

Crise rénale sclérodermique

Alexis Régent
Alexis.regent@aphp.fr

Pôle de Médecine Interne, Centre de référence pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



Introduction

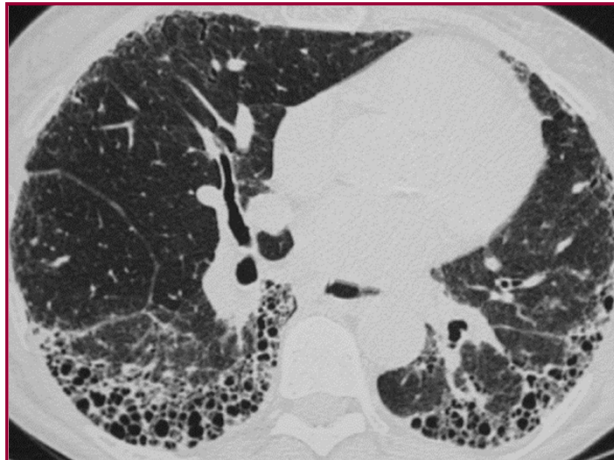
➤ Hyperactivité vasculaire

Raynaud
Crise rénale
HTAP



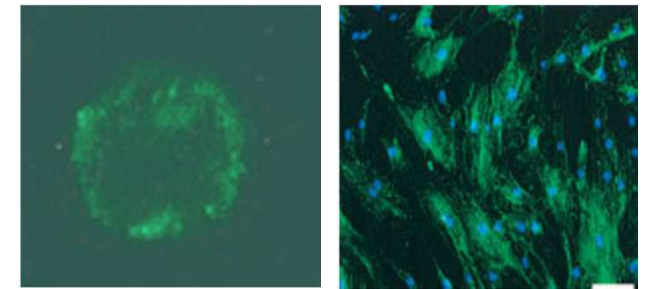
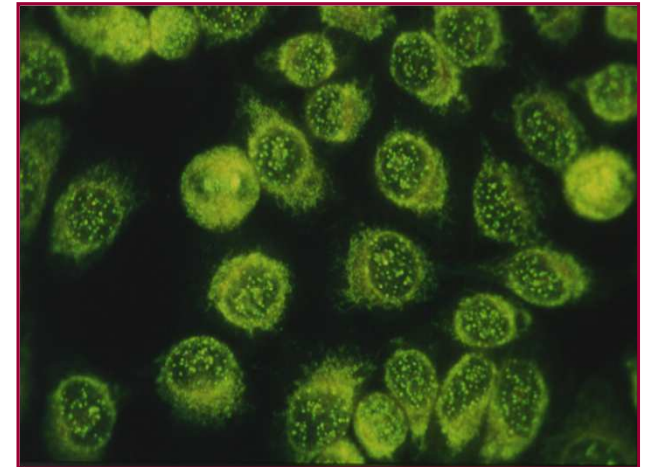
➤ Fibrose

Peau
Poumon
Cœur
Muscle
Tube digestif



➤ Autoimmunity

Autoanticorps
Anti-Scl70
Anti-centromere
Anti-ARNPolIII
Ac anti-fibroblastes



Définition

- Crise rénale sclérodermique =
 - insuffisance rénale rapidement progressive, parfois oligoanurique
 - et/ou hypertension artérielle sévère d'emblée ou d'aggravation progressive
 - sans autre explication que la sclérodermie systémique

Définition

HTA avec PAS $\geq$ 140mmHg ou , ou PAD $\geq$ 90 mmHg,
Augmentation de PAS $\geq$ 30 mmHg, ou de PAD $\geq$ 20 mmHg,

Augmentation de la créatinine de 50% ou à plus de 120% de la norme

Protéinurie $\geq$ 2 + confirmée

Hématurie $\geq$ 2 + confirmée ou $\geq$ 10 GR/champs

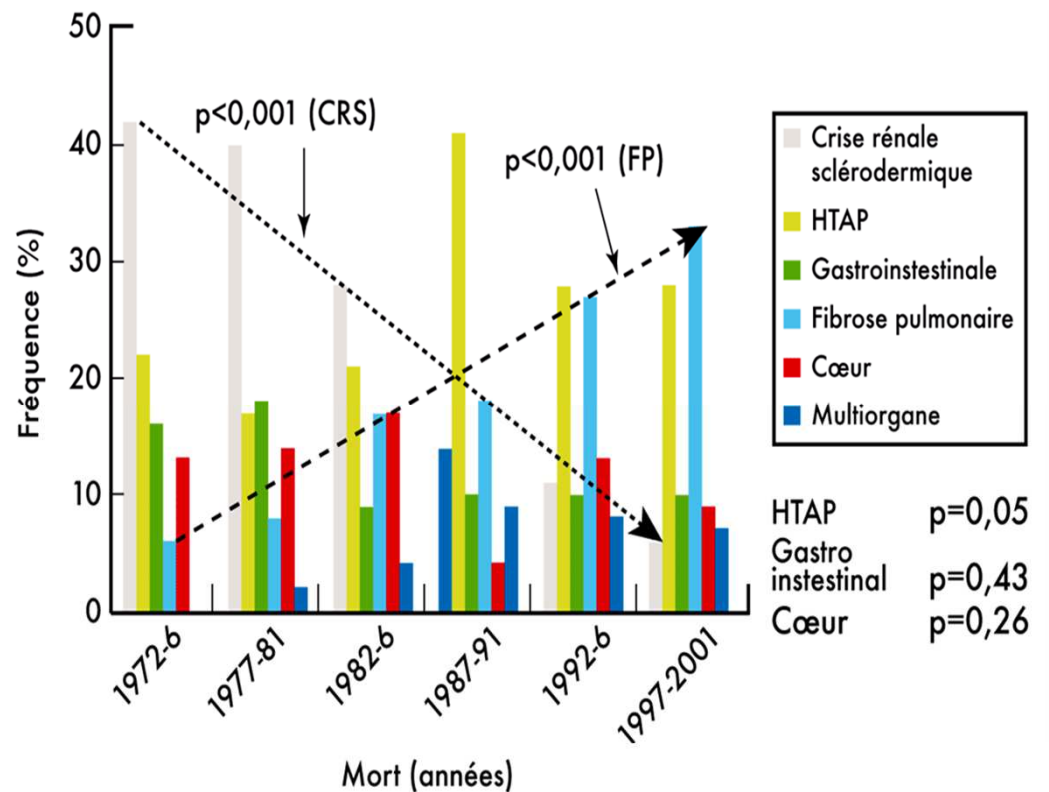
Thrombopénie $\leq$ 100000

Hémolyse avec schizocytes

Signes d'encéphalopathie

Crise rénale sclérodermique

- La CRS survient chez 2 à 5 % des patients sclérodermiques
 - 10 - 20 % au cours des formes cutanées diffuses
 - ~1 % au cours des formes cutanées limitées
- Deux périodes:
 - avant les IEC:
 - <10 % de survie à 1 an
 - après les IEC:
 - 65 % de survie à 5 ans
 - ~20 % de mortalité la première année



Prévalence

A Meta-Analysis to Determine If the Prevalence of Scleroderma Renal Crisis Decreasing with Time

Matthew Turk and Janet E. Pope

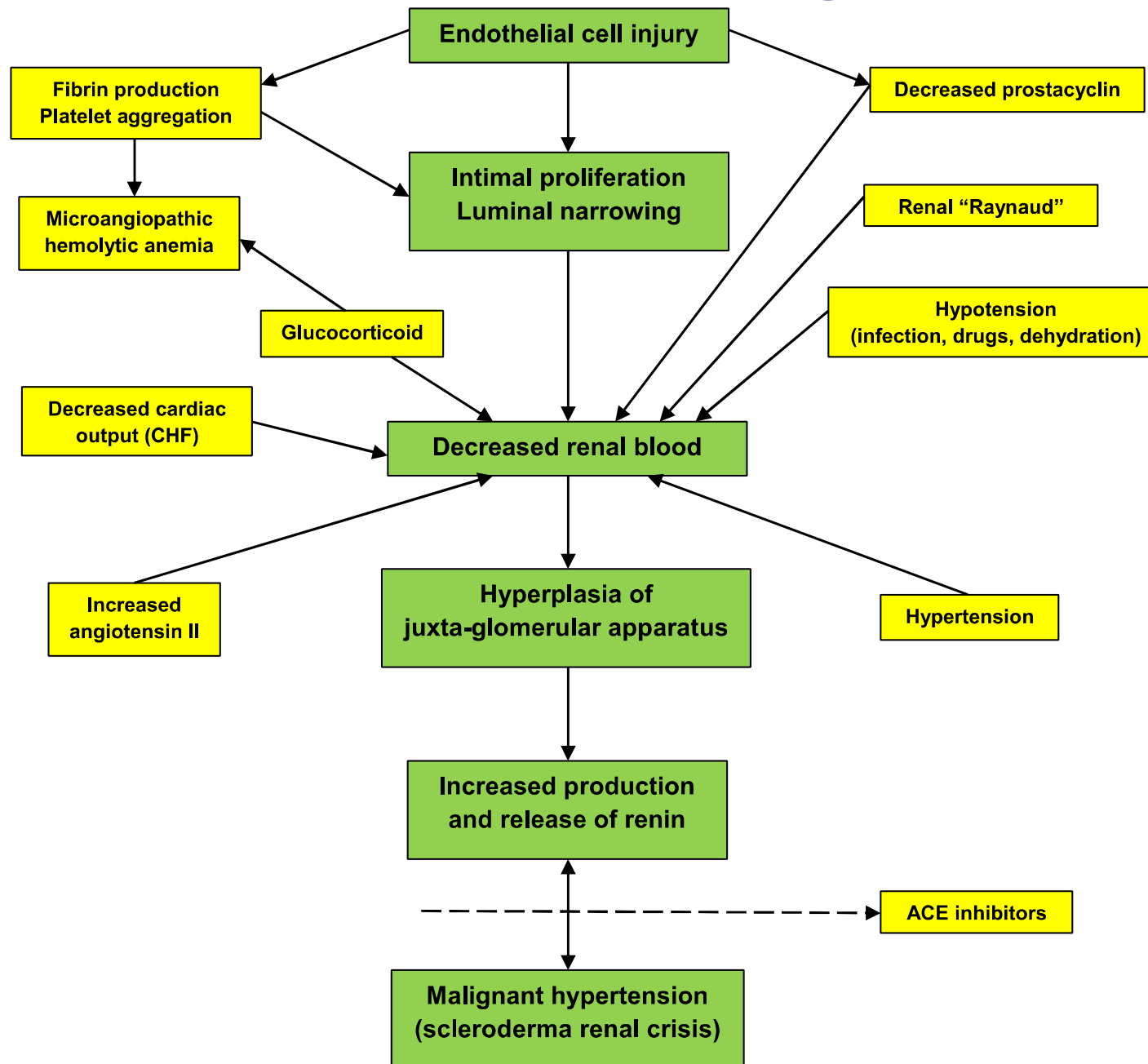
Methods: review of published articles up to May 2015. Cohorts of at least 50 patients.

Results: Of the 5306 citations identified, only 11 qualified. Cohort size varied from 68 to 3656 patients with SSc totaling 11,139 patients (4,536 [40.7%] with dcSSc).

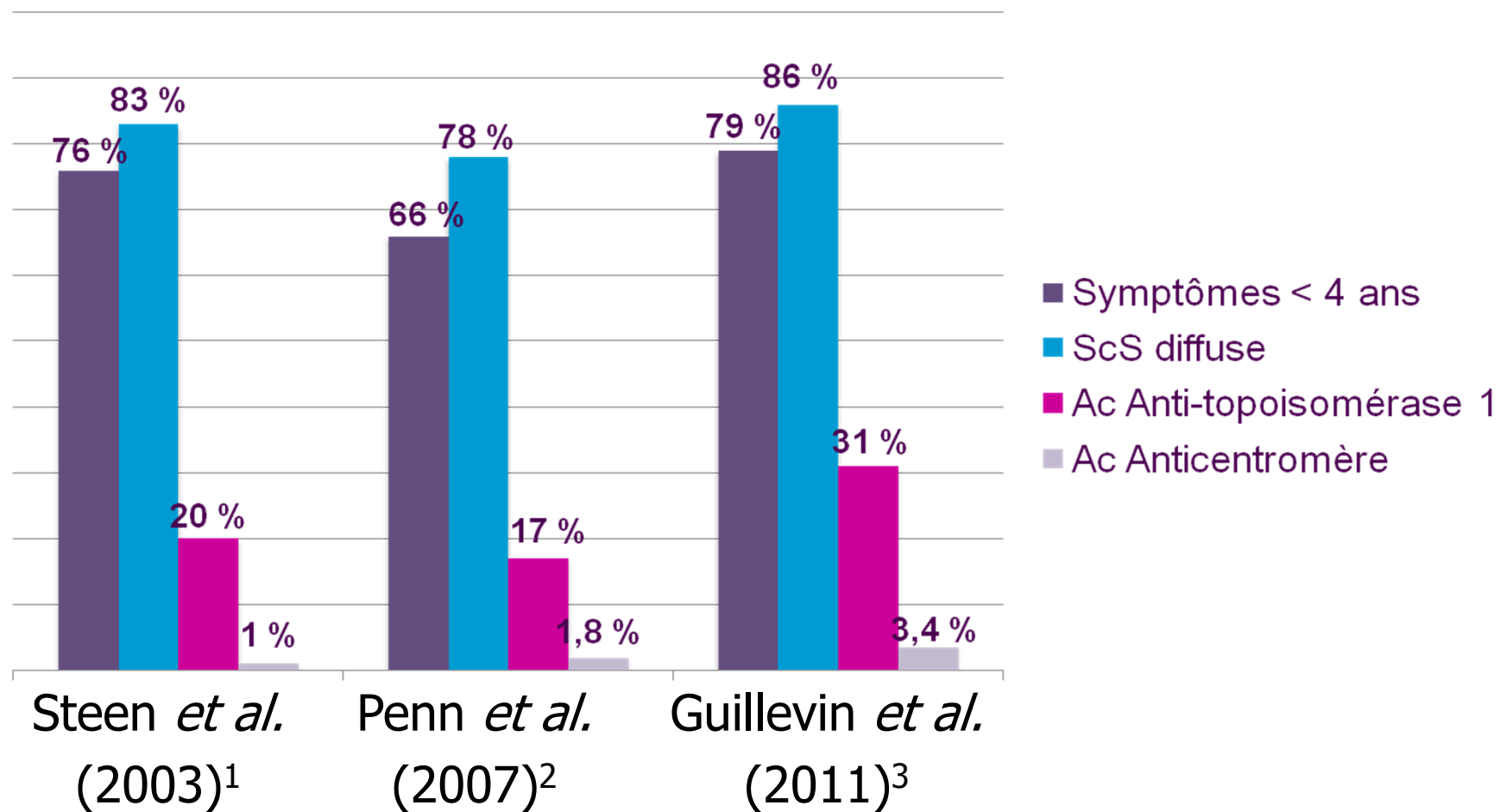
Dividing data by year of publication, before and including 1990, SRC occurred in 13.5% of dcSSc, from 2002 to 2007, SRC was in 7.9% and in 2010 and 2011, **SRC was infrequent at 2.4%**. In lcSSc the range was from 0 to 4% with no obvious decreasing over time.

Conclusion: SRC remains very uncommon in lcSSc and the rate in this group may be stable over time. **The frequency of SRC has dropped dramatically in the dcSSc subset.** The reasons for this are not known, especially as there is longer survival in SSc. Prophylactic use of ACE inhibitors does not seem to decrease the risk of SRC (observed in other studies) so it may be the changing etiology of SSc over time.

Physiopathologie



Sclérodermie à risque



¹ Steen VD *et al.* *Rheum Dis Clin North Am* 2003

² Penn H *et al.* *QJM* 2007

³ Guillevin L *et al.* *Rheumatology* 2012

Facteurs de risque

Progression rapide de l'atteinte cutanée

Durée de la maladie inférieure à 4 ans

Evènement cardiaque récent: péricardite ou insuffisance cardiaque gauche

Anémie de début récent

Anticorps anti-RNA polymerase III

Traitement avec > 15 mg/d prednisone au cours des 3 derniers mois

Exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans les 3 mois*

* A confirmer

Facteurs de risque

Dans des études cas-contrôles, l'exposition plus fréquente à une corticothérapie ≥ 15 mg/jour dans les 6 mois précédents la CRS. Odds ratio 4.37

Dans une étude portant sur 50 patients, 30 (60%) avaient une exposition préalable à des corticoïdes

Le risque relatif des CS était de 24.1 et 17.4 dans les 3 et 1 mois précédents

Les CS pourraient jouer un rôle mais leur rôle causal n'est pas démontré

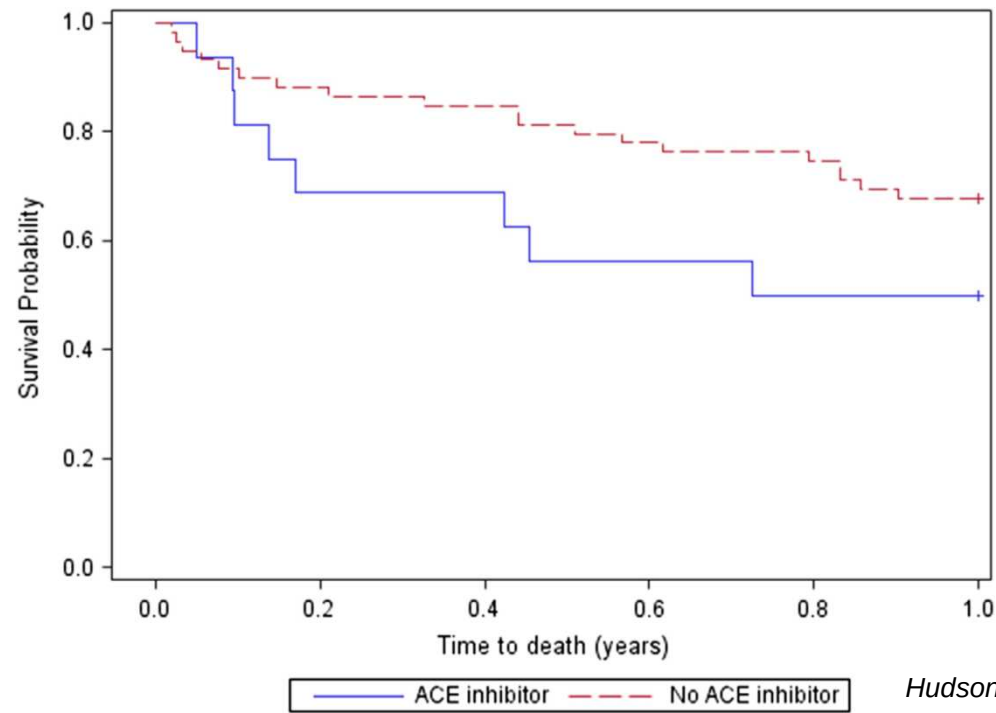
Intérêt d'éviter une corticothérapie ≥ 15 mg/jour

Risque associé aux IEC

Etude prospective en ligne portant sur 87 patients

36% de décès dans la première année et 25 % dialysés

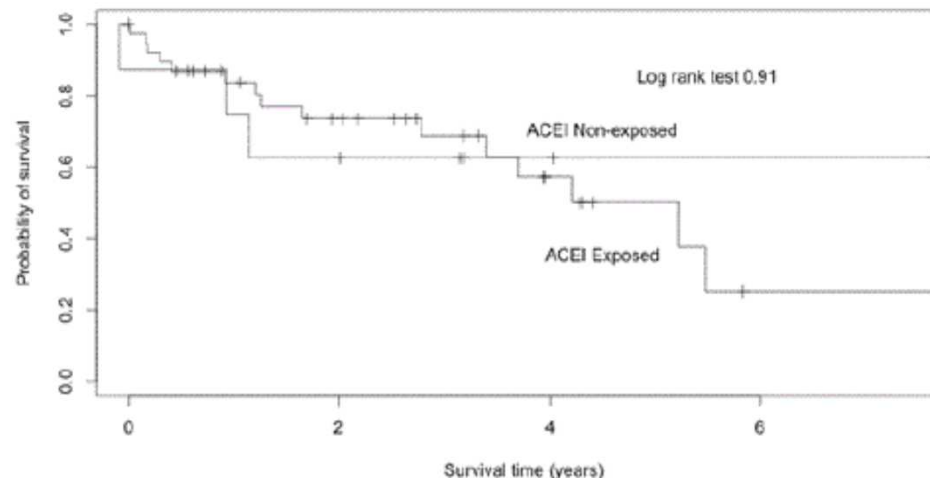
L'exposition préalable à des IEC est identifiée comme un risque accru de décès avec un RR de ratio 2.42, 95%CI 1.02,5.75, $p < 0.05$ dans l'analyse primaire et 2.17, 95% CI 0.88,5.33, $p = 0.09$ en post-hoc prenant en compte l'HTA



Exposure to ACE Inhibitors Prior to Onset of Scleroderma Renal Crisis Is Not Associated with Increased Risk of Mortality in a Large Retrospective Cohort Study

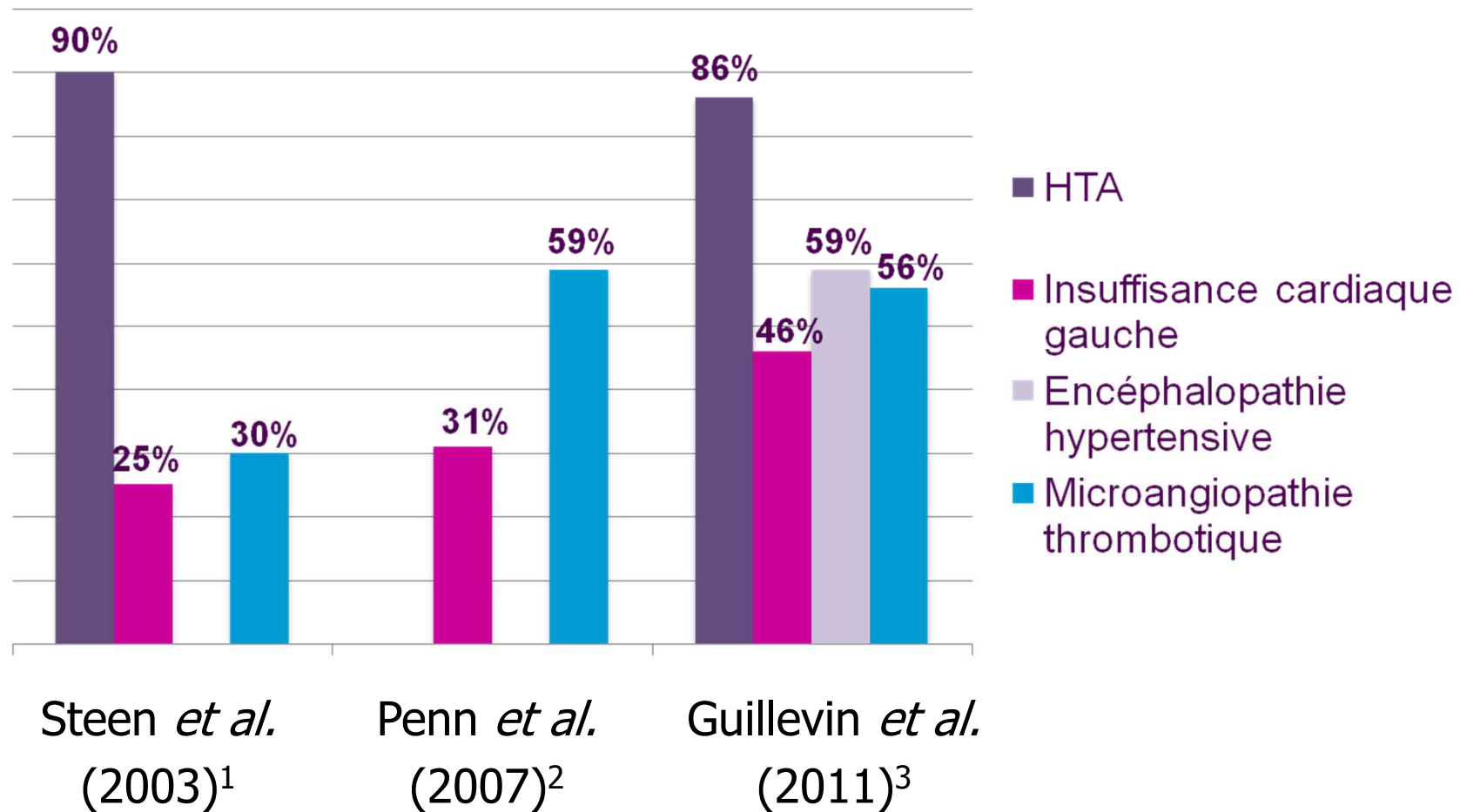
Sindhu R. Johnson et al.

- **Methods:** international multicenter retrospective cohort study of incident SSc patients with SRC. The exposure was treatment with ACEI prior to SRC. The primary outcome was time to death. Cox proportional hazards models....
- **Results:** More than 3000 SSc patients were screened to identify 48 incident SSc patients with SRC, with a mean age of 59.4 years. Forty-one (85.4%) were female, 41 (85.4%) had diffuse SSc and 19/27 (70.3%) had RNA polymerase III antibodies.



Conclusion: Exposure to ACE inhibitors prior to onset of scleroderma renal crisis was not associated with increased mortality.

Principales manifestations cliniques et biologiques



¹ Steen VD *et al.* *Rheum Dis Clin North Am* 2003

² Penn H *et al.* *QJM* 2007

³ Guillevin L *et al.* *Rheumatology* 2012

Principales manifestations cliniques et biologiques

Parameter	Results
Hypertension (blood pressure > 140 mmHg systolic and/or 90 mmHg diastolic), n (%)	44 (88%)
Blood pressure mmHg (mean (SD))	
Systolic	189.1 (39.9)
Diastolic	111.4 (23.6)
Cardiovascular signs	
Left ventricular failure, n (%)	23 (46)
Pericarditis, n (%)	3 (6)
Arrhythmia, n (%)	9 (18)
Neurological signs, n (%)	27 (54)
Hypertensive encephalopathy, n (%)	17 (34)
Seizure, n (%)	5 (10)
Intracerebral haemorrhage, n (%)	5 (10)
Oligoanuria, n (%) (n = 47)	21 (44)*

Principales manifestations cliniques et biologiques

Parameter	Results
Laboratory tests	
Mean white blood cell count/mm ³ (mean (SD))	10 561 (5813)
Mean haemoglobin level, g/dl (mean (SD))	9.4 (2.3)
Mean platelet count/mm ³ (mean (SD))	149.04 (95.55)
Thrombotic microangiopathy, n (%)	23 (46)
Mean serum creatinine level, µmol/l (mean (SD))	468 (293) (median: 392)
Mean creatinine clearance, ml/min (mean (SD))	18.3 (15.3) (median: 14.3)
Haematuria, n (%) (n = 31)*	13 (42)
Granular casts, n (%) (n = 30)*	4 (13)
Proteinuria, n (%) (n = 38)*	20 (53)

Principales manifestations cliniques et biologiques

Table 1 Main clinical and biological manifestations of scleroderma renal crisis

	Steen et al. [2]	Walker et al. [6]	DeMarco et al. [5]	Penn et al. [8]	Teixeira et al. [7]
Number of patients	195	16	18	110	50
Age	50	54	45	51	53
Sex, % males	25	31	17	21	26
Symptoms <4 years, %	76	69	100	66 (<1an)	86
Diffuse SSc, %	83	100	100	78	86
Anti-topoisomerase 1 Abs, %	20	6	ND	17.2	32
Anticentromère Abs, %	1	ND	ND	1.8	0
Hypertension, %	90	94	ND	ND	88
Systolic/diastolic BP, mmHg	184/108	203/113	130/76	193/114	189/111
Pericarditis, %	53	ND	ND	ND	6
Left ventricular insufficiency, %	25	56	39	31	46
Arrhythmia, %	ND	ND	ND	ND	18
Seizures, %	8	12	ND	ND	10
Hypertensive encephalopathy, %	ND	ND	ND	ND	34
Intra-cerebral hemorrhage, %	ND	ND	ND	ND	10
Thrombotic microangiopathy, %	30	81	ND	59	46
Platelet count<150,000/mm ³ , %	39	ND	ND	50	ND
Hematuria, %	38	ND	ND	ND	42 ^a
Proteinuria, %	63 (>0.25 g/j)	ND	ND	ND	53 (>0.5 g/j)

Anticorps anti-ARN-polymerase III

- Associés aux formes cutanées diffuses et à la survenue d'une crise rénale¹
- Prévalence variable (8.7% dans notre série²)
- Détectés chez environ 1/3 des malades présentant une crise rénale¹, 38% dans notre série²
- En analyse multivariée², association entre présence d'anticorps anti-ARN-polymerase III et:
 - ScS cutanée diffuse
 - insuffisance rénale
 - absence de fibrose pulmonaire

¹ Steen VD. *Semin Arthritis Rheum* 2005

² Emilie S et al. *Scand J Rheumatol* 2011

Increased Frequency of Malignancies Synchronous to the Onset of Systemic Sclerosis in Anti-RNA Polymerase III Antibodies Positive Patients: A Eustar Multicentre Study

Maria Grazia Lazzaroni et al.

Results:

Anti-RNAP status was available in 4,986 of 11,399 patients from EUSTAR database: 223 were anti-RNAP+. After exclusion of 47 patients with multiple autoantibody positivity, 176 anti-RNAP+ patients were compared with 4,763 anti-RNAP-negative patients: multivariate analysis confirmed the association of anti-RNAP with scleroderma renal crisis (SRC) and diffuse cutaneous involvement.

Characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	anti-RNAP+ (n=4763)	anti-RNAP- (n=176)	p Value	N available data (%)	OR, 95% CI	p Value*
Age at disease onset (years, mean, SD), (n=available)	46.5 (14.2) (n=3946)	46.4 (13.1) (n=140)	0.981	4086 (82.7)		0.461
Disease duration (months, mean, SD), (n=available)	138.6 (102.6) (n=3943)	131.0 (125.0) (n=140)	0.391	4083 (82.7)		0.843
Male sex (%)	684/4763 (14.4)	45/176 (25.6)	<0.0001	4939 (100.0)		0.306
Caucasian ethnicity (%)	3425/3605 (95.0)	134/176 (76.1)	0.220	3781 (76.6)		
Arterial hypertension (%)	1040/4600 (22.6)	50/168 (29.8)	0.030	4768 (96.5)		0.508
Scleroderma renal crisis (%)	59/4608 (1.3)	21/169 (12.4)	<0.0001	4777 (96.7)	7.06 (3.77 to 12.2)	<0.0001
Diffuse cutaneous SSc (%)	1289/4573 (28.2)	98/169 (58.0)	<0.0001	4742 (96.0)	2.35 (1.58 to 3.49)	<0.0001
Joint contractures (%)	1346/4489 (30.0)	74/160 (46.3)	<0.0001	4659 (94.3)		0.104

Table 1: Results of the univariate and multivariate analysis (adjusted on sex, age at disease onset and disease duration) comparing RNAPIII-patients and RNAPIII- patients at the last visit (n=4939 patients).

*p Value after Bonferroni correction <0.007.

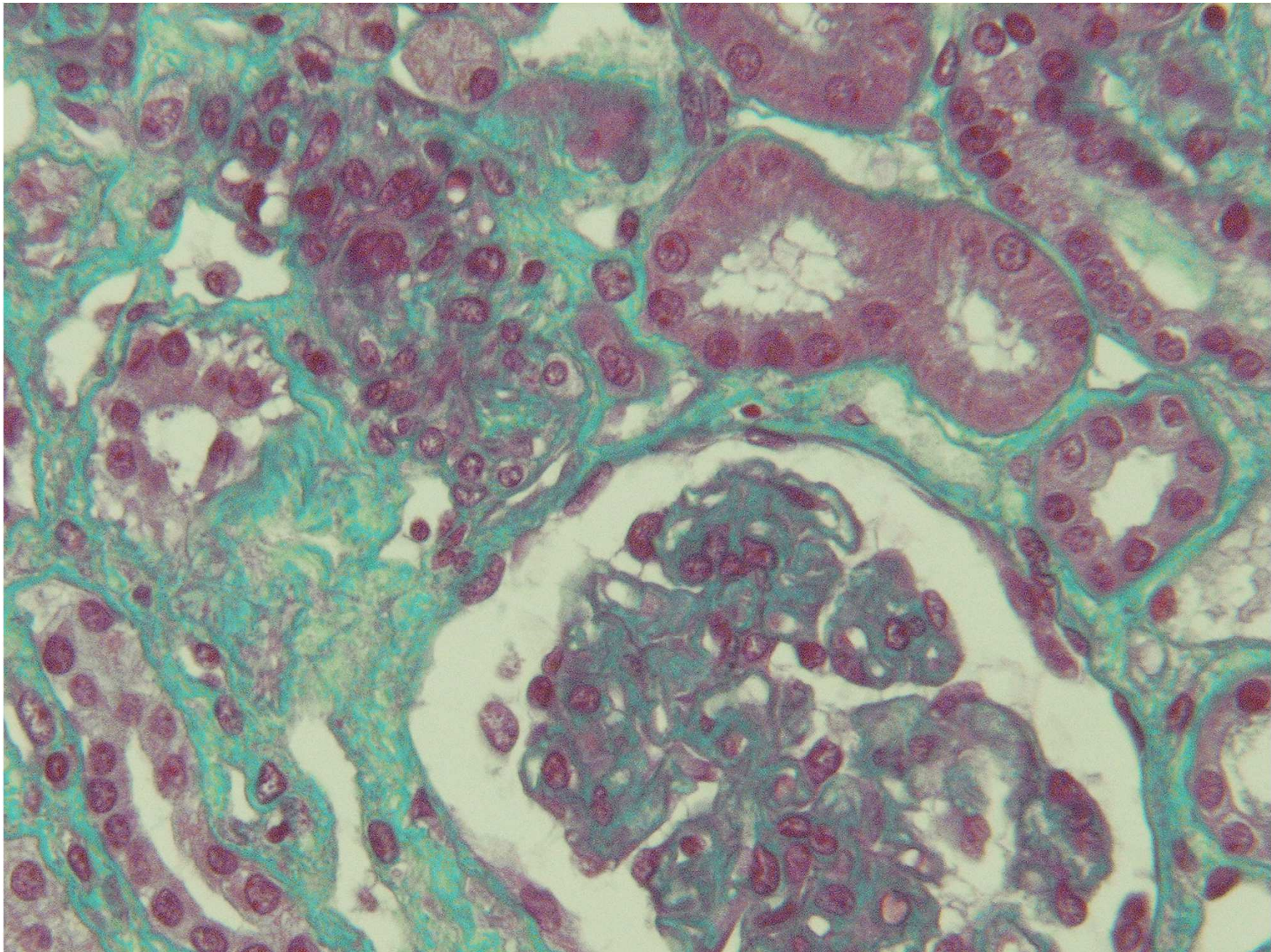
Conclusion:

Anti-RNAP antibodies are associated with severe clinical manifestations and cancer, with relevant prognostic implications which should guide the monitoring and follow-up of the patients.

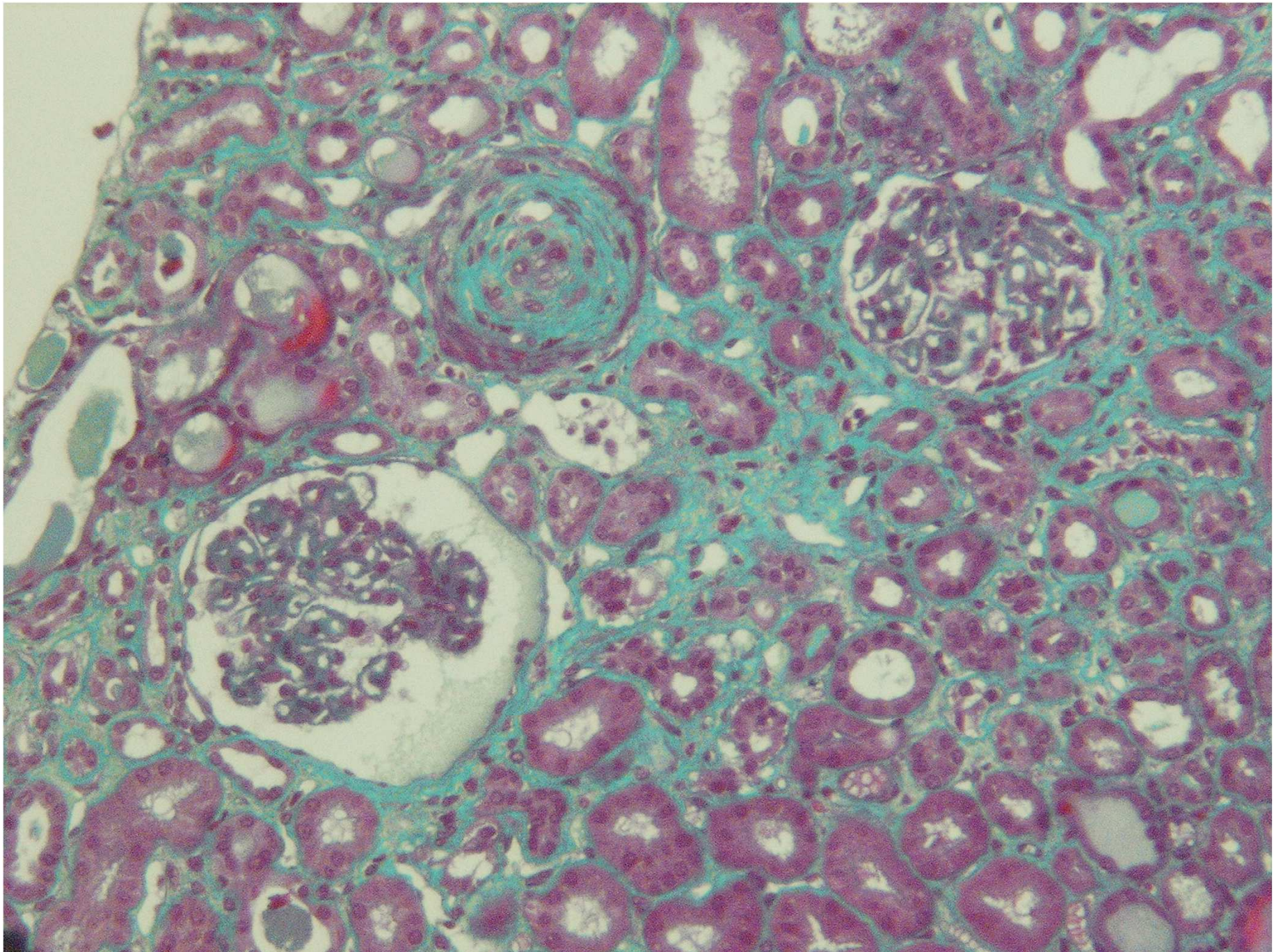
Biopsie rénale

- La biopsie rénale n'est pas obligatoire pour confirmer le diagnostic de CRS
- Cependant, de nombreux groupes la pratiquent de façon systématique à visée pronostique
- Dans les cas atypiques, elle est obligatoire
- Un contrôle préalable de la tension est nécessaire
- En cas de thrombopénie sévère, la biopsie peut-être réalisée par voie trans-jugulaire.

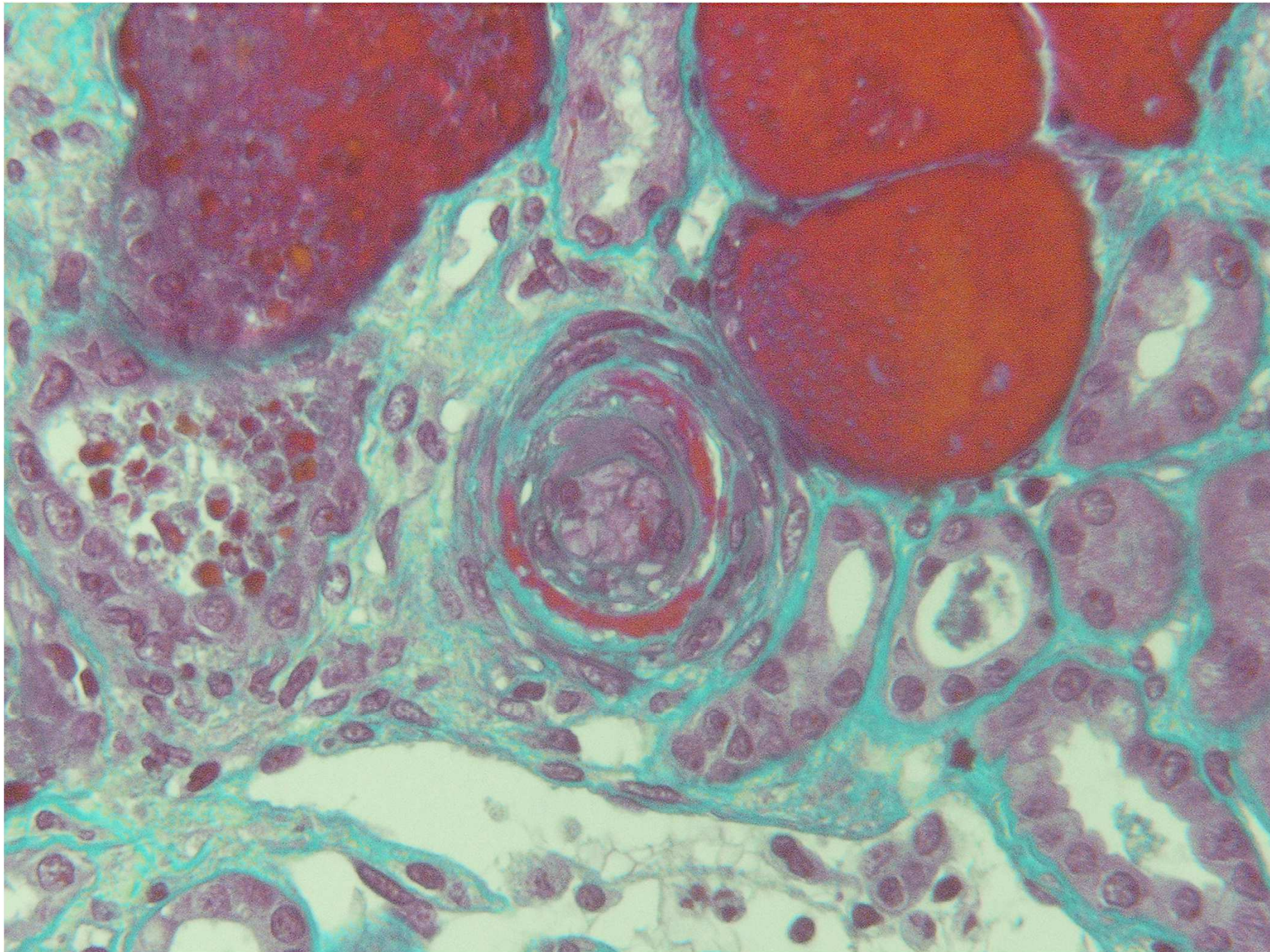
Lésions chroniques d'une artère inter-lobaire avec dépôts mucoïdes et prolifération endothéliale.



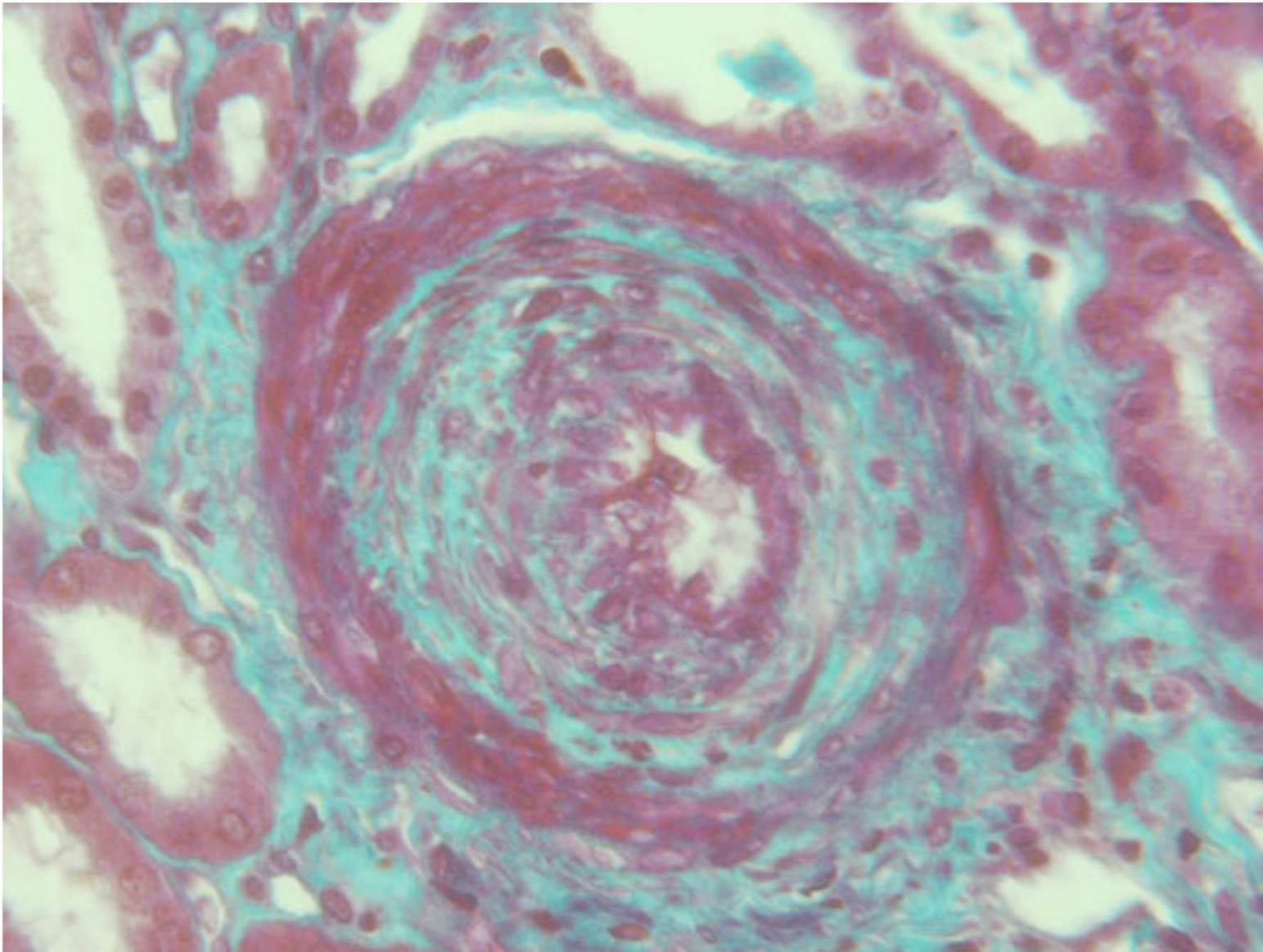
Glomérule ischémique avec rétraction et dédoublement segmentaire de la membrane basale.



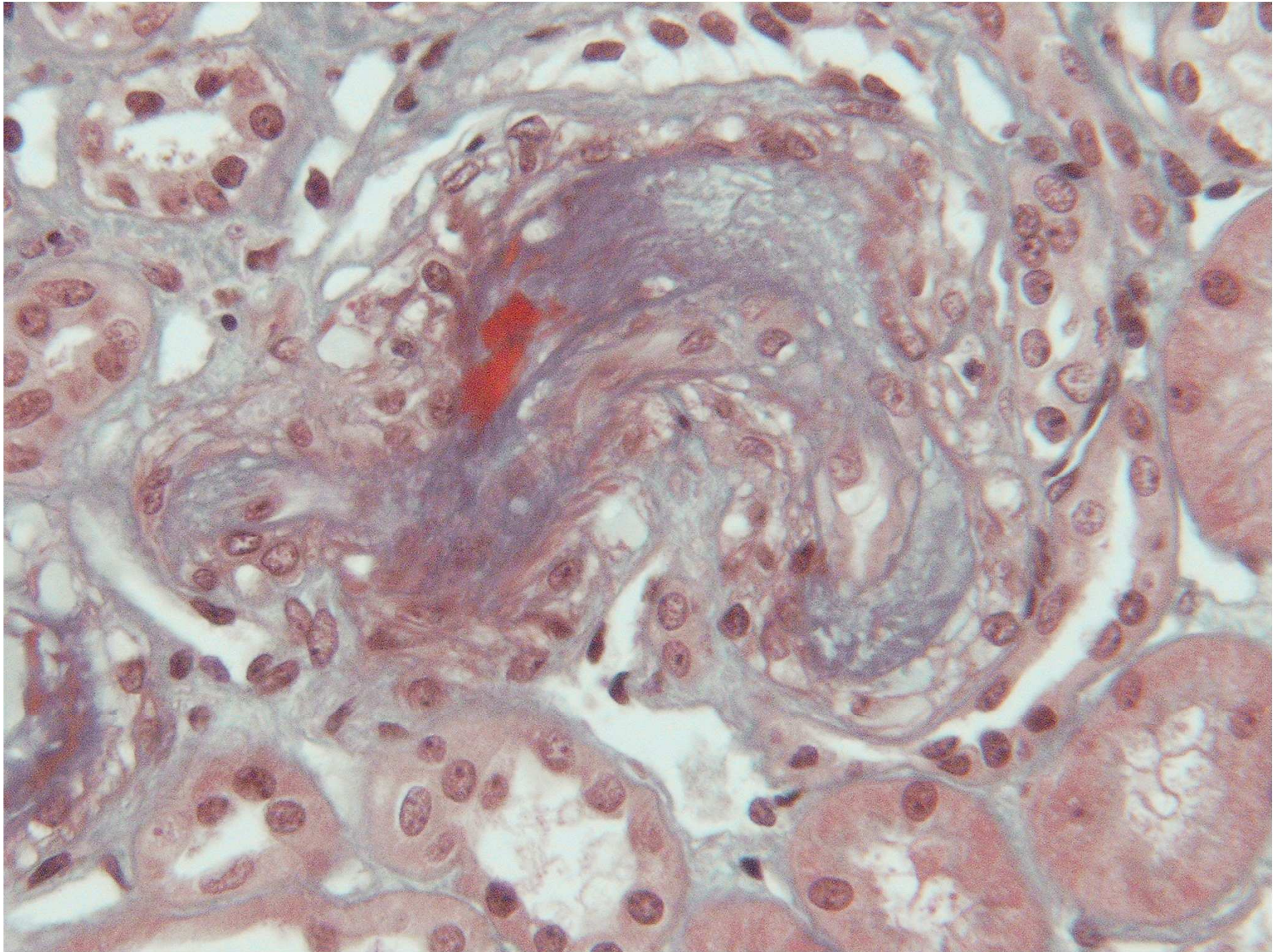
Artère inter-lobulaire avec changements mucoides et prolifération intimale concentrique en bulbe d'oignon



Lésion chronique d'une artère inter-lobulaire avec changement mucoïdes et prolifération endothéliale



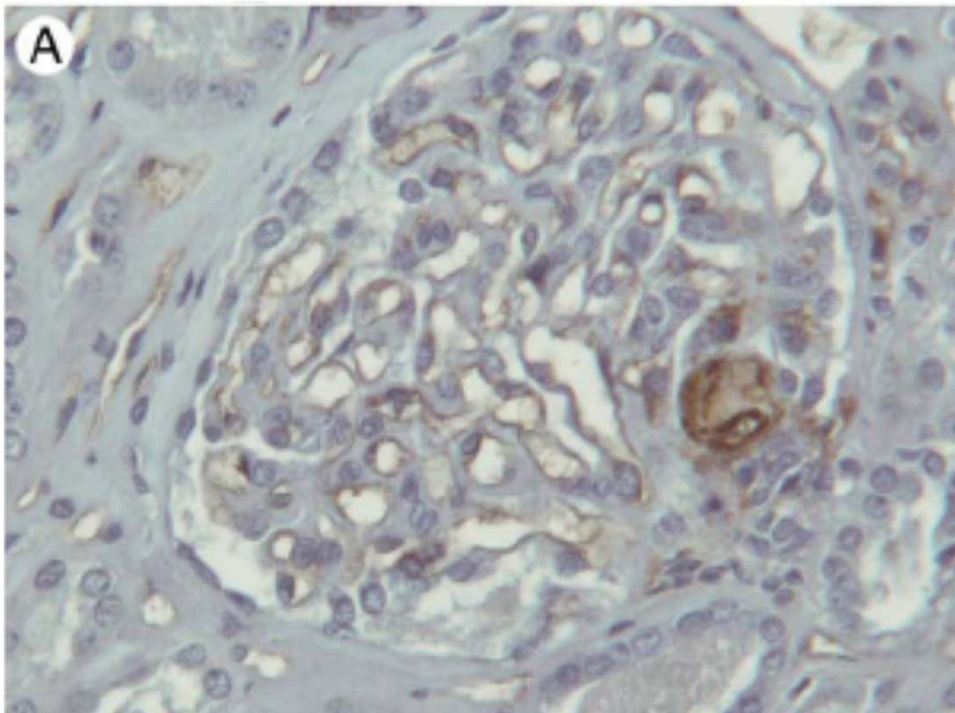
Artériole avec lésion aigüe caractérisée par atteinte mucoïde et une thrombose récente avec fibrine.



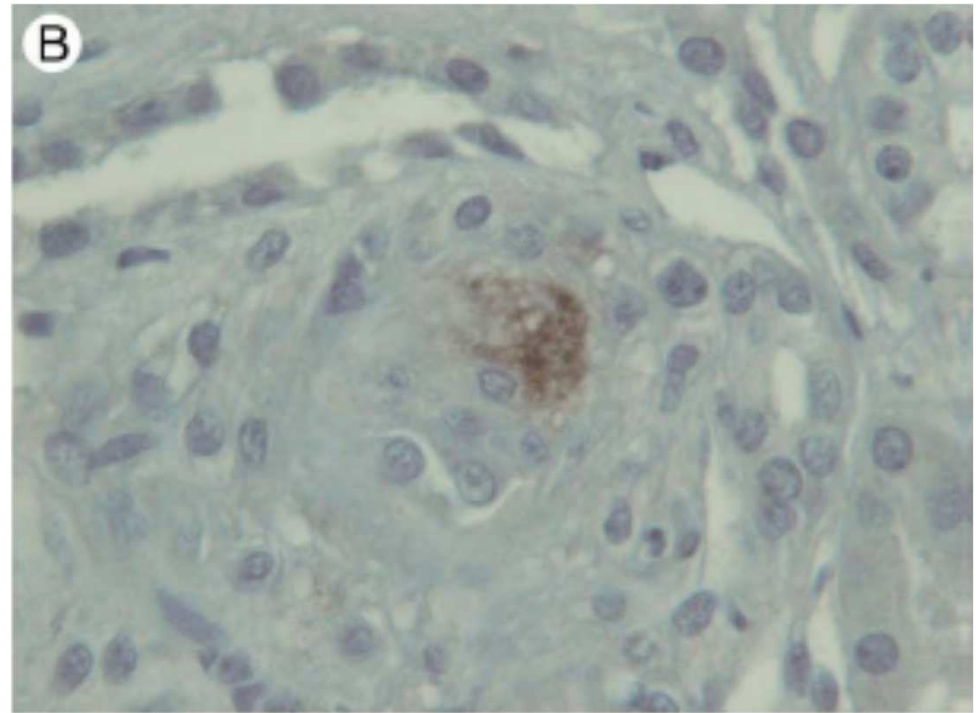
Endothelin 1 expression in scleroderma renal crisis

Table 3 Immunoperoxidase staining of ET-1 and vWF in kidney biopsies of selected groups with nephropathic abnormalities

Condition	No. of patients	Glomeruli		Arterioles		Interlobular arteries	
		ET-1	vWF	ET-1	vWF	ET-1	vWF
Negative controls	5	–	+/- (3)	+/- (1)	+/- (2)	+/- (3)	+/- (5)
SRC	14	6+/8–	++ (12)	++ (12)	++ (14)	++ (10)	++ (13)
HUS	5	+ (4)	+++ (5)	–	++ (5)	–	++ (5)
APLN	6	–	++ (4)	+/- (3)	++ (6)	+/- (2)	++ (5)
Cyclosporine A toxicity	5	–	+/- (1)	+(1)	++ (4)	–	++ (4)
Nephroangiosclerosis	5	–	+ (4)	+/- (1)	++ (3)	+/- (3)	++ (5)
Diabetic nephropathy	5	–	++ (3)	+(2)	++ (4)	+(3)	++ (4)



ET-1 in glomerular thrombosis and along glomerular basement membranes



ET-1 in arteriolar thrombosis

Diagnostics différentiels

- Insuffisance rénale d'origine iatrogène (D-pénicillamine) (Steen, 2005).
- Insuffisance rénale fonctionnelle (insuffisance cardiaque, déshydratation, HTAP, traitement diurétique)
- Sténose des artères rénales (insuffisance rénale aigüe et/ou une HTA, IEC).
- Glomérulonéphrite proliférative ANCA-positive, le plus souvent de type anti-MPO (GNRP, hématurie et/ou protéinurie abondante sans HTA).
- MAT authentique.
- Fibrose néphrogénique systémique (insuffisance rénale chronique préalable, rôle du gadolinium) (George, 2006).

Pronostic de la CRS

	Steen <i>et al.</i> (2003) ¹	Penn <i>et al.</i> (2007) ²	Guillevin <i>et al.</i> (2012) ³
Nbre de patients	195	110	91
Patients dialysés, %	43	64	54
- Temporairement, %	23	23	12
- Définitivement, %	19	42	42
- Décès en dialyse, %	NR	18	NR
- Décès à 5 ans, %	19	41	40

¹ Steen VD *et al.* *Rheum Dis Clin North Am* 2003

² Penn H *et al.* *QJM* 2007

³ Guillevin L *et al.* *Rheumatology* 2012

Pronostic de la CRS

TABLE 5. Independent Risk Factors for Reduced Survival of Systemic Sclerosis Patients by Cox Multivariate Regression Modeling

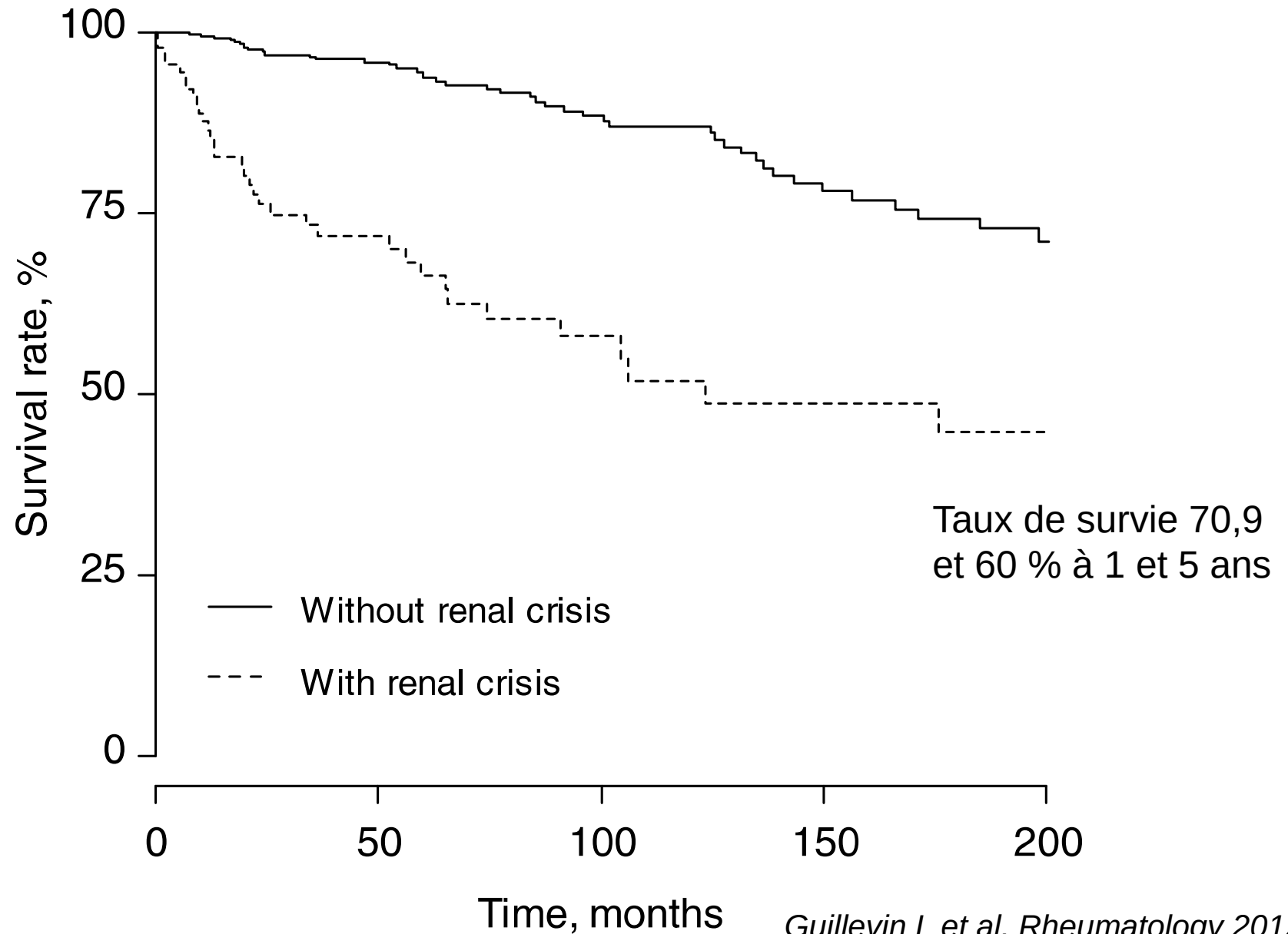
Risk Factor	HR	Lower	Upper	<i>P</i>
SRC	6.448	2.887	14.400	<0.0001
ILD	3.187	1.517	6.694	0.002
dcSSc	2.700	1.656	4.401	<0.0001
PH	2.690	1.734	4.172	<0.0001
Age at disease onset*	1.115	1.079	1.153	<0.0001

dcSSc = diffuse cutaneous systemic sclerosis, HR = hazard ratio, ILD = interstitial lung disease, PH = pulmonary arterial hypertension, SCR = scleroderma renal crisis.

* As continuous variable.

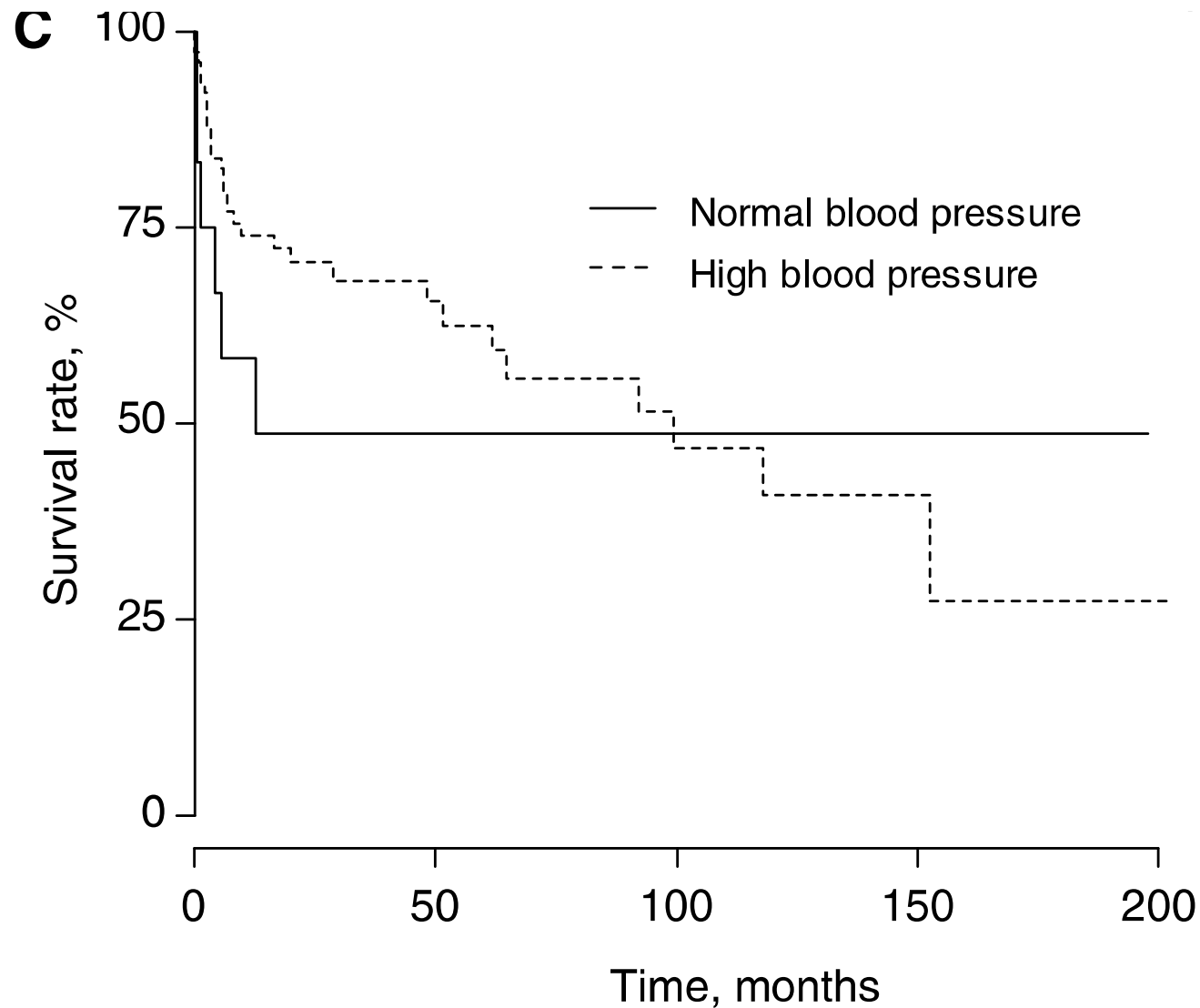
Pronostic de la CRS

Série Française: 91 cas et 427 contrôles



Pronostic de la CRS

Série Française: 91 cas, dont 78 CRS hypertensive et 13 normotensive et 427 contrôles



Pronostic de la CRS

Table 5 Uni- and multivariate analysis (using Cox proportional hazards regression model) of survival for 50 patients with scleroderma renal crisis

Parameter	Univariate analysis	Multivariate analysis	
	p Value	p Value	HR (CI 95%)
Gender	0.99	—	—
Age . 53 years	0.04	0.04	2.5 (1.1–5.8)
Diffuse vs non-diffuse SSc	0.81	—	—
Heart	0.67	—	—
Interstitial lung disease	0.39	—	—
Gastrointestinal tract involvement	0.81	—	—
Blood pressure , 140/90	0.004	0.001	6.7 (2.1–20.8)
Creatininaemia . 280 mmol/l	0.15	NS	—
Initial dialysis (temporary or chronic)	0.04	NS	—
Thrombotic microangiopathy	0.99	—	—
Previous CS Exposure	0.45	—	—

HR, hazard ratio; NS, non-significant; SSc, systemic sclerosis; CS, corticosteroids.

Pronostic de la CRS

Sur une petite série rétrospective

Pourcentage de thrombose vasculaire

Pourcentage de glomerules ischémiques

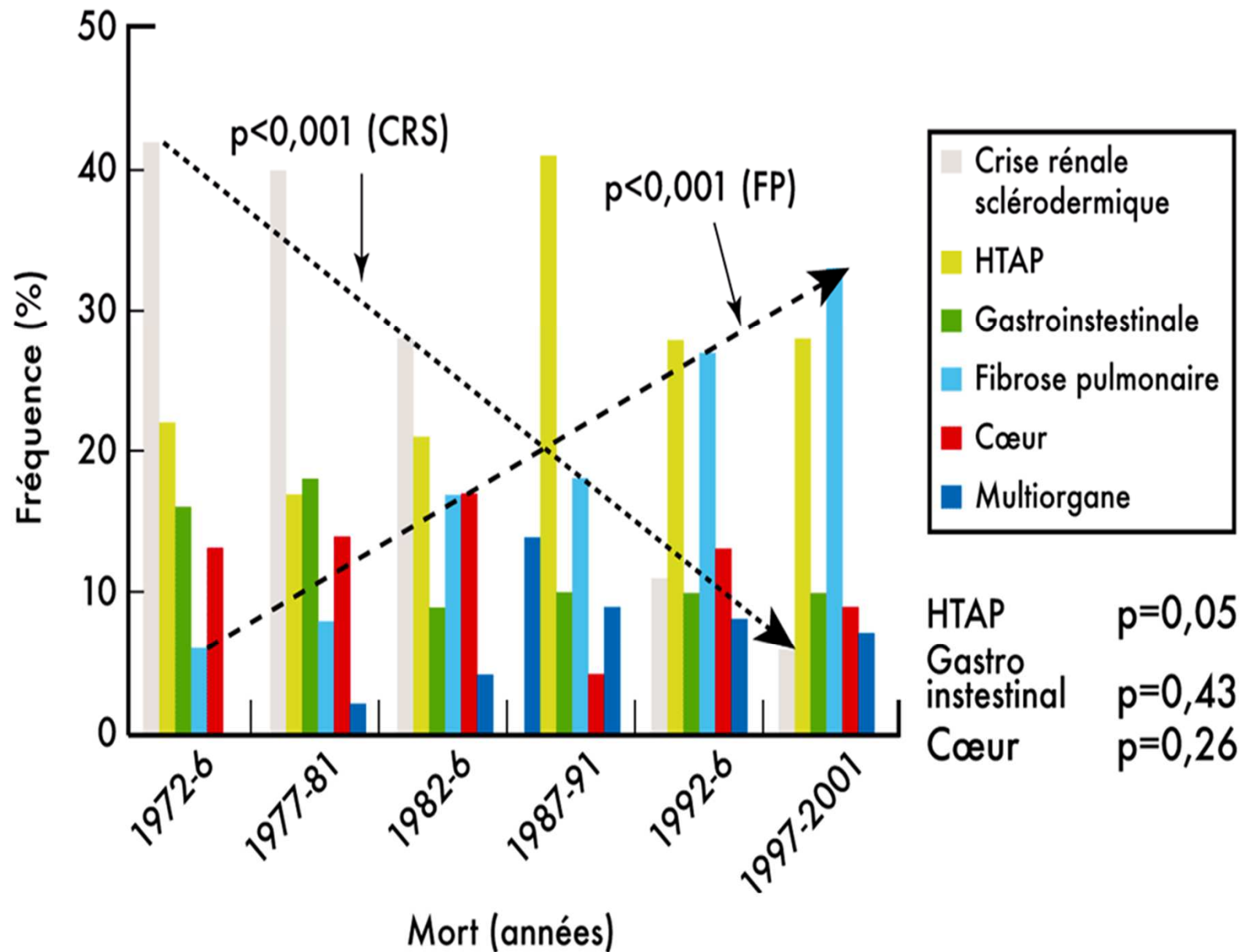
Table 4 Composition of C4d staining in peritubular capillaries and arteries in SRC patients who recovered renal function (group A) versus who failed to recover renal function (group B)

		Group A (n = 4)	Group B (n = 7)
PTC	Diffuse	0 (0%)	1 (14%)
	Focal	0 (0%)	2 (29%)
	Minimal	1 (25%)	4 (57%)
	Negative	3 (75%)	0 (0%)
	Score (0-3)	0.3 ± 0.5	1.6 ± 0.7 *
Small vessels	Diffuse	2 (25%)	4/7 (58%)
	Focal	2 (50%)	1/7 (14%)
	Minimal	1 (25%)	1/7 (14%)
	Negative	0 (0%)	1/7 (14%)
	Score (0-3)	2.0 ± 0.8	2.1 ± 1.2

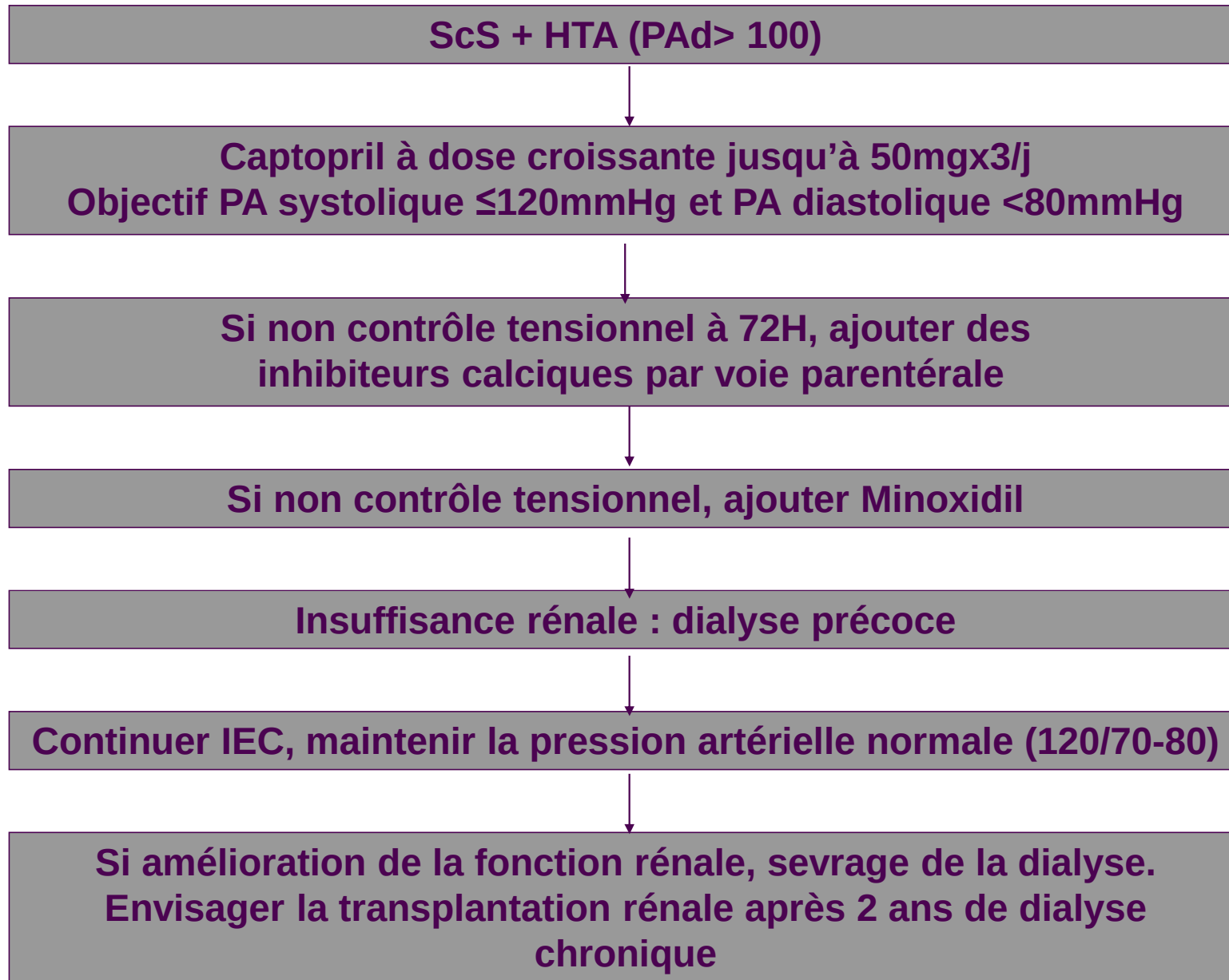
NOTE. Scores are presented as mean ± SD.

* $P = .024$, PTC C4d score group A versus group B (Mann-Whitney).

Pronostic de la CRS



Traitement de la CRS



Traitement de la CRS : transplantation

La transplantation rénale n'est envisagée qu'après deux ans d'épuration extra-rénale

Survie des greffons de 56,7% à 5 ans (USA, 1987-2004, 260 patients).

Cinq cas de récurrence de CRS sur 260 patients transplantés (1,7%) (Pham 2005). Sous estimation probable du nombre de récurrences.

Ces 5 patients avaient tous développé une insuffisance rénale terminale dans l'année suivant le diagnostic de CRS sur le rein natif.

La ciclosporine n'est pas recommandée dans le traitement du rejet de greffe (risque de déclenchement de CRS) (Ruiz, 1991).

Traitement de la CRS : transplantation

Table 1: Characteristics of patients with disease recurrence

Patient	Time from SRC to ESRD	Time on dialysis	Transplant source	Time to allograft SRC/graft loss	References
1.	2 weeks	3 months (native NX)	Deceased donor	2 month/3 months	Merino
2.	Within 2 weeks	2 months (native NX)	Mother	1 month/2 month	Woodhall
3.	At onset of SRC	18 months	Identical twin sister	2 years	Caplin
4.	1 week	12 months	HLA-identical twin sister	7 months	Chang
5.	At onset of SRC	2 years	Spouse	8 months/14 months	Present report

NX: nephrectomy.

Table 2: Characteristics of patients without disease recurrence with at least 2-year follow-up

Patient ¹	Time from SRC to ESRD	Time on dialysis	Transplant source	Time at latest follow-up/SCr	References
1.	17 months	>4 years	Deceased donor	6 1/2 years/SCr 2.1 mg/dL	Chang
2.	3 years	1 month	Mother	3 years/SCr 1.3 mg/dl	Merino
3.	2 years ²	Native NX	Living-related donor	3 years/CR ³	Merino
4.	At onset of SRC	Deceased Donor	7 months (native NX)	4 1/2 years/SCr 1.2 mg/dL	Paul
5.	2 months	13 months	Deceased donor	4 years/SCr 0.7 mg/dl	Javier
6.	4 years	6 years	Daughter	>2 1/2 years/SCr 0.6 mg/dL	Present report

¹With the exception of patient 4, all patients were females.

²Time from the diagnosis of scleroderma to transplantation (time from SRC to ESRD unknown).

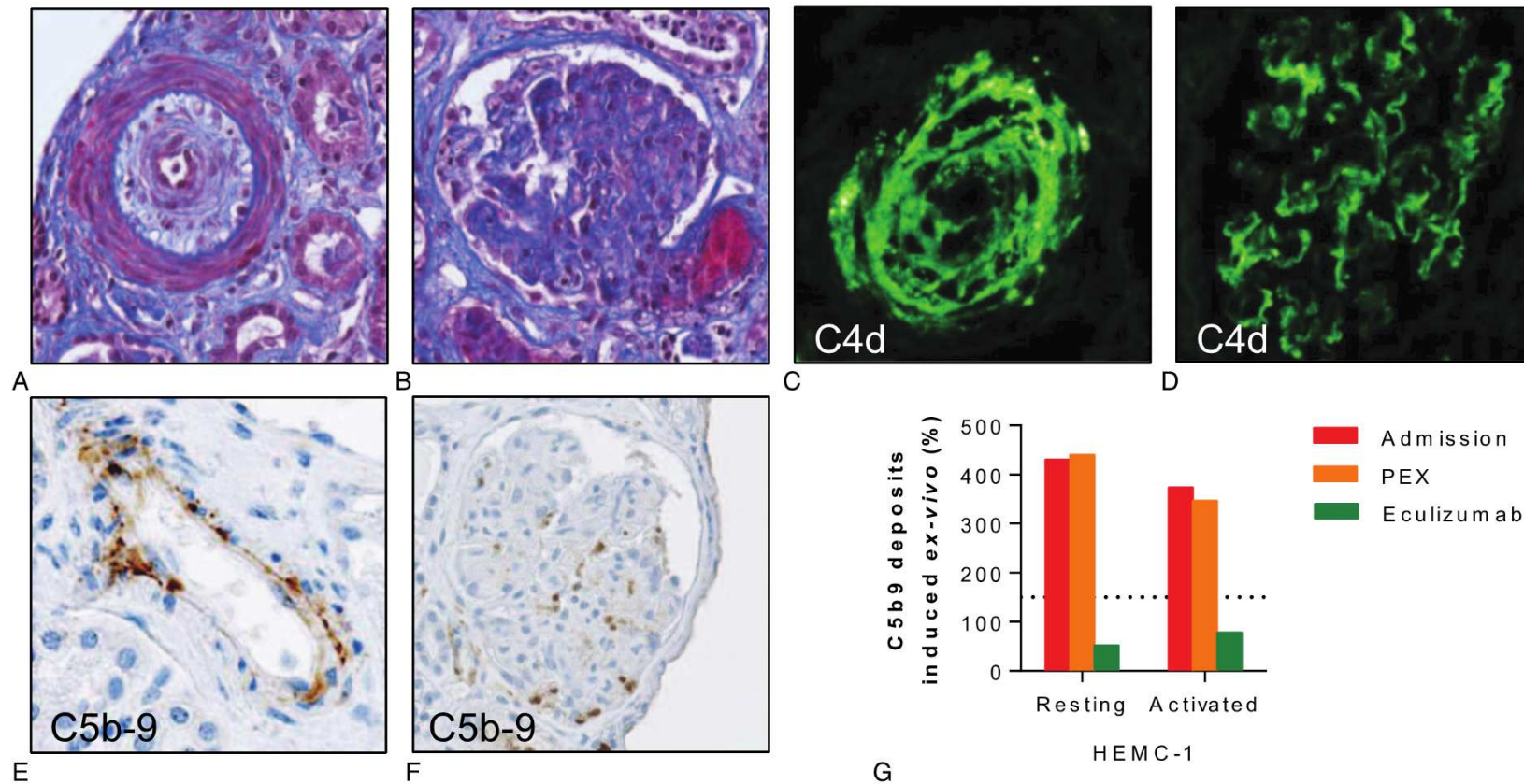
³CR = chronic rejection on biopsy (graft functioned well for 2 years).

Traitement de la CRS : antagonistes des récepteurs de l'endothéline ?

Table 4 Clinical outcome for BIRD-1 study and comparator SRC cohort

	BIRD-1 cohort (<i>n</i> = 6)	Comparator cohort (<i>n</i> = 49)
Median (range) BP at presentation	194/118 (150–253/90–140)	195/114 (130–250/80–180)
Median (range) serum creatinine at presentation (μmol/l)	185 (94–251)	191 (82–1123)
Dialysis		
Ever	3/6 (50%)	34/49 (69%)
At 12 months	2/5 (40%)	25/49 (51%)
eGFR median (range) ml/min for cases not on dialysis		
At 3 months	66 (43–85)	31 (21–83)
At 6 months	68 (59–107)	36.5 (19–66)
At 12 months	72 (62–107)	41 (23–70)
Mortality at 1 year	1/6 (16%)	6/49 (12%)

Traitement de la CRS : eculizumab ?



Permet un contrôle rapide de la TA

N'empêche pas une évolution rapidement défavorable avec une défaillance myocardique

Conclusion

Malgré l'utilisation des IEC, la CRS, reste associée à une morbi-mortalité importante

Amélioration du pronostic avec les IEC

Les corticoïdes pourraient augmenter le risque de CRS, intérêt d'éviter les CTC dose ≥ 15 mg/jour

Expression augmentée d'ET-1 qui ouvre des perspectives thérapeutiques