

Scleroderma renal crisis with secondary membranous nephropathy

Pinyada Narawong¹, Nantakarn Pongtarakulpanit¹, Pintip Ngamjanyaporn¹ (Advisor)

¹Department of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Summary

ภาวะวิกฤติทางไต (scleroderma renal crisis, SRC) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบไตที่สำคัญในโรคหนังแข็ง (systemic sclerosis) มีลักษณะเด่นคือ ความดันโลหิตสูง, ไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury) และเลือดจางจากการแตกของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือด (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA) การรักษาที่ล่าช้าอาจทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาทดแทนไตในระยะยาว และอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นได้ SRC ต้องแยกจากความผิดปกติทางระบบไตอื่น ๆ โดยภาวะที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดขนาดเล็กอุดตัน (thrombotic microangiopathy) และภาวะไตอักเสบ (glomerulonephritis) ที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดอักเสบ ANCA (ANCA-associated vasculitis) ลักษณะปัสสาวะของ SRC มักปกติ อาจพบเม็ดเลือดแดงได้บ้าง และพบโปรตีนปริมาณเพียงเล็กน้อย หากตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะปริมาณมากควรคำนึงถึงภาวะอื่น ๆ ด้วย ส่วน membranous nephropathy เป็นภาวะทางระบบไตที่พบน้อยในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง สำหรับในผู้ป่วยรายนี้ เป็นผู้ป่วยโรคหนังแข็งชนิดหนังแข็งกระจาย (diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc) ที่แสดงอาการกลุ่มเนโฟรติก (nephrotic syndrome) มา 1 เดือนและเกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลันขึ้น ผู้ป่วยได้รับการตัดชิ้นเนื้อไต ผลพยาธิสภาพเข้าได้กับ SRC ร่วมกับ membranous nephropathy ซึ่งก่อนหน้านี้มีรายงานผู้ป่วยหนังแข็งเพียงไม่กี่รายที่มีผลพยาธิสภาพทางไตเป็น membranous nephropathy และผู้ป่วยรายนี้เป็นรายแรกที่พบ SRC ร่วมกับภาวะ membranous nephropathy หลังจากได้รับการรักษาด้วยยา ACE inhibitor, cyclophosphamide, และ prednisolone ผู้ป่วยมีการทำงานของไตดีขึ้นกลับไปเท่าค่าตั้งต้น โดยที่ไม่ต้องได้รับการรักษาทดแทนไต และมีระดับโปรตีนในปัสสาวะลดลง

Background

โรคหนังแข็งเป็นโรคที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทำให้เกิดหลอดเลือดผิดปกติ (vasculopathy) และพังผืดในร่างกายน (fibrosis) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งพบการทำงานของไตผิดปกติได้มากถึงร้อยละ 80¹ โดยสามารถพบได้ตั้งแต่การมีอัตราการกรองของไตลดลงเพียงอย่างเดียว (isolated decrease in glomerular filtration rate), เส้นเลือดแดงในไตแข็งตัว (intrarenal arterial stiffness), การพบโปรตีนในปัสสาวะเพียงอย่างเดียว (isolated proteinuria) ไปจนถึงภาวะที่มีความรุนแรงมากขึ้น ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดขนาดเล็กลดลง และภาวะไตอักเสบที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดอักเสบ ANCA¹ โดย SRC พบได้ร้อยละ 3-5¹ และเป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบไตที่มีความสำคัญและมีการศึกษามากที่สุด สำหรับภาวะ membranous nephropathy เป็นภาวะที่พบน้อยในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

Case presentation

ผู้ป่วยหญิงอายุ 62 ปี มีอาการตัวบวมมากขึ้น 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล โดย 1 ปีก่อนหน้านี้ผู้ป่วยเริ่มมีอาการมือบวมแข็งตึง กำได้ไม่สุด ปวดตามข้อนิ้ว มีจุดด่างที่ผิวหนังบริเวณมือและหน้าผาก และ 6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไปพบแพทย์ตรวจร่างกายพบผิวหนังแข็งตึงที่บริเวณนิ้วมือ เท้า และหน้าผาก ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ antinuclear antibody (ANA) titer 1:320, nucleolar pattern และมี anti-Scl-70 จึงได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค dcSSc จากนั้น 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการบวมขึ้นทั้งตัว หนักตามบวม มีปัสสาวะเป็นฟอง สังเกตว่าดื่มน้ำแล้วปัสสาวะไม่หมด ไม่เหนื่อย ไม่แน่นหน้าอก นอนราบได้ ไม่มีลูกมาหอบเหนื่อยตอนกลางคืน ไม่มีก้นดำบวม เบื่ออาหาร น้ำหนักขึ้น จาก 56 กก. เป็น 60.5 กก. ไปพบแพทย์ได้ยาขับปัสสาวะมารับประทาน ต่อมา 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล เหนื่อยมากขึ้น ปัสสาวะออกลดลง

โรคประจำตัวของผู้ป่วยได้แก่ DM type 2 ได้รับการวินิจฉัย 10 ปีก่อนมาโรงพยาบาล รักษาด้วยการควบคุมอาหาร HbA1C 5.7 ไม่มีภาวะ diabetic retinopathy และผู้ป่วยมีประวัติได้รับวัคซีนปอดอักเสบนิวโมคอคคัส (pneumococcal vaccine) 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ยาที่รับประทานปัจจุบันได้แก่ prednisolone 10 มก./วัน, azathioprine 50 มก./วัน, hydroxychloroquine 200 มก./วัน, colchicine 1.2 มก./วัน และ furosemide 40 มก./วัน

การตรวจร่างกาย พบ BP 190/100 mmHg (BP เดิมประมาณ 140/90 mmHg) มีลักษณะบวมทั่วร่างกาย เปลือกตาบวม และบวมกดบุ๋มที่ขาทั้ง 2 ข้าง 3+ ตรวจร่างกายระบบหัวใจและปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่มี pericardial friction rub ตรวจพบผิวหนังแข็งที่มือ แขน ขา และลำตัว ประเมิน modified

Rodnan skin score (mRSS) ได้ 33 คะแนน มีลักษณะ salt and pepper appearance ที่หน้าผาก มี sclerodactyly และ hypopigmentation ที่มือและเท้าทั้ง 2 ข้าง ตรวจพบ Raynaud's phenomenon, periungual erythema, palmar telangiectasia และมี tendon friction rub ไม่พบ calcinosis cutis, digital pitting scar, ฝื่น discoid, หรือฝื่น malar



รูปที่ 1 แสดงลักษณะ salt and pepper appearance ที่หน้าผาก (ซ้าย) sclerodactyly และ hypopigmentation ที่มือ (ขวา)

Investigations

ผลเลือดของผู้ป่วยพบภาวะซีดเล็กน้อย Hb 10.3 กรัม/ดล. เสมียร์เลือดพบ schistocytes เข้าได้ กับลักษณะเลือดจางจากการแตกของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือด (MAHA) พบภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน โดยมีระดับ creatinine ในเลือด 2.81 มก./ดล. เพิ่มขึ้นจาก 2 สัปดาห์ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซึ่งอยู่ในระดับ 1.39 มก./ดล. มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ตรวจปัสสาวะพบโปรตีน 4+ มีเม็ดเลือดแดง 10-15 เซลล์/high power of field (HPF) แต่ไม่พบเม็ดเลือดแดงชนิด dysmorphic เก็บ urine protein creatinine ratio (UPCR) ได้ 37 กรัม/กรัมครีเอตินิน และเก็บโปรตีน 24 ชั่วโมงในปัสสาวะได้ 17.92 กรัม/วัน ผลตรวจเลือดอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลเลือดของผู้ป่วย

ผลเลือด	ค่าของผู้ป่วย	ค่าอ้างอิงปกติ
Hemoglobin (g/dL)	10.3	12.0-16.0
White blood cell count (x 10 ³ /cumm)	12.06	4.0-10.0
Platelets (x 10 ³ /cumm)	345.0	140.0-450.0
Aspartate transaminase (U/L)	23	5-34
Alanine transaminase (U/L)	6	0-55

Albumin (g/L)	12	35-50
Cholesterol (mg/dL)	449	<200
Antinuclear antibody	≥1:1280 homogenous, ≥1:1280 granular nucleolar	Negative
Anti-Scl-70 antibody	Positive 3+	Negative
Anti-dsDNA antibody	Negative	Negative
Anti-Sm antibody	Negative	Negative
Anti-PR3 antibody	Negative	Negative
Anti-MPO antibody	Negative	Negative
Lupus anticoagulant	Negative	Negative
Cardiolipin IgM, IgG antibody	Negative	Negative
Anti-beta2 glycoprotein IgM, IgG antibody	Negative	Negative
Complement C3 (g/L)	0.76	0.9-1.8
Complement C4 (g/L)	0.24	0.1-0.4
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hour)	24	4-20
C reactive protein (mg/L)	<1	0-5

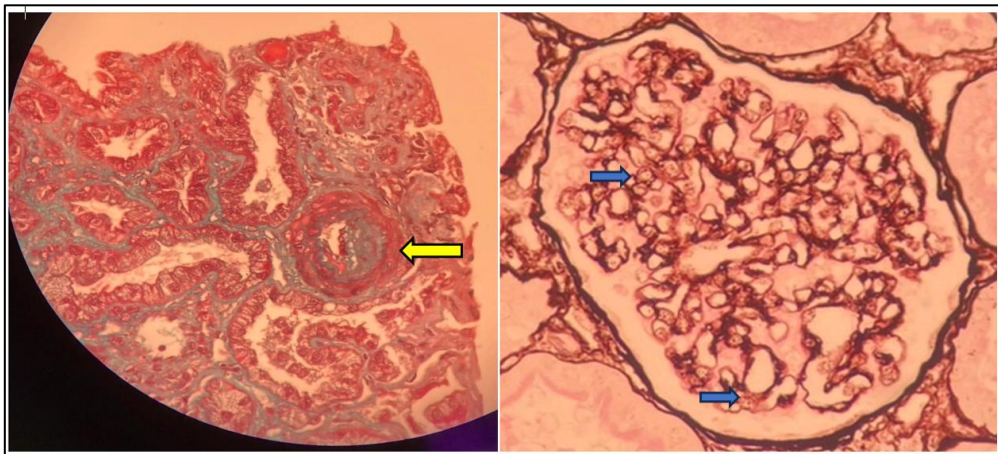
Differential diagnosis

ผู้ป่วยโรค dcSSc มีอาการกลุ่มเนโฟรติกมา 1 เดือน ประกอบกับความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง (accelerated hypertension) ไตบาดเจ็บเฉียบพลันมา 1 สัปดาห์ เสี่ยงเลือดพบลักษณะเลือดจางจากการแตกของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือด (MAHA) ภาวะสำคัญที่ต้องคำนึงถึงคือ SRC พบในผู้ป่วย dcSSc โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีผิวหนังแข็งอย่างรวดเร็ว มาด้วยความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นใหม่ และไตบาดเจ็บเฉียบพลัน แต่ผู้ป่วยรายนี้มีลักษณะของอาการกลุ่มเนโฟรติกร่วมด้วย และมีโปรตีนรั่วออกมาทางปัสสาวะเป็นจำนวนมาก ในขณะที่ SRC ผู้ป่วยมักมีโปรตีนรั่วออกมาทางปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัมต่อวัน ดังนั้นจึงต้องวินิจฉัยแยกโรคสาเหตุอื่นๆเพิ่มเติม ได้แก่ ภาวะ rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), ภาวะกลุ่มอาการเนโฟรติกที่มีไตบาดเจ็บเฉียบพลันแทรกซ้อน และภาวะหลอดเลือดขนาดเล็กอุดตัน

สาเหตุของภาวะ RPGN ที่เป็นไปได้ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ ภาวะคาบเกี่ยวกับโรคอื่น ๆ ได้แก่ โรค lupus ที่มีไตอักเสบ class IV และโรคหลอดเลือดอักเสบ ANCA ส่วนสาเหตุของกลุ่มอาการเนโฟรติก ที่เป็นไปได้ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ ภาวะคาบเกี่ยวกับโรค lupus ที่มีไตอักเสบ class V, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ร่วมกับการมี ไตบาดเจ็บเฉียบพลันแทรก

ซ้อนจากสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่ สาเหตุจาก prerenal (hypoalbuminemia, overdiuresis), nephrosarca, acute tubular necrosis, bilateral renal vein thrombosis ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้ไปทำอัลตราซาวด์ doppler เส้นเลือดไต พบ patent bilateral renal veins without evidence of thrombosis และไม่มีลักษณะของ hemodynamic significant stenosis of bilateral renal arteries

ผู้ป่วยได้รับการตัดชิ้นเนื้อไต ได้ทั้งหมด 21 glomeruli และมี 13 glomeruli ที่มีลักษณะ globally sclerosed ผลชิ้นเนื้อของไตพบลักษณะที่เข้าได้กับ SRC คือมี endothelial swelling with focal intimal mucoid change ที่ arteries และ arterioles เมื่อย้อม silver staining พบ wrinkling basement membrane และ focal duplication และเมื่อนำชิ้นเนื้อไปตรวจด้วย electron microscope พบ diffusely shrinkage basement membrane with focal duplication มี focal subendothelial widening และ focal subepithelial electron dense deposit จากลักษณะของพยาธิสภาพทางไตดังกล่าว เข้าได้กับภาวะ membranous nephropathy ในผู้ป่วยรายนี้จึงวินิจฉัยว่าเป็น SRC ร่วมกับ membranous nephropathy แบบทุติยภูมิ



รูปที่ 2 แสดงลักษณะของ endothelial swelling with focal intimal mucoid change ใน arteriole (ลูกศรสีเหลือง) และ focal basement membrane duplication (ลูกศรสีน้ำเงิน)

Treatment

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา captopril เพื่อรักษา SRC โดยปรับ captopril ขนาดสูงสุดที่ได้รับ 300 มก./วัน สำหรับการรักษาภาวะ membranous nephropathy เนื่องจากผู้ป่วยมีโปรตีนในปัสสาวะปริมาณมากและมีไตบาดเจ็บเฉียบพลัน โดยระดับ creatinine ขึ้นไปเป็น 3.12 มก./ดล. จึงได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide 500 มก.เข้าทางหลอดเลือดดำและให้ prednisolone 10 มก./วัน

Outcome and follow-up

2 สัปดาห์หลังจากเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ค่า creatinine ของผู้ป่วยลดลงเป็น 1.84 มก./ดล. โดยไม่ต้องได้รับการรักษาทดแทนไต ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide เข้าทางหลอดเลือดดำต่อทั้งหมด 6 ครั้ง และหลังจากการรักษาครบ ค่า creatinine ของผู้ป่วยกลับไปเท่าค่าตั้งต้นที่ 1.02 มก./ดล. และ UPCR ลดลงจาก 37 กรัม/กรัมครีเอตินิน เป็น 2.48 กรัม/กรัมครีเอตินิน

Discussion

SRC เป็นภาวะที่ระดับ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างเฉียบพลันโดยอาจพบความดันโลหิตสูงร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วย SRC ไม่พบความดันโลหิตสูง² SRC พบร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็ง³ และพบในโรค dcSSc มากกว่าโรคหนังแข็งชนิดหนังแข็งจำกัด (limited cutaneous systemic sclerosis, lcSSc) โดยเฉพาะในช่วง 5 ปีแรกของโรค ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด SRC ได้แก่การมีผิวหนังแข็งเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว, tendon friction rub, ภาวะมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ, มี anti-RNP polymerase III, มี anti-Scl-70, และการใช้ยา corticosteroids ในระดับสูง⁴ SRC เกิดจากภาวะ “renal Raynaud’s phenomenon” คือการเกิดไตขาดเลือดจากเส้นเลือดแดงในไตหดตัว⁵ ซึ่งเกิดจากระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) และ endothelin B receptor พบว่ามี endothelin B receptor เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย SRC⁶ และมีการกระตุ้น anti-endothelial cell ไปทำให้เกิดเส้นเลือดผิดปกติ⁷ การบาดเจ็บของผนังหลอดเลือดชั้นใน (endothelial cell injury) นำไปสู่การกระตุ้น prothrombotic cascade และการสร้าง fibrin ร่วมกับการแบ่งตัวของเซลล์บุผนังหลอดเลือดชั้นใน (intimal proliferation) และการหลั่ง endothelin เพิ่มขึ้น ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง และมีการหนาตัวขึ้น (hyperplasia) ของ juxtaglomerular apparatus²

ใน SRC ที่มีความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยมักมีอาการของความดันโลหิตขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง (malignant hypertension) ได้แก่ อาการปวดศีรษะ ตามัว ชักเกร็ง⁸ ภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลัน เกิดจากระบบ RAAS กระตุ้นให้มีน้ำเกิน ปัสสาวะออกลดลง และหัวใจห้องซ้ายทำงานลดลงจากความดันโลหิตสูง⁹ และมีลักษณะของ เลือดจางจากการแตกของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือด พบ schistocyte ในเสมียร์เลือด ระดับ lactate dehydrogenase (LDH) สูงขึ้น และระดับ haptoglobin ลดลง พบในร้อยละ 50 ของผู้ป่วย⁸ ในผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีความดันโลหิตอยู่ในระดับปกติ ลักษณะสำคัญคือจะมีความดันโลหิตเพิ่มขึ้นมากกว่า 20 มม.ปรอท โดยยังอยู่ในระดับที่ปกติ และมีระดับ creatinine ที่สูงขึ้นร่วมกับมี เลือดจางจากการแตกของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือด⁵

การรักษาหลักของ SRC คือการใช้ยา ACE inhibitors ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่าช่วยลดอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญ¹⁰ กล่าวคืออัตราการตายร้อยละ 20 ที่ 6 เดือน, ร้อยละ 30-36 ที่ 1 ปี และร้อยละ 20-40 ที่ 3 ปีหลังจากการวินิจฉัย SRC และผลการรักษาดีขึ้นร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับตอนก่อนนำยา ACE inhibitors มาใช้¹⁰ เป้าหมายในการรักษาลดความดันโลหิตใน SRC คือลดความดันให้อยู่ในระดับ 120-130/70-80 มม.ปรอท โดยลดความดันซิสโตลิกวันละ 20 มม.ปรอท และความดันไดแอสโตลิกวันละ 10 มม.ปรอท¹¹ โดยใช้ยา ACE inhibitors ที่ออกฤทธิ์สั้น ได้แก่ captopril หลังจากได้ความดันโลหิตตามเป้าหมายแล้วสามารถเปลี่ยนเป็นยา ACE inhibitors ที่ออกฤทธิ์ยาวได้ การใช้ ACE inhibitors ลดอัตราการรักษาทดแทนไต และในผู้ป่วยที่ต้องรักษาทดแทนไต สามารถหยุดการรักษาทดแทนไตได้ในร้อยละ 50¹² ถ้าผู้ป่วยได้รับยา ACE inhibitors ในระดับสูงสุดแล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ ที่สามารถให้ได้ ได้แก่ ยากลุ่ม dihydropyridine calcium channel blocker, ยากลุ่ม alpha-blocker, ยากลุ่มขับปัสสาวะ¹³ แต่ไม่ควรใช้ยากลุ่ม beta-blocker เนื่องจากมีฤทธิ์ negative inotropic และ negative chronotropic

การรักษาอื่น ๆ ใน SRC ได้แก่ยากลุ่ม endothelin-1 receptor antagonist (ERA)¹⁴, การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange)¹⁵ และ eculizumab ซึ่งเป็น humanized monoclonal antibody ต่อ C5 ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ alternative complement pathway¹⁶ ปัจจุบัน eculizumab ได้รับการรับรองในการรักษาโรค paroxysmal nocturnal hemoglobinuria และ hemolytic uremic syndrome สำหรับการนำมาใช้ในการรักษา SRC ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ และมีข้อมูลเป็นการรายงานจากการใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น ๆ¹⁷

สำหรับภาวะ membranous nephropathy เป็นภาวะที่พบได้น้อยในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง จากการศึกษาที่รวบรวมอาการทางไตในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง พบว่าภาวะที่พบได้บ่อยที่สุดคือ โรคหลอดเลือดอักเสบ ANCA พบได้ถึงร้อยละ 42.3 ส่วน membranous nephropathy พบเพียงร้อยละ 1.9¹⁸ ในรายงานผู้ป่วยรายหนึ่ง เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 68 ปี มีอาการตัวบวมขึ้น ร่วมกับมีลักษณะของโรคหนังแข็ง ตรวจพบระดับโปรตีนในปัสสาวะ 7.25 กรัมต่อวัน และผลพยาธิสภาพทางไตพบ extensive subepithelial deposits ของ IgM, IgG, Clq, C3 และมี moderate fibrointimal thickening ของ interlobular arteries แต่ไม่พบลักษณะของ mucoid หรือ fibrinoid change เข้าได้กับ membranous nephropathy ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา ACE inhibitor, prednisolone 60 มก./วัน และ cyclophosphamide 2 มก./กก.¹⁹ ในรายงานผู้ป่วยอีกราย เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 60 ปี มาด้วยอาการตัวบวมขึ้น พบโปรตีนในปัสสาวะ และผลพยาธิสภาพทางไตเข้าได้กับ membranous nephropathy ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย chlorambucil และ prednisolone เป็นเวลา 1 เดือน แต่อาการไม่ดีขึ้น พบระดับโปรตีนในปัสสาวะ 10.8 กรัมต่อวัน จึงได้มีการ

หาสาเหตุอื่นๆของ membranous nephropathy ตรวจร่างกายเพิ่มเติมพบผิวหนังแข็ง mRSS 44 คะแนน และตรวจพบ anti-Scl-70 ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหนังแข็ง ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide เข้าทางหลอดเลือดดำทั้งหมด 9 ครั้ง (รวมขนาดยาตลอดการรักษาทั้งหมด 5,100 มก.) ร่วมกับ prednisolone และยา ACE inhibitor อาการของผู้ป่วยดีขึ้น พบโปรตีนในปัสสาวะลดลง²⁰ จะเห็นได้ว่า membranous nephropathy เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในโรคหนังแข็ง แต่เป็นภาวะที่มีความสำคัญเนื่องจากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันสามารถลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะได้

ตารางที่ 2 แสดงความแตกต่างระหว่างภาวะวิกฤตทางไตกับภาวะ membranous nephropathy

	SRC	ภาวะ membranous nephropathy แบบทุติยภูมิ
พยาธิกำเนิด	เส้นเลือดแดงในไตหดตัว	การเกิด immune complex ที่ podocytes และ glomerular basement membrane
พบได้บ่อยใน	โรค dcSSc (ช่วง 5 ปีแรก)	พบได้น้อยในโรคหนังแข็ง
สัมพันธ์กับ	Anti-Scl-70, anti RNA polymerase III, ผิวหนังแข็งเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว	โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease)
ความดันโลหิต	สูง (ความดันปกติ ร้อยละ 10)	สูง
ระดับครีเอตินิน	สูง	สูง
ระดับโปรตีนในปัสสาวะ	น้อยกว่า 1 กรัม/วัน	ระดับเนโฟรติก (nephrotic range)
พยาธิสภาพ	Mucoid intimal thickening “onion skin” appearance of arcuated and interlobular artery	Homogeneous thickening of glomerular basement membrane with “spikes” or “corrugated” texture
การรักษา	ACE inhibitors, +/- Eculizumab, ERA*	รักษาสาเหตุ ถ้าอาการแย่ง > steroid + ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclophosphamide

*ERA = endothelin-1 receptor antagonist

Learning points

- SRC เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคหนังแข็งแต่ก็มักไม่ทำให้มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน หากพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากจนเป็นระดับเนโฟรติก (nephrotic range) ให้หาสาเหตุอื่น ๆ ด้วยเสมอ
- โรคหนังแข็งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด membranous nephropathy แบบทุติยภูมิและเกิดอาการกลุ่มเนโฟรติกได้แม้จะพบได้ไม่บ่อยก็ตาม
- การรักษาภาวะ membranous nephropathy แบบทุติยภูมิ ในโรคหนังแข็งการให้ยากดภูมิคุ้มกันมีประโยชน์ในการช่วยลดโปรตีนในปัสสาวะ

References

1. Scheen M, Dominati A, Olivier V, Nasr S, De Seigneux S, Mekinian A, Issa N, Haidar F. Renal involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2023 Jun;22(6):103330.
2. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Nov;12(11):678-691.
3. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 May;29(2):315-33.
4. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, Noël LH, Trolliet P, Frances C, Cabane J, Guillevin L; Group Français de Recherche sur le Sclérodermie (GFRS). Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):110-6.
5. Chrabaszcz M, Matyszek J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, Rudnicka L. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(4):532-548.
6. Kobayashi H, Nishimaki T, Kaise S, Suzuki T, Watanabe K, Kasukawa R, Suzuki T. Immunohistological study endothelin-1 and endothelin-A and B receptors in two patients with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol.* 1999;18(5):425-7.
7. Mihai C, Tervaert JW. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):319-24.

8. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014 Oct;43(10 Pt 2):e305-14.
 9. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):600-3.
 10. Kim H, Lefebvre F, Hoa S, Hudson M. Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review. *J Scleroderma Relat Disord.* 2021 Feb;6(1):21-36.
 11. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, Berezne A, Bouthors AS, Condette-Wojtasik G, Constans J, De Groote P, Diot E, Dumas F, Jegou P, Joly F, Launay D, Le Guern V, Le Quintrec JS, Lescaille G, Meune C, Moulin B, Nguyen C, Omeish N, Pene F, Richard MA, Rochefort J, Roren A, Sitbon O, Sobanski V, Truchetet ME, Mouthon L; Collaborators. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jul 26;16(Suppl 2):322.
 12. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990 Sep 1;113(5):352-7.
 13. Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F, Doria A. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmun Rev.* 2018 Sep;17(9):882-889.
 14. Penn H, Quillinan N, Khan K, Chakravarty K, Ong VH, Burns A, Denton CP. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility. *QJM.* 2013 Sep;106(9):839-48.
 15. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneiderman J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM, Schwartz GEJ. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019 Jun;34(3):171-354.
 16. Patriquin CJ, Kuo KHM. Eculizumab and Beyond: The Past, Present, and Future of Complement Therapeutics. *Transfus Med Rev.* 2019 Oct;33(4):256-265. doi: 10.1016/j.tmr.2019.09.004.
-

17. Uriarte MH, Larrarte C, Rey LB. Scleroderma Renal Crisis Debut with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Rep Nephrol.* 2018 Oct 23;2018:6051083.
 18. Farrukh L, Rosenberg L, Rehman M, Shapiro L, Mehta S. Spectrum of renal manifestations in scleroderma – a review of literature. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.07.1127>.
 19. Parry RG, Mason JC, Marley NJ. Membranous nephritis in a patient with scleroderma: a case report. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Feb;11(2):363-4.
 20. Wielosz E, Majdan M, Suszek D, Smarz-Widelska I, Korolczuk A, Korobowicz E. Nephrotic syndrome as a clinical manifestation of systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2007 Sep;27(11):1087-9.
-