale Affektionen mit 20–40 % relativ häufig beobachtet. Die typische und auch häufigste Manifestation ist die interstitielle Nephritis mit distal tubulärer Azidose Typ 1. Sie verläuft oft asymptomatisch, kann aber zu Hypokaliämie und Osteomalazie führen. Während interstitielle Nephritis und die seltenere Glomerulonephritis in der Regel gut auf eine Immunsuppression ansprechen, wird die distal-tubuläre Azidose durch Immunsuppression nur unzureichend beeinflusst. Bei SSc werden Nierenfunktionseinschränkungen und Proteinurie als Ausdruck einer renalen Affektion in bis zu 36 % beobachtet. Diese histologisch durch sklerosierte Glomeruli, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose charakterisierte und häufig multifaktorielle Nephropathie hat jedoch im Hinblick auf die Nierenfunktion eine gute Prognose. Deutlich seltener ist mit 4–11 % die renale Krise, welche histologisch durch eine obstruktive Vaskulopathie und klinisch durch akzelerierte arterielle Hypertonie und progrediente Niereninsuffizienz gekennzeichnet ist. Risikofaktoren der renalen Krise bei SSc sind das Vorliegen einer diffus cutanen SSc, höheres Alter, männliches Geschlecht, Einnahme von Glukokortikoiden, Perikarderguss sowie der Nachweis von Antikörpern gegen RNA-Polymerase III. Die Therapie der hypertensiven renalen Krise besteht in einer Blutdrucksenkung um ca. 10 % pro Tag unter Vermeidung längerer Perioden einer Hypotension bis in den Normbereich unter bevorzugtem Einsatz von ACE-Hemmern. Bei unzureichender Blutdrucksenkung unter ausdosiertem ACE-Hemmer kommen zusätzlich Alpha-Blocker, Kalziumantagonisten und Minoxidil zum Einsatz. Nützlich sind ferner die intravenöse Gabe von Prostacyclin zur Verbesserung der renalen Perfusion und die Anwendung des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan. Die Einführung von ACE-Hemmern hat zwar die Mortalität infolge einer renalen Krise erheblich reduziert, allerdings ist in 40–50 % ein Fortschreiten zur terminalen Niereninsuffizienz zu erwarten.

ABSTRACT

Renal manifestations in antiphospholipid syndrome (APS), primary Sjögren's syndrome (pSS) and systemic sclerosis (SSc)

differ from each other substantially with respect to pathogenesis, histology, clinical picture, prognosis and therapeutic consequences. The frequency of APS-associated renal affections ranges from 10 to 40%. APS can affect the kidney in the form of renal hypertension, thrombosis or stenosis of the renal artery, renal infarction, thrombosis of the renal vein and intrarenal vasculopathy (APS nephropathy). Especially in the case of secondary APS, the differential diagnosis of lupus nephritis by renal biopsy is important because APS requires anticoagulation, but generally no immunosuppression. In pSS, too, renal affections are relatively common (20–40%). The characteristic and most frequent manifestation is interstitial nephritis with distal tubular acidosis type 1. Distal tubular acidosis is often asymptomatic, but can result in hypokalaemia and osteomalacia. Whereas interstitial nephritis and the less frequent glomerulonephritis generally respond well to immunosuppression, the response of distal tubular acidosis to immunosuppression is insufficient. Decrease of renal function and proteinuria as a sign of renal affection are observed in up to 36% of patients with SSc. This type of nephropathy, often multifactorial in ori-

gin, is characterised by sclerosed glomeruli, tubular atrophy and interstitial fibrosis, and has a good prognosis with respect to renal function. Scleroderma renal crisis, which is characterised by obstructive vasculopathy, accelerated arterial hypertension and progressive renal failure, is substantially less frequent (4–11%). Risk factors for renal crisis in SSc involve the presence of diffuse cutaneous SSc, older age, male gender, glucocorticoid use, pericardial effusion and the presence of anti-RNA polymerase III antibodies. Therapy of hypertensive renal crisis aims to reduce the systolic blood pressure by 10% per day to the normal range, preferably with ACE inhibitors, while avoiding prolonged periods of hypotension. In the case of insufficient reduction of blood pressure despite ACE inhibitor therapy, alpha-blockers, calcium channel blockers and/or minoxidil are used in addition. Intravenous administration of prostacycline to improve renal perfusion and the use of the endothelin receptor antagonist bosentan are also useful. The availability of ACE inhibitors has resulted in a significant reduction of mortality due to renal crisis; however, a progression to end-stage renal disease is to be expected in 40–50%.

Nierenbeteiligung beim Antiphospholipidsyndrom

Pathophysiologische Aspekte und histologische Veränderungen

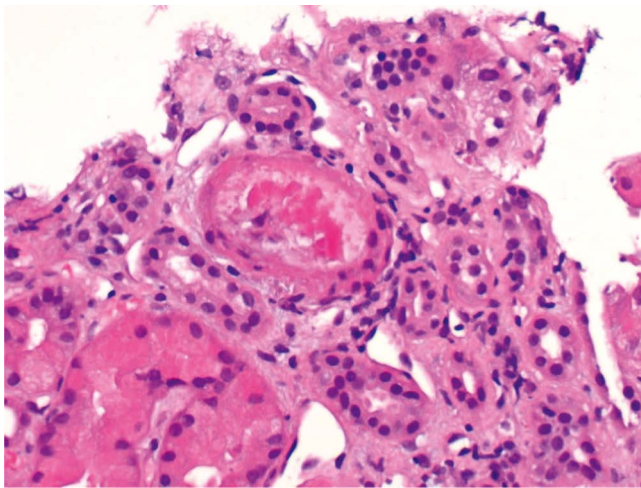
Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist definiert als die Kombination von venösen oder arteriellen Thrombosen oder Aborten mit dem Nachweis von Phospholipidantikörpern (Lupus-Antikoagulanz bzw. Anticardiolipin-AK oder β 2-Glykoprotein-1-AK in mittleren oder hohen Titern bzw. in Titern oberhalb der 99igsten Perzentile, wiederholt nachgewiesen im Abstand von mindestens 12 Wochen). Pathogenetisch liegen der Thromboembolieeigung komplexe Prozesse zugrunde, welche sowohl eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und eine Hemmung der Fibrinolyse als auch die Aktivierung von Thrombozyten, Endothelzellen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten sowie des Komplementsystems umfassen [1]. Antiphospholipid-Antikörper (aPL-AK) induzieren in Thrombozyten die Expression von Thromboxan A2 und Fibrinogen Rezeptor Glycoprotein IIb/IIIa, was zur Thrombozytenaggregation führt. Tissue factor, als wesentliche prokoagulatorische Substanz wird durch aPL-AK sowohl in Endothelzellen als auch in Monozyten induziert [1]. In neutrophilen Granulozyten wird durch aPL-AK NETose induziert. NETs, deren pathogenetische Bedeutung bereits beim SLE diskutiert wurde, aktivieren Thrombozyten und die plasmatische Gerinnungskaskade und sind somit ebenfalls an den prokoagulatorischen Vorgängen beteiligt. Auch die Aktivierung proinflammatorischer Signalwege in Endothelzellen und Monozyten durch aPL-AK, welche u. a. in einer NF κ B-Aktivierung resultieren, tragen zur Entstehung der Thrombose bei APS bei. Die Komplementaktivierung im Rahmen des APS induziert Gerinnungsprozesse bei gleichzeitiger Hemmung der Fibrinolyse, vermittelt über eine Induktion von Tissue factor und Plasminogen Aktivator Inhibitor [1].

Eine renale Manifestation ist sowohl beim primären als auch beim sekundären, in der Regel in Kombination mit einem SLE auftretenden APS möglich. Das APS kann sich an der Niere in verschiedenen Manifestationen präsentieren: Renale Hypertonie, Thrombosen oder Stenosen der Nierenarterien, Niereninfarkte, Nierenvenenthrombose, intrarenale Vasculopathie (auch APS-Nephropathie genannt). Auch eine glomeruläre Manifestation ist möglich [1, 2]. Eine Übersicht über Histologie und klinische Manifestationen des APS an der Niere sowie therapeutische Möglichkeiten gibt ► **Tab. 1**.

Die APS-Nephropathie im engeren Sinne ist charakterisiert durch histologisch heterogene Gefäßveränderungen und manifestiert sich klinisch in Form von Hypertonie, Niereninsuffizienz und mehr oder weniger ausgeprägter Proteinurie. Vorhandensein und Schwere histologischer Veränderungen im Rahmen einer APS-Nephropathie sind unabhängige Risikofaktoren für arterielle Hypertonie, Entwicklung einer Niereninsuffizienz sowie interstitielle Fibrose. Histologisch werden akute (thrombotische Mikroangiopathie) und chronische (Arteriosklerose mit fibröser Intimaverdickung und Lumenreduktion der Arcual- und Interlobärarterien, fibröse Intimahyperplasie, tubuläre Thyroidisation, arterielle Verschlüsse und fokale corticale Atrophie) unterschieden [1, 2]. Die thrombotische Mikroangiopathie ist charakterisiert durch Fibrinthromben in den Glomeruli sowie im gesamten renalen Gefäßsystem. Typischerweise findet sich bei der APS-Nephropathie histologisch eine Kombination einer thrombotischen Mikroangiopathie mit o.g. chronischen Veränderungen. Die Histologie einer frischen thrombotischen Mikroangiopathie bei APS zeigt ► **Abb. 1**. Wichtig ist der Hinweis, dass die o.g. histologischen Veränderungen nicht pathognomonisch bzw. spezifisch für ein APS sind, sondern dass sich sehr ähnliche Veränderungen bei maligner Hypertonie, renaler Krise bei systemischer Sklerose, thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämischem Syndrom, Präeklampsie sowie re-

► **Tab. 1** Renale Läsionen bei Antiphospholipidsyndrom

Histologie/Klinik	Therapie
APS-Nephropathie mit differenter Histologie	Antikoagulation
Akute Läsionen	
Thrombotische Mikroangiopathie	antihypertensive
Chronische Läsionen	Therapie
▪ Arteriosklerose	medikamentöse
▪ arterielle fibröse Intimahyperplasie	Nephroprotektion
▪ tubuläre Thyroidisation	
▪ arterielle Verschlüsse	
▪ fokale corticale Atrophie	
Nierenarterienstenose	Revaskularisation
Nierenvenenthrombose	
Klinisch: oft renale (renovaskuläre) Hypertonie, Niereninsuffizienz	
geringe Proteinurie	
Einzelfälle von Glomerulonephritis (GN)	Immunsuppression
(vorwiegend membranöse GN)	



► **Abb. 1** Frische thrombotische Mikroangiopathie in einer präglomerulären renalen Arterie bei Antiphospholipidsyndrom. PAS, x 400

naler Schädigung durch Cyclosporin oder Chemotherapie und bei HIV-Infektion finden [1, 3, 4].

Epidemiologische, klinische und therapeutische Aspekte

Bedingt durch einen Mangel an histopathologischen Untersuchungen, welchem teilweise auch die aus der kritischen Analyse des Risiko-Nutzen-Verhältnisses abgeleitete Kontraindikation gegen eine Nierenbiopsie bei Notwendigkeit fortgesetzter Antikoagulation zugrunde liegt, ist die Prävalenz renaler Veränderungen bei APS relativ schwierig einzuschätzen. Teilweise ist dies auch durch eine Überlappung mit SLE-bedingten Nierenveränderungen begründet.

In retrospektiven Analysen wird eine Häufigkeit von 9–10% angegeben [5], bei gezielter Suche in 10–40% [3, 6, 7].

Die renale oder renovaskuläre Hypertonie ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen bei APS. Bei Patienten mit biopsisch gesicherten renalen Veränderungen im Rahmen eines APS bestand in 93% eine arterielle Hypertonie, welche in 31% als schwer und in 12% als maligne eingeschätzt wurde [8]. Andererseits wird eine erhöhte Prävalenz von PL-AK bei Patienten mit arterieller Hypertonie beschrieben [1].

Eine Nierenarterienstenose wurde in 26% von 77 Patienten mit Nachweis von Phospholipid-AK und unkontrollierbarer arterieller Hypertonie nachgewiesen [2]. Die Nierenarterienstenose kann sich auf der Basis einer initialen arteriellen Thrombose entwickeln. Am häufigsten werden nichtkritische, distal des Ostiums der A. renalis gelegene Stenosen beim APS gefunden, ostiale Stenosen sind seltener.

Die orale Antikoagulation ist besonders wichtig, um Restenosen nach Angioplastie, Intrastent-Restenosen als auch eine Progredienz bestehender Stenosen zu verhindern. In einer retrospektiven Analyse bei APS-Patienten mit Nierenarterienstenose konnte gezeigt werden, dass eine intensiviertere orale Antikoagulation mit einem INR von > 3,0 mit einer besseren Kontrolle der arteriellen Hypertonie und einer geringeren Progression der Niereninsuffizienz assoziiert war.

Andererseits sollten insbesondere jüngere Patienten mit Nierenarterienstenose sowie Patienten mit Niereninsuffizienz unklarer Genese auf das Vorhandensein von aPL-AK untersucht werden, da im Fall des Nachweises von aPL-AK eine orale Antikoagulation die Prognose verbessern kann.

Eine Nierenvenenthrombose kann sich bis zur Vena cava inferior ausdehnen und äussert sich klinisch in der Regel in einem nephrotischen Syndrom. Das plötzliche Auftreten eines nephrotischen Syndroms oder die akute Zunahme einer vorbestehenden Proteinurie sollten die differenzialdiagnostische Erwägung einer Nierenvenenthrombose nach sich ziehen.

Interessanterweise werden bei APS auch glomeruläre Veränderungen beschrieben. In 29 Nierenbiopsien bei Patienten mit primärem APS fanden sich bei 20 für eine APS-Nephropathie typische Veränderungen, bei 9 jedoch glomeruläre Läsionen, im einzelnen eine membranöse Glomerulonephritis in 3 Fällen, eine mesangiale C3-Nephropathie, eine minimal change disease und eine fokal-segmentale Sklerose in jeweils 2 Fällen, letztere in einem Fall in Kombination mit Zeichen einer pauci-immunen Vaskulitis. Bei 7 Patienten fand eine chronische Niereninsuffizienz, bei 2 Patienten ein akutes Nierenversagen, eine relevante Proteinurie war immer vorhanden, bei 5 Patienten bestand ein nephrotisches Syndrom [9].

In einer retrospektiven Analyse von 160 APS-Patienten wurde eine renale Beteiligung in 8,7% festgestellt. Unter 10 Nierenbiopsien fand sich in 4 Fällen eine membranöse Glomerulonephritis, in 2 Fällen eine diffus-proliferative Glomerulonephritis und in 4 Fällen eine APS-Nephropathie. Keiner der untersuchten Patienten entwickelte einen SLE. Auch in verschiedenen Fallserien und Kasuistiken ist die membranöse Glomerulonephritis die häufigste glomeruläre Manifestation bei APS (TC). In einer Analyse von Nephropathien unter Ausschluss von SLE-Patienten fanden sich bei membranöser Nephropathie aPL-Ak in 20% [10].

Im Rahmen eines sekundären APS kann eine APS-Nephropathie v. a. bei SLE-Patienten auftreten. APL-AK finden sich bei SLE-Patienten in 15–60%. Jedoch nur etwa 30% dieser Patienten mit positiven aPL-AK entwickeln klinische Manifestationen im Sinne eines APS. Die Häufigkeit einer APS-Nephropathie bei SLE wird mit einem Prozentsatz zwischen 11 und 50% sehr unterschiedlich angegeben, was teilweise auch auf die von den Pathologen verwendeten unterschiedlichen histologischen Kriterien für eine APS-Nephropathie zurückzuführen ist [1, 2]. Histologisch werden im Vergleich zu SLE-Patienten ohne aPL-AK bei aPL-AK-positiven Patienten ausgeprägtere thrombotische Veränderungen der glomerulären Kapillaren beobachtet. Das Vorhandensein von aPL-AK hat einen relevanten Einfluss auf das renale Outcome bei Patienten mit Lupus-Nephritis. In einer prospektiven Analyse von 111 Patienten mit Lupus-Nephritis über 14 Jahre waren jene 26% mit positivem aPL-AK durch eine schlechtere renale Funktion und einen höheren Chronizitätsindex in der Nierenbiopsie gekennzeichnet [11]. Entsprechend wurde bei aPL-AK-positiven SLE-Patienten in der Nierenbiopsie eine höhere Prävalenz sklerosierender Läsionen und glomerulärer Nekrosen gefunden [12]. Auch der Nachweis einer renalen thrombotischen Mikroangiopathie als Ausdruck einer akuten Schädigung bei Patienten mit Lupus-Nephritis ist mit einem schlechteren renalen Outcome assoziiert [13]. Im Hinblick auf die Differenzialtherapie mit Antikoagulantien oder Immunsuppressiva ist die Abgrenzung einer APS-Nephropathie von einer Lupusnephritis mittels Nierenbiopsie entscheidend.

Die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit einem primären APS ist sehr selten. Eine Progression zur terminalen Niereninsuffizienz wurde in 0,6–2,5% beobachtet [1]. Unabhängig von der Genese der Niereninsuffizienz treten aPL-AK bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gehäuft auf. Im Falle einer Nierentransplantation ist der Nachweis von aPL-AK auch bei durchgeführter Antikoagulation assoziiert mit Gefäßthrombosen, Transplantatversagen und systemischen Thromboembolien.

Nierenbeteiligung bei primärem Sjögren-Syndrom

Pathophysiologie

Das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) ist eine Autoimmunerkrankung, welche durch eine bevorzugte Manifestation im Bereich der Speichel- und Tränendrüsen gekennzeichnet ist. Die Prävalenz der Erkrankung wird in Abhängigkeit von der untersuchten Population mit 0,01–0,6% angegeben, die Inzidenz mit 1,1–5,3 pro 100 000/Jahr [14]. Pathophysiologisch wird initial eine Entzündung der Epithelzellen exokriner Drüsen im Sinne einer Autoimmunepithelitis beobachtet [15]. Im Rahmen der Apoptose der Epithelzellen werden für das pSS typische Autoantigene wie die Zellkernproteine SSA (Ro) und SSB (La) freigesetzt. Im weiteren kommt es zur Infiltration der Drüsen mit B- und T-Zellen sowie dendritischen Zellen und Freisetzung verschiedener Zytokine wie von Typ-I-Interferonen, BAFF und IL-12, welche zur Ausreifung von Plasmazellen und zur Autoantikörperproduktion beitragen [15, 16]. Ein Teil der Patienten entwickelt extraglanduläre Manifestationen, welche neben der Lunge (interstitielle Lungenerkrankung), den Gefäßen (Vaskulitis),

dem peripheren Nervensystem (Polyneuropathie) und den Gelenken auch die Nieren betreffen können [17].

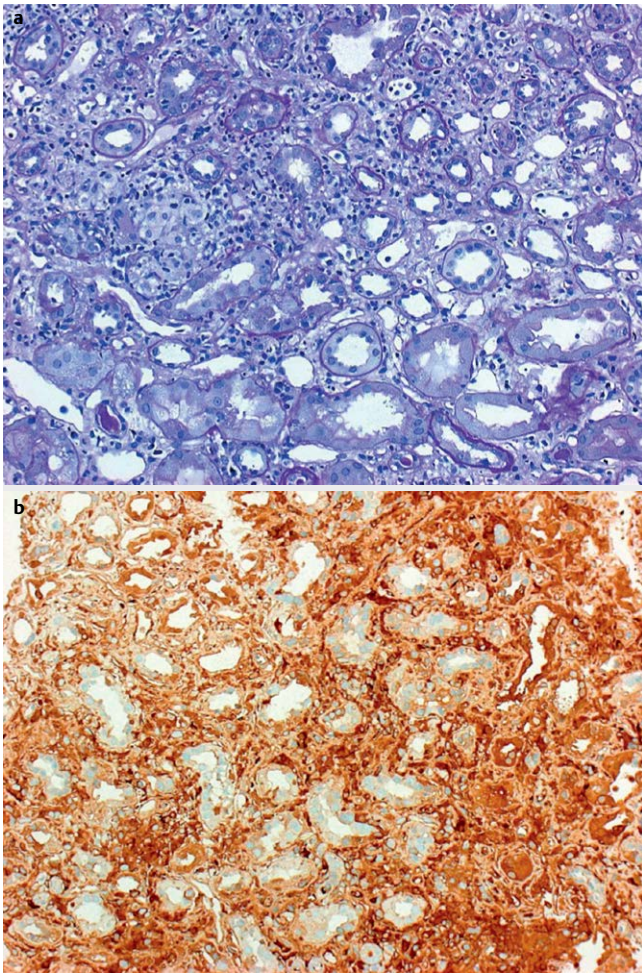
Epidemiologische Aspekte

Die Angaben über die Häufigkeit einer renalen Manifestation bei pSS variieren stark. Während bei prospektiver Beobachtung von 471 pSS-Patienten über einen Zeitraum von im Mittel 10 Jahren in Griechenland lediglich bei 4,2% eine renale Manifestation diagnostiziert wurde [18], fand sich in einer italienischen Studie bei 60 Patienten in 27% eine renale Manifestation [19]. In einer aktuellen Studie aus China konnten unter 1002 Patienten mit pSS 162 mit renaler Beteiligung (16,17%) identifiziert werden [20]. Die häufigsten Befunde bei den betroffenen Patienten waren Unterschenkelödeme, interstitielle Nephritis und renale tubuläre Azidose (RTA). In einer französischen prospektiv untersuchten Multicenter-Kohorte, welche 393 Patienten umfasste, wurden Besonderheiten bei Krankheitsmanifestation im Alter von ≤ 35 Jahren herausgearbeitet [21]. Eine renale Beteiligung fand sich bei dieser jungen Patientengruppe mit 16,4% signifikant häufiger als bei älteren Patienten (4,4%). Ferner waren Patienten mit Erkrankungsmanifestation mit ≤ 35 Jahren klinisch gekennzeichnet durch das signifikant häufigere Vorkommen von Speicheldrüsenschwellungen, Lymphadenopathie und Purpura, wiesen signifikant häufiger positive Befunde für ANA, Anti-SSA(Ro)-, Anti-SSB(La)-Antikörper und Rheumafaktoren auf und zeigten häufiger einen Komplementverbrauch [21]. Mit dem Ziel einer Identifizierung von Faktoren, welche bei pSS mit einer renalen Beteiligung assoziiert sind, wurden je 217 Patienten mit pSS mit und ohne Nierenbeteiligung gegenüber gestellt [22]. In der multifaktoriellen Analyse fand sich eine Assoziation folgender Faktoren mit einer renalen Manifestation: Xerophthalmie, positiver histologischer Befund in der Speicheldrüsenbiopsie (lymphozytärer Focus ≥ 1), C3-Reduktion (C3-Spiegel $< 0,9$ g/l), Hypalbuminämie (Serumalbumin < 35 g/l), Anämie (Hb < 110 g/l) und Nachweis von Anti-Ro52-Antikörpern [22].

Klinische und therapeutische Aspekte

Die für das pSS typische und häufigste Manifestation im Bereich der Nieren ist die tubulointerstitielle Nephritis, welche sich in der Regel über eine distale renale tubuläre Azidose (RTA) Typ I manifestiert [23, 24]. Diese RTA ist durch hemmende Autoantikörper gegen Wasserstofftransporter im distalen Tubulus bedingt [25]. Die RTA, welche in 22–33% bei Patienten mit pSS auftritt, ist meist asymptomatisch [14, 26]. Klinische Manifestationen finden sich nur in 3–9%. Sie umfassen u. a. Osteomalazie oder eine hypokalämische Paralyse [24, 27]. Wesentlich seltener als eine distale RTA werden eine proximale renale tubuläre Azidose (Typ 2) mit oder ohne Fanconi-Syndrom oder ein nephrogener Diabetes insipidus beobachtet [24]. Seltener als die tubulointerstitielle Nephritis findet sich bei pSS eine Glomerulonephritis. Das typische Bild einer interstitiellen Nephritis bei pSS zeigt ► **Abb. 2**.

Kaufman et al. dokumentierten 180 Fälle einer renalen Beteiligung bei pSS, wobei in 89 Fällen eine Nierenbiopsie erfolgte [24]. Histologisch fand sich bei 49 Patienten eine interstitielle Nephritis, bei 33 Patienten eine Glomerulonephritis. Die Kombination von interstitieller Nephritis und Glomerulonephritis bestand bei 7 Patienten. In einer weiteren systematischen Analyse bei 78 Patienten mit pSS war in 44% eine milde Proteinurie von 0,15–0,42 g/24 h



► **Abb. 2** A und B: Nicht-granulomatöse interstitielle Nephritis bei Sjögren-Syndrom. Lymphoplasmazelluläre interstitielle Entzündung, fokale Tubulitis, akute Tubuliepithelschäden (A, PAS x 200, B, IgG-Immunhistologie x 200).

nachweisbar. Eine distale RTA fand sich bei 33 % [26]. Patienten mit RTA waren gegenüber jenen ohne RTA gekennzeichnet durch einer längere Erkrankungsdauer, eine schlechtere Nierenfunktion, höhere Serum- β_2 -Mikroglobulin-Spiegel sowie durch das häufigere Auftreten einer leichten Proteinurie und einer Hypertonie. Goules et al. fanden unter 20 pSS-Patienten mit renaler Affektion bioptisch 10 mit interstitieller Nephritis, 8 mit Glomerulonephritis und in 2 Fällen ein Mischbild aus interstitieller Nephritis und Glomerulonephritis [18].

Interstitielle Nephritis und die Glomerulonephritis spiegeln dabei offenbar unterschiedliche pathogenetische Mechanismen wider. Die vorwiegend aus CD4+ T-Zellen bestehenden Infiltrate um die Tubulusepithelien bei interstitieller Nephritis weisen große Ähnlichkeit mit den Zellinfiltraten um die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen auf. Die Glomerulonephritis geht dagegen in der Regel mit Immunkomplexdeposition einher. Histologisch wurden bei Patienten mit pSS folgende glomeruläre Pathologien beschrieben: Mesangioproliferative Glomerulonephritis, IgA-Nephropathie, Fokal-segmentale Glomerulosklerose, Kryoglobulinämische membranoproliferative Glomerulonephritis, minimal change disease

und membranöse Nephropathie [23]. Auch über einen einzelnen Fall von renaler AA-Amyloidose mit Niereninsuffizienz und nephrotischem Syndrom wurde berichtet [23].

Klinisch ist die Glomerulonephritis bei pSS häufig assoziiert mit einer oft generalisierten Vaskulitis der kleinen Gefäße, welche sich u. a. als palpable Purpura und periphere Neuropathie manifestiert. Eine Deposition von Immunkomplexen aus kryopräzipitierenden monoklonalen IgMk-Rheumafaktoren mit polyklonalem IgG und IgA ist in der Pathogenese der Glomerulonephritis beim pSS von Bedeutung [18]. Kryoglobulinämie und Verminderung von C4 sind Prädiktoren sowohl für die Entwicklung einer Glomerulonephritis als auch eines Lymphoms [24]. Entsprechend besteht eine Assoziation der Glomerulonephritis beim pSS mit der Entwicklung eines B-Zell-Lymphoms. PSS-Patienten mit interstitieller Nephritis und Glomerulonephritis wiesen keine Unterschiede in der Häufigkeit von Rheumafaktoren, ANA, Ro- und La-AK auf. Allerdings wurde eine gemischte monoklonale Kryoglobulinämie häufiger bei Patienten mit Glomerulonephritis beobachtet [18].

Bezüglich der immunsuppressiven Therapie der renalen Manifestation des pSS liegen nur sehr wenig publizierte Daten vor. Von 32 Patienten (14 mit interstitieller Nephritis, 16 mit Glomerulonephritis und 2 mit einer Kombination beider Manifestationen) wurden 17 mit einer Kombination aus Cyclophosphamid und Glukokortikoiden (bevorzugt bei Patienten mit Glomerulonephritis), 15 mit einer Glukokortikoid-Monotherapie (bevorzugt bei Patienten mit interstitieller Nephritis) behandelt [24]. Über das Therapieergebnis wird lediglich bei 19 Patienten berichtet. 84 % der Patienten sprachen auf die Therapie an [24].

Die renale tubuläre Azidose, welche meist frühzeitig im Krankheitsverlauf auftritt und vorwiegend jüngere Patienten betrifft, wird durch Immunsuppression in der Regel nicht bzw. nur unzureichend beeinflusst [24, 28]. Patienten mit Hypokaliämie benötigen daher eine lebenslange Elektrolytsubstitution.

Wichtige renale Manifestationen des pSS und therapeutische Konsequenzen sind in ► **Tab. 2** dargestellt.

Nierenbeteiligung bei Systemischer Sklerose (Sklerodermie)

Bei systemischer Sklerose (SSc) müssen eine in der Regel prognostisch günstig verlaufende und relativ häufige chronische Nierenerkrankung von der seltener auftretenden aber mit rasch progredienter Niereninsuffizienz und erhöhter Mortalität einhergehenden renalen Krise und der bei SSc selten auftretenden Glomerulonephritis unterschieden werden [29, 30].

Renale Krise bei systemischer Sklerose

Histologie, klinisches Bild, Definition und Risikofaktoren

Die renale Krise ist eine typische wenn auch im Vergleich zu anderen Organmanifestationen wie interstitielle Lungenerkrankung und pulmonal-arterielle Hypertonie seltene Organmanifestation bei SSc. Die Häufigkeit wird mit 11 % bei diffuser cutaner SSc und mit 4 % bei limitierter cutaner SSc angegeben [31, 32].

Histologisch sind bei renaler Krise Intima- und Mediaproliferation mit Lumeneinengung, insbesondere der Arcularterien cha-

► **Tab. 2** Renale Läsionen bei primärem Sjögren-Syndrom

Histologie/Klinik	Therapie
interstitielle Nephritis (ca. 30%)	ggf. Glukokortikoide
meist mit distal-tubulärer Acidose	Symptomatisch: Elektrolyt-
Typ 1 (potenziell Hypokaliämie	substitution (distal-tubuläre
Osteomalazie), hinsichtlich	Azidose spricht in der Regel
renalener Funktion gute Prognose	nicht auf Immunsuppression an)
Immunkomplexglomerulonephritis (selten)	Immunsuppression
Assoziation mit	
▪ Vaskulitis,	
▪ Kryoglobulinämie	
▪ Komplementverbrauch	
▪ B-Zell-Lymphom	

rakteristisch. Außerdem werden fibrinoide Nekrosen und Thrombosen beobachtet. Der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems kommt bei der renalen Krise bei SSc eine entscheidende Bedeutung zu [33]. Im Gegensatz zur Lupusnephritis zeigt der Index der chronischen Destruktion (damage) keine Beziehung zur Prognose der renalen Funktion, was auf die Bedeutung vaskulärer Prozesse hinweist [34].

Das klinische Bild der renalen Krise ist im typischen Fall charakterisiert durch akzelerierte arterielle Hypertonie und progrediente Niereninsuffizienz. Jedoch werden auch Fälle mit Normotonie und dann in der Regel schlechter Prognose beschrieben [35]. Eine hypertensive Retinopathie und Encephalopathie können im Rahmen der renalen Krise auch bei relativ gering erhöhten Blutdruckwerten auftreten, was auf eine generalisierte endotheliale Dysfunktion hinweist. Die Urinuntersuchung zeigt in der Regel eine nicht im nephrotischen Bereich gelegene Proteinurie, eine Hämaturie sowie häufig Granulozyten-Zylinder. Mikroangiopathische hämolytische Anämie sowie Thrombopenie können ebenfalls auftreten.

Eine einheitliche Definition der renalen Krise existiert nicht. Klinische Definitionen für die renale Krise bei SSc wurden sowohl vom International Scleroderma Renal Crisis Survey (ISRCS) als auch im Rahmen eines Expertenkonsensus vorgeschlagen [31]. Hier werden die hypertensive und die normotensive renale Krise unterschieden. In beiden Definitionen der renalen Krise spiegeln sich die Domänen akzelerierte arterielle Hypertonie und akutes Nierenversagen in sehr ähnlicher Form wieder. In die vorgeschlagene Definition der hypertensiven als auch der normotensiven renalen Krise gehen neben Zeichen der Hämolyse und einer Thrombopenie < 100 000 Gpt/l im wesentlichen Befunde ein, welche die akute renale Schädigung reflektieren. Zu letzteren zählen ein Kreatininanstieg von > 50% oder auf 120% der oberen Normgrenze des lokalen Labors, Proteinurie (≥ 2 im dipstick) und Hämaturie (≥ 2 im dipstick oder > 10 Erythrocyten/HPF). In der Definition der hypertensiven renalen Krise werden zusätzlich ein systolischer oder bzw. diastolischer Blutdruck von > 140 bzw. > 90 mmHg oder ein Anstieg des systolischen oder des diastolischen Blutdrucks von mehr als 30 bzw. mehr

20 mmHg gefordert. Als weiteres Kriterium ist in der Definition der ISRCS die Encephalopathie sowohl bei der hypertensiven als auch bei der normotensiven renalen Krise aufgeführt, in der Experten-Konsensus-Definition für die normotensive renale Krise der typische Befund der Nierenbiopsie in Form einer Mikroangiopathie [31]. Typische Befundkonstellationen, welche basierend auf den vorgeschlagenen Definitionen für eine hypertensive oder normotensive renale Krise sprechen, sind in ► **Abb. 3** dargestellt. Eine frische thrombotische Mikroangiopathie bei einer renalen Krise bei SSc zeigt ► **Abb. 4**.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer renalen Krise sind diffuser Hautbefall im Rahmen der SSc, höheres Alter, männliches Geschlecht, Einnahme von Glukokortikoiden, Perikarderguss sowie der Nachweis von Antikörpern gegen RNA-Polymerase III und eines gesprenkelten ANA-Musters in der Immunfluoreszenz [31, 35–37]. Auch eine Assoziation der renalen Krise mit anti-Fibrillarlin- und anti-U3-RNP-Antikörpern wurde festgestellt [33, 34, 38]. Patienten mit Anticentromer-AK haben dagegen ein vermindertes Risiko, eine renale Krise zu entwickeln [33, 34]. Ferner wurde eine Assoziation der renalen Krise mit einem Endothelin B Receptor Polymorphismus beschrieben, was einen Zusammenhang des Endothelin-Signaling mit der Pathogenese der renalen Krise vermuten lässt [39]. Wesentliche Risikofaktoren der renalen Krise sind in ► **Abb. 5** dargestellt.

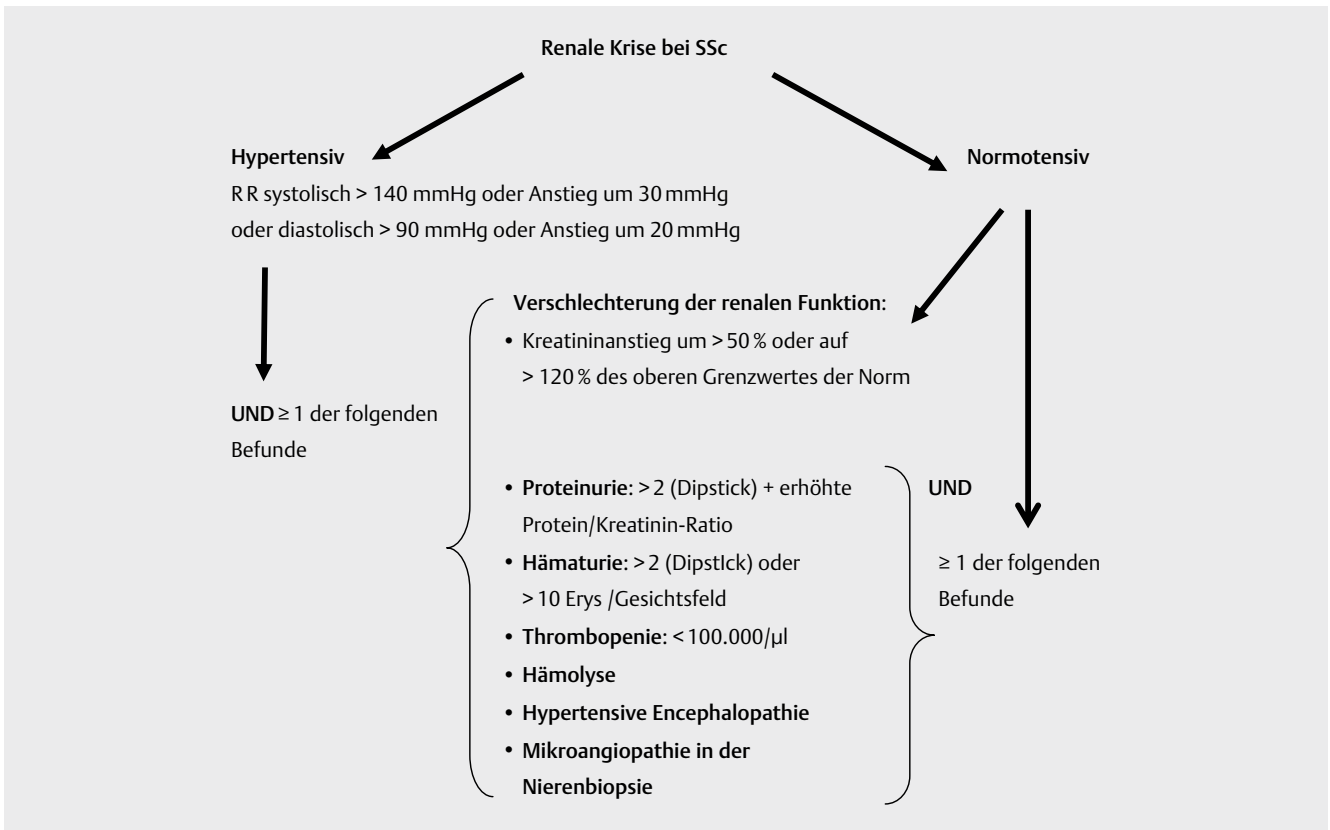
Die Einnahme verschiedener Medikamente zeigt eine gewisse Assoziation mit dem Auftreten oder dem Outcome einer renalen Krise. Obwohl ACE-Hemmer (ACE-I) die Grundlage der Therapie der renalen Krise bilden, sind ACE-I nicht hilfreich in der Prophylaxe der renalen Krise. Im Gegenteil war nach Ergebnissen der European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR)-Datenbank der Einsatz von ACE-I bei SSc-Patienten mit einem höheren Risiko für eine renale Krise assoziiert (HR 2,07) [31]. Ferner konnte eine etwa doppelt erhöhte Mortalität im Rahmen der renalen Krise bei mit ACE-I vorbehandelten SSc-Patienten beobachtet werden [31]. Dieses Phänomen ist schwierig zu interpretieren. Einerseits könnte die Anwendung von ACE-I den Beginn des Blutdruckanstiegs und somit die Erkennung der renalen Krise verzögern oder verschleiern. Andererseits könnte eine Hypertonie, welche den Einsatz von ACE-I nach sich zieht, bereits Ausdruck einer beginnenden renalen Krise sein.

Auch eine Glukokortikoidtherapie, insbesondere mit höheren Dosen von > 15 mg Prednisolonäquivalent pro Tag, gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer renalen Krise [40, 41]. Obwohl letztlich nicht sicher zwischen dem Effekt der Glukokortikoide und der Dynamik der Grunderkrankung hinsichtlich der Entwicklung einer renalen Krise zu unterscheiden ist, wird von Glukokortikoiddosen von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent bei SSc abgeraten bzw. bei hohem Glukokortikoidbedarf und entsprechender klinischer Indikation der Einsatz alternativer Immunsuppressiva empfohlen [34, 42].

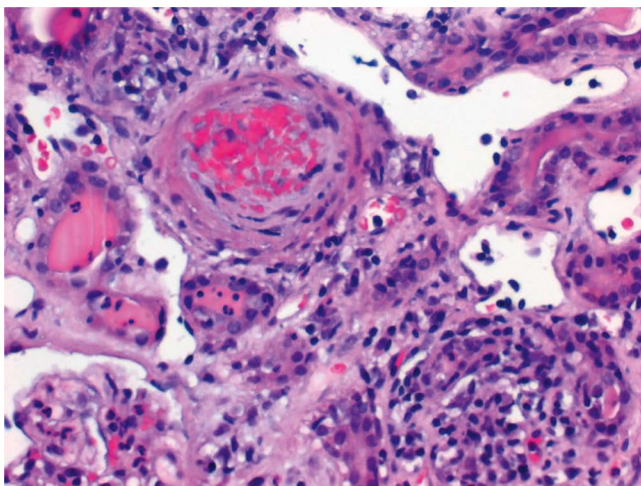
Eine Therapie mit Cyclosporin wird ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung einer renalen Krise bei SSc-Patienten beschrieben [23, 31].

Therapie und Prognose der renalen Krise bei systemischer Sklerose

Eine regelmäßige und engmaschige Selbstblutdruckmessung und Schulung des SSc-Patienten ist eine wichtige Maßnahme, um eine renale Krise rechtzeitig zu erkennen.



► **Abb. 3** Charakteristische Befundkonstellationen der renalen Krise bei SSC



► **Abb. 4** Frische thrombotische Mikroangiopathie in einer präglomerulären Arterie bei systemischer Sklerose (renale Krise). PAS, x 400.

Das Ziel in der Behandlung der hypertensiven renalen Krise besteht darin, den Blutdruck um 10 % pro Tag unter Vermeidung längerer Perioden einer Hypotension in den Normbereich zu senken, auch um Komplikationen wie hypertensive Enzephalopathie und kardiale Dekompensation zu vermeiden [31]. ACE-I sind hier das Mittel der ersten Wahl. Neben der Hemmung des bei der renalen Krise aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bedingen

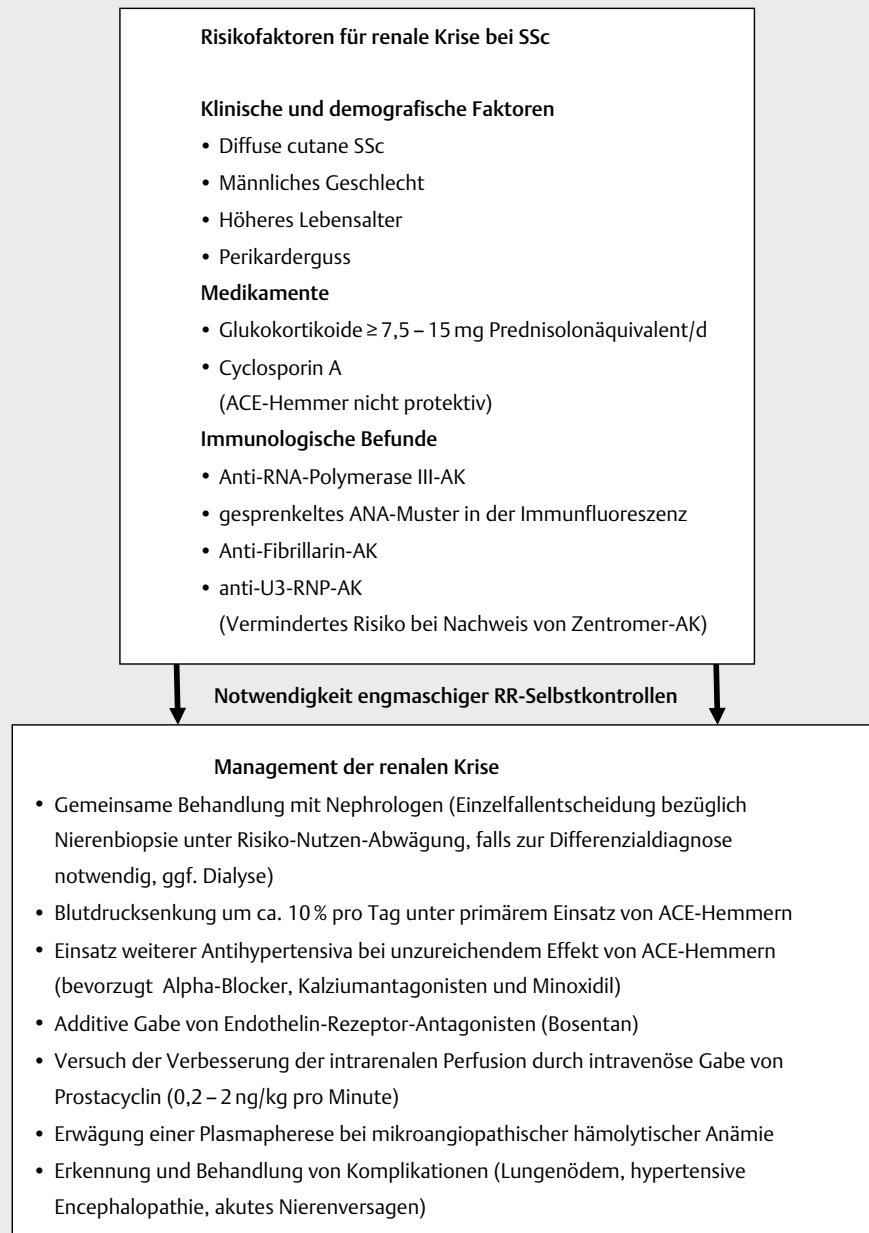
ACE-I eine Hemmung der Bradykinin-Degradation, was eine Vasodilatation nach sich zieht. Obwohl es keine kontrollierten Studien gibt, sind Effekte von ACE-I auf das Outcome der renalen Krise gut belegt. Das 1-Jahresüberleben bei bzw. nach renaler Krise wird mit 15 % ohne Einsatz von ACE-I, jedoch mit 76 % bei Einsatz von ACE-I angegeben [43]. Die Mortalität betrug vor der Verfügbarkeit von ACE-I bis zu 90 % im ersten Monat und konnte auf 30 % in 3 Jahren durch den Einsatz von ACE-I gesenkt werden [34].

Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker können die renale Krise nicht kontrollieren, und auch von einer Kombination mit ACE-I bei renaler Krise wird abgeraten.

Dagegen hat sich in einer kleinen Fallserie die additive Gabe des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan zur ACE-I-Therapie bei renaler Krise als sicher und nützlich erwiesen [44]. Es konnte gezeigt werden, dass Endothelin-1 als potentes vasokonstriktorisches Peptid in den Glomeruli, dem Interstitium sowie in vaskulären Läsionen bei renaler Krise überexprimiert ist [45]. Weitere Studien sind hier sinnvoll.

Die intravenöse Gabe von Prostacyclin (0,2–2 ng/kg pro Minute) kann die renale Perfusion verbessern und wird ebenfalls empfohlen. Bei unzureichender Blutdrucksenkung unter ausdosiertem ACE-Hemmer kommen zusätzlich Alpha-Blocker, Kalziumantagonisten und Minoxidil zum Einsatz [23].

Bei ausgeprägter mikroangiopathischer hämolytischer Anämie oder Intoleranz hoher ACE-I-Dosen kann versuchsweise eine Plasmapherese eingesetzt werden [46]. In einer Beobachtung bei 20 Patienten mit renaler Krise entwickelten innerhalb eines Jahres 55 %



► **Abb. 5** Risikofaktoren und Management der renalen Krise bei SSc.

eine terminale Niereninsuffizienz, die 1- und 5- Jahresüberlebensraten lagen bei 70 bzw. 50 %. In der Subgruppe mit Plasmapherese lagen die 1- und 5- Jahresüberlebensraten bei 90 bzw. 70 %, die Rate an terminaler Niereninsuffizienz bei 20 % [46].

Mit unterschiedlichen Ergebnissen wurde auch der C5-Inhibitor Ecolizumab bei renaler Krise eingesetzt [31].

Wichtige Aspekte des Managements der renalen Krise zeigt

► **Abb. 5.**

Nach Beginn des Einsatzes von ACE-I hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate bei renaler Krise von 10 auf 65 % verbessert [31, 40, 47]. Trotzdem ist das Auftreten einer renalen Krise nach Daten aus der EUSTAR-Datenbank ein unabhängiger Prädiktor für die 3-Jahresmortalität bei SSc [48]. Höheres Alter, männliches Geschlecht, un-

genügend kontrollierter Blutdruck, Herzinsuffizienz, erhöhte Kreatininwerte zu Beginn sowie Therapie mit Glukokortikoiden, Vortherapie mit ACE-I und Notwendigkeit der Dialyse sind ungünstige Prognosefaktoren [31].

Steen et al. verglichen im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie 145 Patienten mit renaler Krise unter ACE-I-Therapie mit 662 SSc-Patienten ohne renale Krise [47]. 61 % der Patienten mit renaler Krise hatten dabei ein positives Outcome. 55 Patienten benötigten keine Dialyse, 34 nur eine temporäre Dialyse. Das Überleben in der Gruppe mit gutem renalem Outcome war vergleichbar mit dem von SSc-Patienten ohne renale Krise. Andererseits mussten auch 39 % permanent dialysiert werden oder verstarben, was die ernste Prognose der Erkrankung signalisiert. Zwei neuere retro-

spektive Studien bei 91 bzw. 110 SSc-Patienten [31, 34] zeigten bessere Überlebensraten (71–88 % nach 1 Jahr, 59–60 % nach 5 Jahren und 42–47 % nach 10 Jahren).

Ein Progress zur terminalen Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit einer Dialyse wird in 40–50 % der Patienten mit renaler Krise beobachtet. Häufig ist nur eine passagere Dialyse notwendig. Von einer internationalen Kohorte von 75 Patienten war eine Dialyse über 1 Jahr nur in 75 % notwendig. In 2 weiteren Observationsstudien mit mehr als 100 Patienten kam es bei 40–50 % zu einer Erholung der Nierenfunktion nach im Mittel 8 bzw. 11 Monaten [34, 47]. Eine Nierentransplantation ist möglich, sollte aber aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung/Erholung der Nierenfunktion nicht zu früh, in der Regel nicht vor 2 Jahren Dialysepflichtigkeit erwogen werden. Bei terminaler Niereninsuffizienz verbessert eine Nierentransplantation gegenüber fortgesetzter Dialyse das Überleben. In einer retrospektiven Analyse von 34 nierentransplantierten Patienten betrug das Überleben 100 %, 90,3 bzw. 82,5 % nach 1, 3 bzw. 5 Jahren [49].

Das Rezidiv einer renalen Krise ist selten.

Chronische Nierenerkrankung bei systemischer Sklerose

Direkte und indirekte Hinweise (Proteinurie, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie) auf eine renale Affektion finden sich in über 50 % der SSc-Patienten [30]. Diese in der Regel asymptomatische, langsam progressive renale Manifestation ist häufig weniger klinisch relevant. Im Rahmen einer systematischen Untersuchung von 554 Patienten mit diffuser SSc ohne renale Krise wurde bei 36 % eine Nierenfunktionseinschränkung und/oder eine Proteinurie festgestellt. Im Zeitraum von 10 Jahren wurde keiner dieser Patienten terminal niereninsuffizient [50]. Diese Patienten mit offenbar multifaktorieller renaler Affektion sind in der Histologie der Nierenbiopsie häufig gekennzeichnet durch sklerosierte Glomeruli, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose und haben hinsichtlich der renalen Funktion eine gute Prognose.

Glomerulonephritis bei systemischer Sklerose

Entzündliche Nierenerkrankungen wie Glomerulonephritis und Vasculitis sind bei Patienten mit SSc selten und nicht typisch. Einzelfälle einer Glomerulonephritis als auch einer renalen Vasculitis mit Nachweis von PR3- oder MPO-ANCA wurden bei SSc beschrieben [29]. Bei Nachweis einer Glomerulonephritis bei Patienten mit SSc ist ein Overlap-Syndrom mit anderen Kollagenosen, insbesondere dem systemischen Lupus erythematosus zu bedenken. Im Gegensatz zur renalen Krise, welche mit diffuser cutaner SSc assoziiert ist, findet sich eine ANCA-assoziierte Glomerulonephritis eher bei Patienten mit limitierter cutaner SSc. Wichtig ist es, bei Verschlechterung der renalen Funktion und mit einer Glomerulonephritis zu vereinbarenden Urinbefunden, eine erweiterte Autoantikörperdiagnostik sowie eine Nierenbiopsie durchzuführen. SSc-Patienten mit Glomerulonephritis müssen umgehend einer immunsuppressiven Therapie zugeführt werden.

Interessenkonflikt

Peter Oelzner hat Kongressunterstützung durch Actelion bekommen.

Literatur

- [1] Turrent-Carilles A, Herrera-Felix JP, Amigo MC. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol* 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01008
- [2] Gigante A, Gasperini ML, Cinaci R et al. Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrol* 2009; 30: 405–412
- [3] Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2569–2579
- [4] Tektonidou MG. Identification and treatment of APS renal involvement. *Lupus* 2014; 23: 1276–1278
- [5] Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1211–1217
- [6] Miranda JM, Jara LJ, Calleja C et al. Clinical significance of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Rheumatol Clin* 2009; 5: 209–213
- [7] Silvarino R, Sant F, Espinosa G et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 721–729
- [8] Nochy DF, Daugas E, Droz D et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507–518
- [9] Fakhouri F, Noel LH, Zuber J et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1205–1211
- [10] Quereda C, Otero GG, Pardo A et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in nephropathies not due to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 555–561
- [11] Moroni G, Ventura D, Riva P et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 28–36
- [12] Bhandari S, Harnden P, Brownjohn AM et al. Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis. *QJM* 1998; 91: 401–409
- [13] Barrera-Vargas A, Rosado-Canto R, Merayo-Chalico L et al. Renal thrombotic microangiopathy in proliferative lupus nephritis: risk factors and clinical outcomes: a case-control study. *J Clin Rheumatol* 2016; 22: 235–240
- [14] Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B et al. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 135–142
- [15] Witte T. Sjögren-Syndrom. *Z Rheumatol* 2019; 78: 511–517
- [16] Pontarini E, Lucchesi D, Bombardieri M. Current views on the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 215–221
- [17] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Seror R et al. Corrigendum: characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* 2015; 54: 2230–2238
- [18] Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG et al. Clinical significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine* 2000; 79: 241–249
- [19] Bossini N, Savoldi S, Franceschini F et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2328–2336
- [20] Luo J, Huo YW, Wang JW et al. High risk indicators of renal involvement in primary Sjögren's syndrome. A clinical study of 1002 cases. *J Immunol Res*. 2019. doi:10.1155/2019

- [21] Anquetil C, Hachulla E, Machuron F et al. Is early-onset primary Sjögren's syndrome a worse prognosis form of the disease? *Rheumatology* 2019; 58: 1163–1167
- [22] Luo J, Xu S, Lv Y et al. Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 182–190
- [23] Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Med*. 2013. doi: 10.1186/1741-7015-11-95
- [24] Kaufman I, Schwartz D, Caspi D et al. Sjögren's syndrome – not just sicca: renal involvement in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 213–218
- [25] Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S et al. Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Eur J Physiol* 2009; 458: 137–156
- [26] Petrovaara M, Kopela M, Kouri T et al. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999; 38: 1113
- [27] Diar Rodriguez C, Contalez Rivero C, Trinidad San Jose JC et al. Osteal complication as first manifestation in a patient with primary Sjögren's syndrome and with associated distal tubular acidosis (type 1) and chronic renal insufficiency. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 160–163
- [28] Goules A, Geetha D, Arend LJ et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: natural history and treatment outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl.118): 123–132
- [29] Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 669–676
- [30] Galluccio F, Müller-Ladner U, Furst DE et al. Points to consider in renal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2017; 56: v49–v52
- [31] Nagaraja V. Management of scleroderma renal crisis. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 223–230
- [32] Nithyanova SI, Schreiber BE, Ong VH et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1625–1635
- [33] Denton CP, Lapadula G, Mouthon L et al. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology* 2009; 48: 32–35
- [34] Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007; 100: 485–494
- [35] Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 692–696
- [36] Guillevin L, Berezne A, Seror R et al. Scleroderma renal-crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012; 51: 460–467
- [37] Gordon SM, Stitt RS, Ne R et al. Risk factors for future scleroderma renal crisis at systemic sclerosis diagnosis. *J Rheumatol* 2019; 46: 85–92
- [38] Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP et al. Antifibrillar antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001; 40: 1157–1162
- [39] Fonseca C, Renzoni E, Sestini P et al. Endothelin axis polymorphisms in patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3034–3042
- [40] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940–944
- [41] 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
- [42] 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
- [43] Steen VED, Costantino JP, Shapiro AP et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352–357
- [44] Penn H, Quillinan N, Kahn K et al. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility. *QJM* 2013; 106: 893–848
- [45] Mouthon L, Mehrenberger M, Texeira L et al. Endothelin-1 expression in scleroderma renal crisis. *Hum Pathol* 2011; 42: 95–102
- [46] Cozzi F, Marson P, Cardarelli S et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4398–4403
- [47] Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal-crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 600–603
- [48] Elhai M, Meune CV, Boubaya M et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1897–1905
- [49] 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
- [50] Steen VD, Syzd A, Johnson JP et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32: 649–655