

4η Ετήσια Επιστημονική Εκδήλωση
Νεφρολογικού Τμήματος
ΓΝ "Παπαγεωργίου" Θεσσαλονίκης
(στη μνήμη του Γιώργου Σπικελλαρίου)

Περί Θεραπευτικής Αφαίρεσης

14-16

Δεκεμβρίου 2018

Ξενοδοχείο Electra Palace
Θεσσαλονίκη



Ελληνικό Νεφρολογικό
Επειπλού (ΕΝΕ)

Ελληνικό Διεθνές
Ακαδημαϊκός
Επίκλητος Κληρονομικός Οργανισμός

ΕΠΙΒΕΛΛΙΟΝΑΣ
"Υπεραρχεία"



Γραφείο Εγγραφών: **VOYAGER TRAVEL AND CONGRESS**, Βασ. Ηρακλείου 26, 54624 Βιτσαλάνεια
Tel: 2310 250403, 2310 250405, Fax: 2310 250418, e-mail: info@voyagetravel.gr, www.voyagetravel.gr

Η εφαρμογή της θεραπευτικής αφαίρεσης στις ανοσοσυμπλεγματικές σπειραματονεφρίτιδες

Μαρία Στάγκου

Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ,

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice
Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the
American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue

Disease	TA Modality	Indication	Category	Grade
Cryoglobulinemia	TPE	Symptomatic/severe	II	2A
	IA	Symptomatic/severe	II	2B
Systemic Lupus Erythematosus	TPE	Severe	II	2C
	TPE	Nephritis	IV	1B
Henoch-Schonlein purpura	TPE	Crescentic	III	2C
	TPE	Severe extrarenal disease	III	2C
IgA Nephropathy	TPE	Crescentic	III	2B
	TPE	Chronic Progressive	III	2C

Journal of Clinical Apheresis 31:149–338 (2016)

Category Definitions for Therapeutic Apheresis Category Description

- I** Disorders for which apheresis is accepted as **first-line** therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
- II** Disorders for which apheresis is accepted as **second-line** therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
- III** Optimum role of apheresis therapy is **not established**. Decision making should be individualized.
- IV** Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be **ineffective or harmful**.

Recommendation	Description	Methodological quality of supporting evidence	Implications
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1B	Strong recommendation, moderate quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
Grade 2A	Weak recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Κρυοσφαιριναιμία

Κρυοσφαιρίνες: Ανοσοσφαιρίνες οι οποίες καθιζάνουν στον ορό στους 4°C,
Εναπόθεση στο τοίχωμα μικρών αγγείων

- ενεργοποίηση φλεγμονής (συμπλήρωμα, συσσώρευση λευκοκυττάρων)
- απόφραξη αγγείων

Type I
MGUS
Multiple Myeloma(IgG)
Waldenstrom's macroglobulinemia (IgM)
Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

monoclonal IgG or IgM

40%

60%

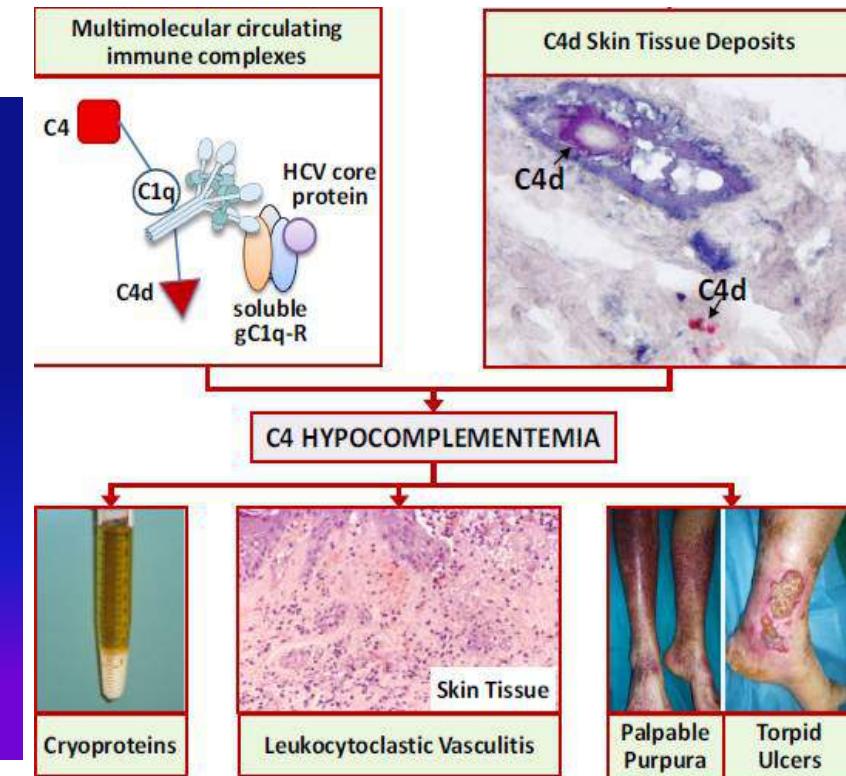
Type II
Hepatitis C
HIV, HBV, lymphoproliferative disorders, MCTD

polyclonal IgG+monoclonal IgM (RF)

90%

Type III
HCV, MCTD

polyclonal IgG/IgM



Κλινικές εκδηλώσεις Κρυοσφαιριναίμιας

Εξαρτώνται από την εναπόθεση των κρυοσφαιρινών
Εξάνθημα, έλκη, αρθραλγίες, περιφερική νευροπάθεια
Συστηματική αγγειίτιδα

Νεφρική προσβολή: Υπερπλαστική Σπειραματονεφρίτιδα
κατά τη διάγνωση: 20%
στην παρακολούθηση: 50%

30% χρόνια βλάβη οργάνου στόχου
15% βαριές επιπλοκές

Διάγνωση

Ιστορικό, φυσική εξέταση, ↓C3, ↓C4,

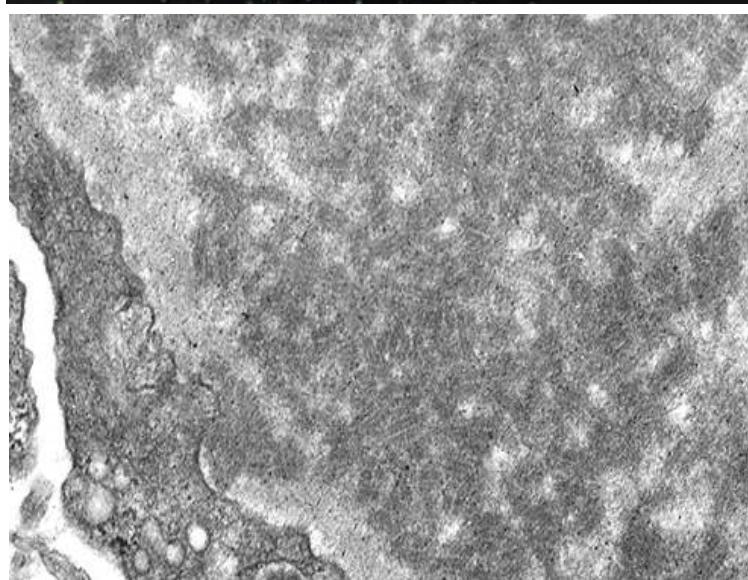
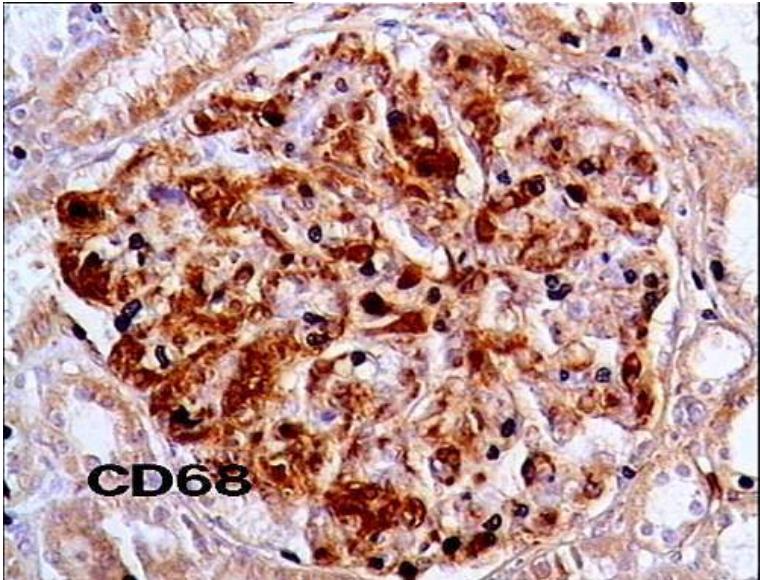
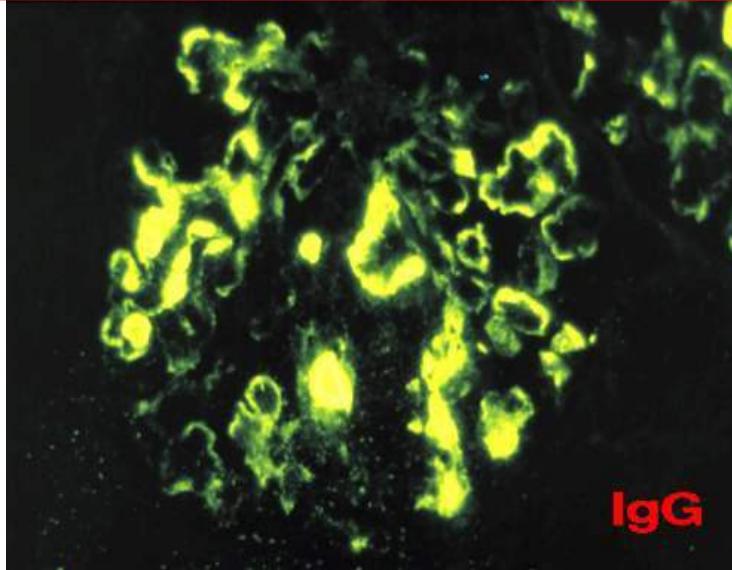
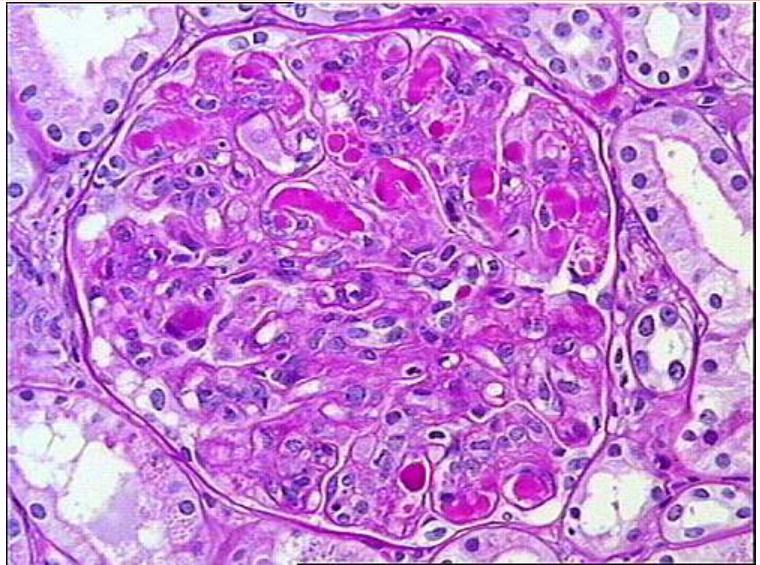
Ανίχνευση κρυοσφαιρινών (1-4C)

Ποσοτικός προσδιορισμός κρυοσφαιρινών (κρυοκρίτης)

Τύπο I υψηλότερος κρυοκρίτης σε σχέση με Τύπο II ή III



Κρυοσφαιριναίμια



Μεμβρανοπαραγωγική ΣΝ

Μεσαγγειακή υπερπλασία,
Λόβωση, διπλή παρυφή,
ενδοτριχοειδική υπερπλασία,
Θρόμβοι

Ανοσοθερισμός: IgG, C3

Ανοσοϊστοχημεία:

Μακροφάγα

Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο:

Υπενδοθηλιακές,
ενδομεμβρανικές,
υποεπιθηλιακές εναποθέσεις

Ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία της κρυοσφαιριναιμίας

Incidence: About 50% of patients with chronic HCV	Procedure	Indication	Recommendation	Category
	TPE	Severe/symptomatic	Grade 2A	II
	IA	Severe/symptomatic	Grade 2B	II
No. of reported patients:>300	RCT	CT	CS	CR
TPE	1(57)	0	24(302)	NA
IA	1(17)	0	1(4)	0

Στόχος της PE

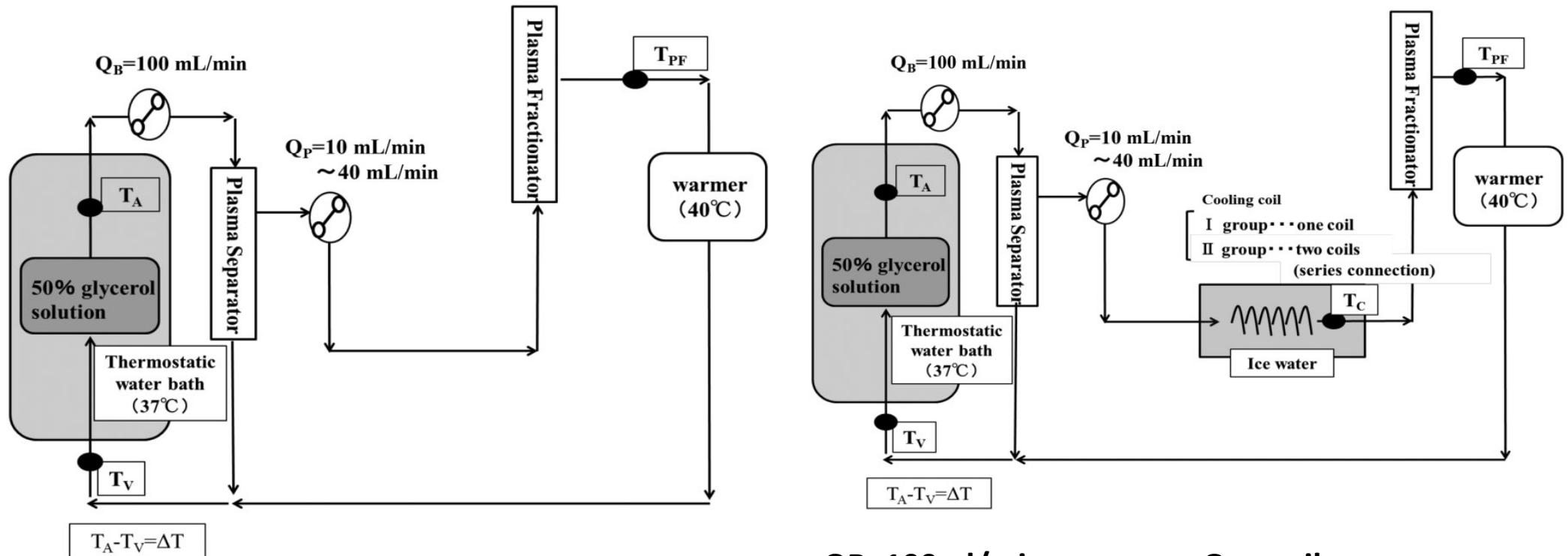
1. Απομάκρυνση κρυοσφαιρινών
2. Απομάκρυνση παθογόνου αιτίας
3. Ελάττωση κυτταροκινών
4. Απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων

⇒ start exchanging at least 1 plasma volume 3 times per week for 2 to 3 weeks using the clinical response to guide subsequent therapy

Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: A descriptive analysis

Study	Type of apheresis	Number of exchanges	Replacement solution
Scarpato et al. [2]	Plasma exchange with centrifugation	1 session q15 days	Not mentioned
Auzerie et al. [16]	Plasma exchange	1–3 plasma exchanges per week for 1–12 months	Not mentioned
Cacoub et al. [6]	Plasma exchange	Thrice weekly for 2 weeks, twice weekly for 2 weeks, once weekly for 2 weeks	500 mL fluid gelatin and 4% albumin
Siami et al. [17]	Cryofiltration	Range 3–215 treatments	None
Russo et al. [4]	Plasma exchange vs double cascade filtration	6–8 every other day	Not mentioned
Cohen et al. [3]	Plasma exchange	Thrice weekly for 3 weeks twice weekly for 2 weeks once weekly for 3 weeks	60 mL/kg replaced with equal volume of 4% albumin or gelatin
Siami et al. [18]	Cryoglobulin filter	Not mentioned	None
Karmochkine et al. [19]	Plasma exchange	1 session plasma exchanger month, mean 57 sessions (range 26–185)	5% Albumin–saline solution
Visco et al. [20]	Plasma exchange	14 cycles, mean 2 (range 1–6). Thrice weekly for 3 weeks then tapered according to clinical response	Plasma and/or protein-saline
Frankel et al. [5]	Plasma exchange	6 required intermittent plasma exchange for long term, three did not require long term treatment	Not mentioned
D'Amico et al. [11]	Plasma exchange	Average of 13 exchanges	Not mentioned

Optimum Conditions for the Efficacy and Safety of Cryofiltration Apheresis: An Analysis of Circuit Temperatures Depending on Plasma Flow Rate and Cooling Coil Lengths/Turns



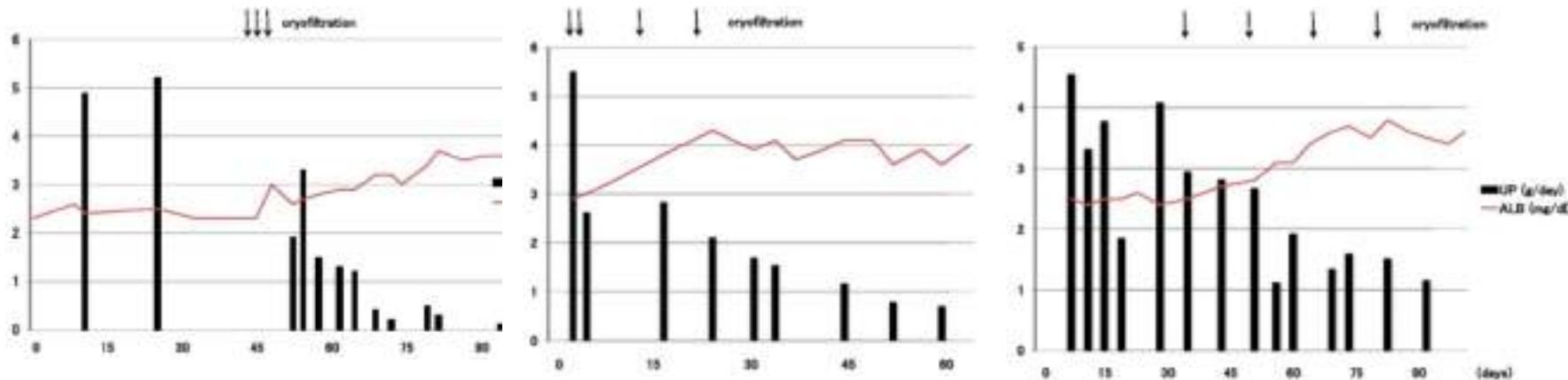
$$Q_B = 100 \text{ mL/min}$$

$$Q_P = 10 \text{ mL/min} \quad \sim 40 \text{ mL/min}$$

One coil:
7700-mm-long, 19 turns,
50-mL priming

Efficacy of Cryofiltration for Treatment of Mixed Cryoglobulinemia: A Report of Four Cases

Age, sex	Manifestations	HCV Ab	Therapy
42, male	Nephrotic syndrome Acute kidney injury	+	Steroids + PEG INF α
69, male	Peripheral neuropathy	+	Steroids + PEG INF α
46, male	Nephrotic syndrome Acute kidney injury	+	Steroids + PEG INF α
73, male	Nephrotic syndrome Skin purpura Acute kidney injury	-	Steroids

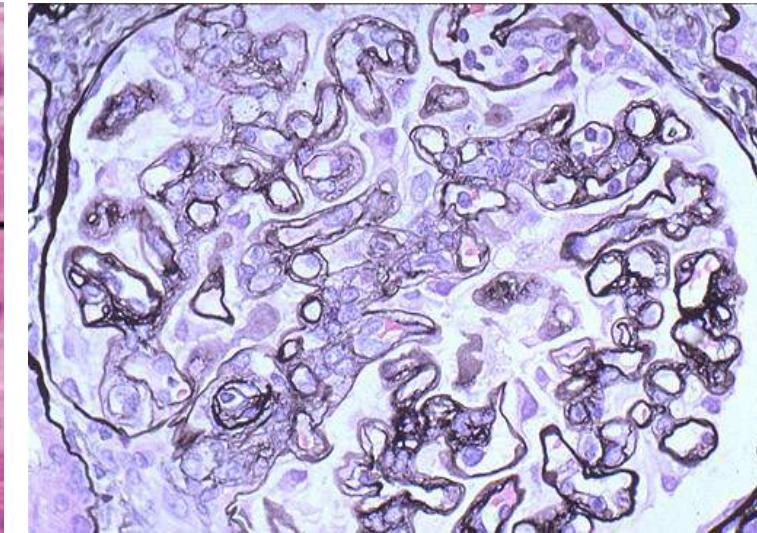
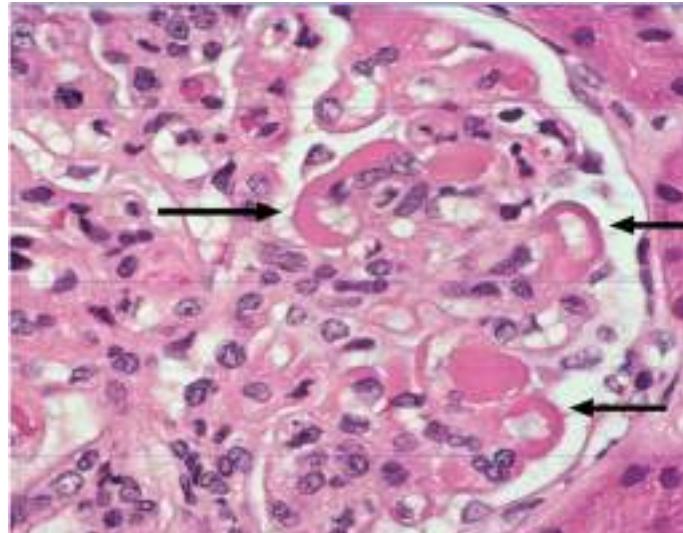
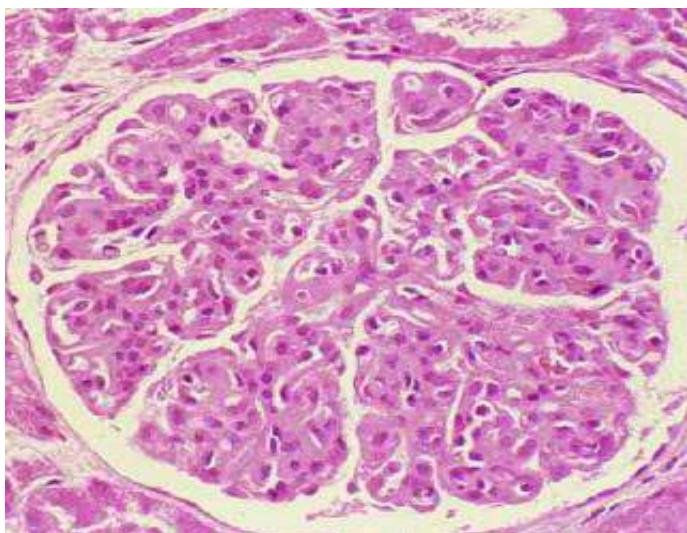


Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)

ΔΕΝ πρόκειται για κλινική διάγνωση

Αποτελεί περιγραφή ιστολογικής εικόνας :

Μεσαγγειακή υπερπλασία, ενδοτριχοειδική υπερπλασία, διπλή παρυφή της βασικής μεμβράνης, μεσαγγειακές, υπενδοθηλιακές, υποεπιθηλιακές εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και στοιχέιων του συμπληρώματος



Classification

Idiopathic

Type I

Type II

Type III

Secondary

Infection

Hepatitis C and B

Visceral abscess

Infectious endocarditis

Shunt nephritis

Mycoplasma infection

Rheumatologic disease

SLE

Scleroderna

Sjogren syndrome

Mixed essential cryoglobulinemia with
or without hepatitis C infection

Malignancy

Carcinoma,Lymphoma,Leukemia

Complement deficiency

Hereditary C2,C4 deficiency

Παλαιότερη Ταξινόμηση

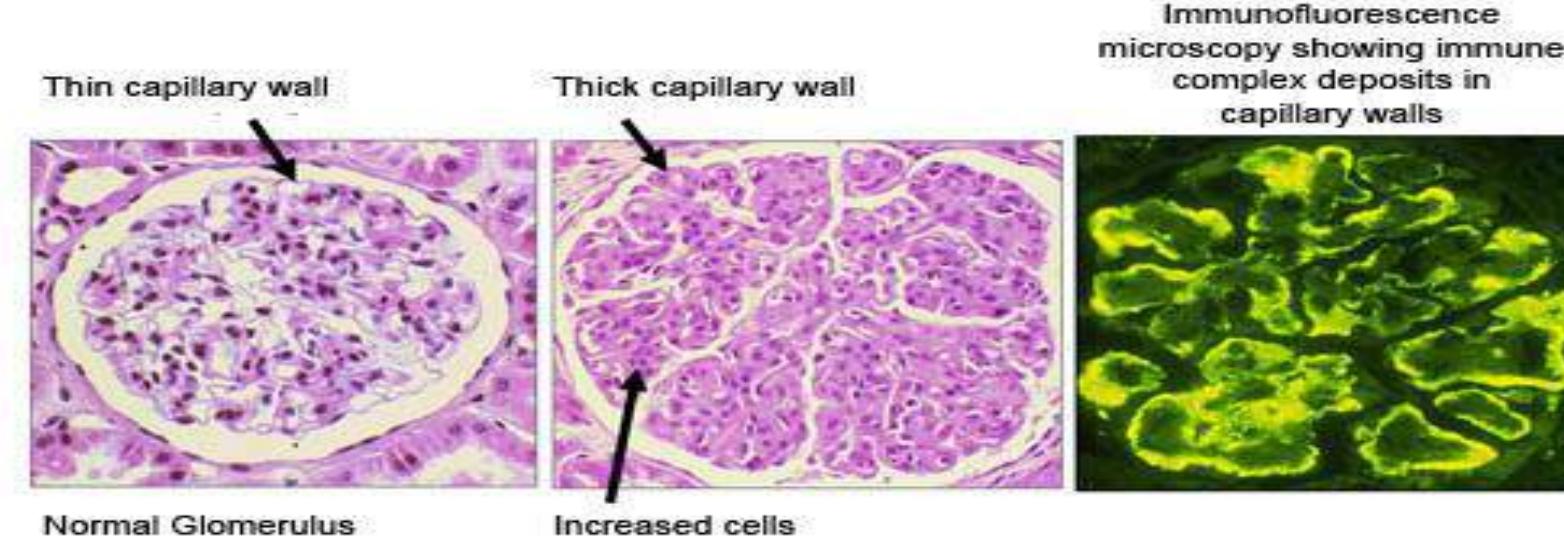
1. Πρωτοπαθής
 - i. Type I MPGN
 - ii. Type II MPGN
 - iii. Type III MPGN



Η διαφορά μεταξύ τύπου I και II συνίσταται στον τύπο των ανοσο-εναποθέσεων

Type I MPGN ανοσοσφαιρίνες (IgG, IgM) και συμπλήρωμα (C3, C1)

Membranoproliferative Glomerulonephritis Type I
Glomerulus Viewed by Light Microscopy (left) and
Immunofluorescence Microscopy (right)



Παλαιότερη Ταξινόμηση

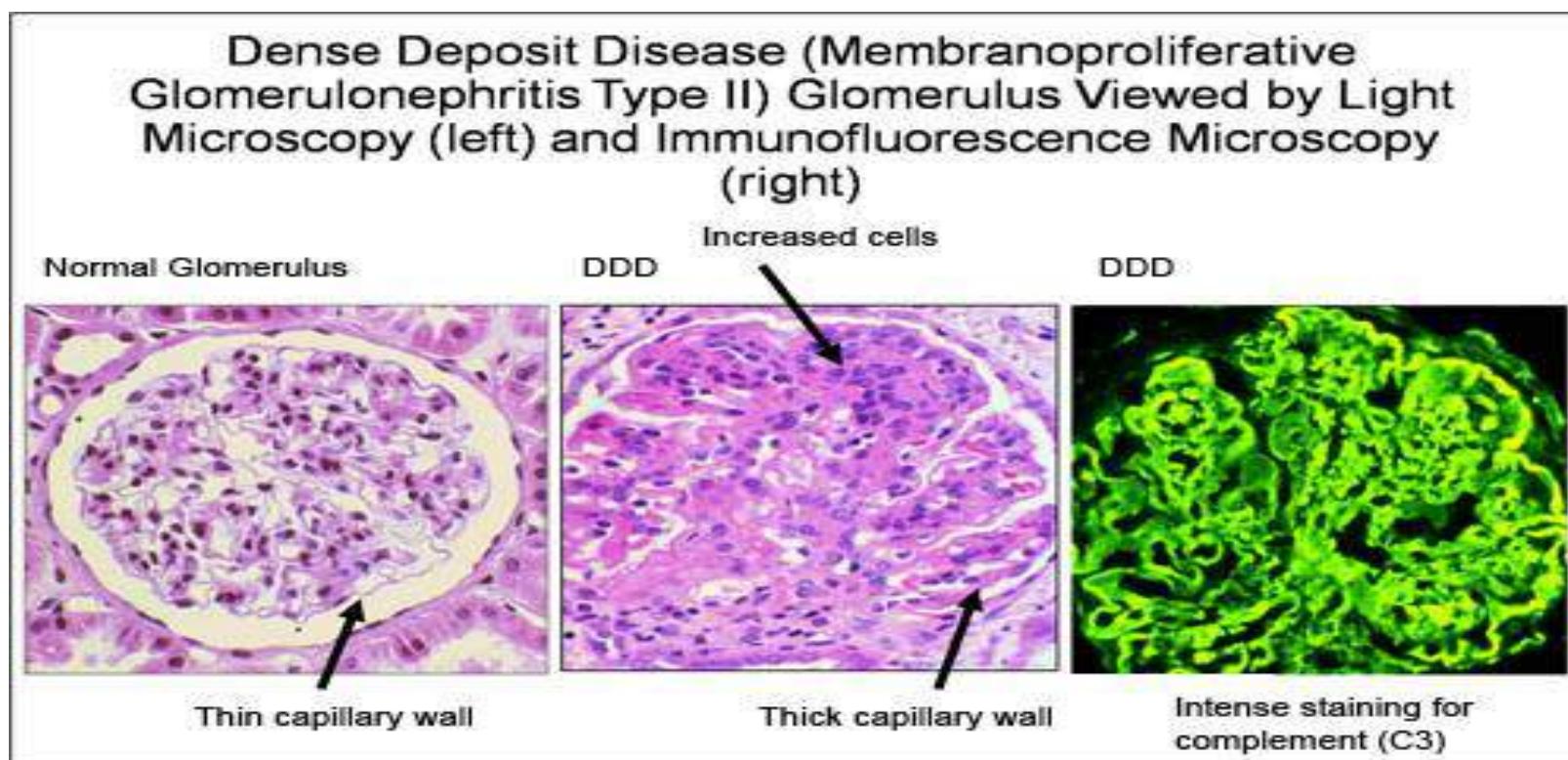
1. Πρωτοπαθής

- i. Type I MPGN
- ii. Type II MPGN
- iii. Type III MPGN



Η διαφορά μεταξύ τύπου I και II συνίσταται στον τύπο των ανοσο-εναποθέσεων

Type II MPGN Μόνο συμπλήρωμα (C3)



HISTORICAL CLASSIFICATION

MPGN type I

MPGN type II, or dense deposit disease (DDD)

MPGN type III

LIGHT MICROSCOPY

Mesangial proliferation with mesangial interposition and GBM duplications (MPGN pattern)

Diverse glomerular histology with or without MPGN pattern

MPGN pattern, usually with membranous features

ELECTRON MICROSCOPY

Mesangial and subendothelial deposits

Mesangial and intramembranous highly electron-dense deposits

Mesangial, subendothelial, subepithelial, and/or intramembranous deposits

IMMUNO-FLUORESCENCE

C3 with IgG and/or IgM, C1

C3 alone

C3 alone

C3 with IgG and/or IgM, C1

MODERN CATEGORIES

MPGN type I

C3 glomerulopathy

MPGN type III

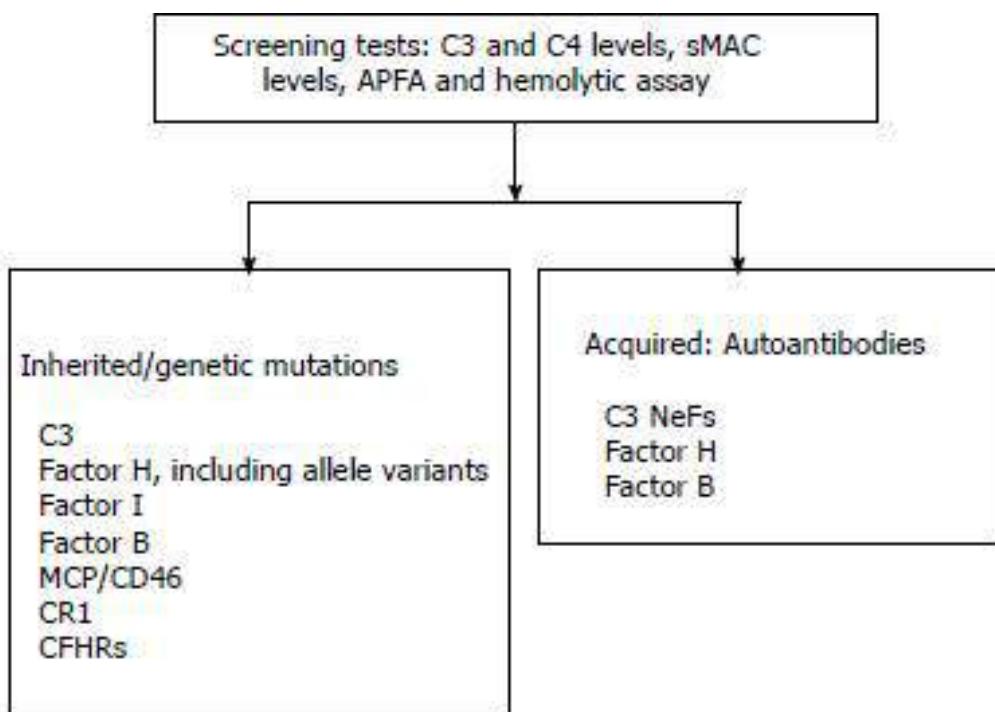
C3GN

DDD

C3GN

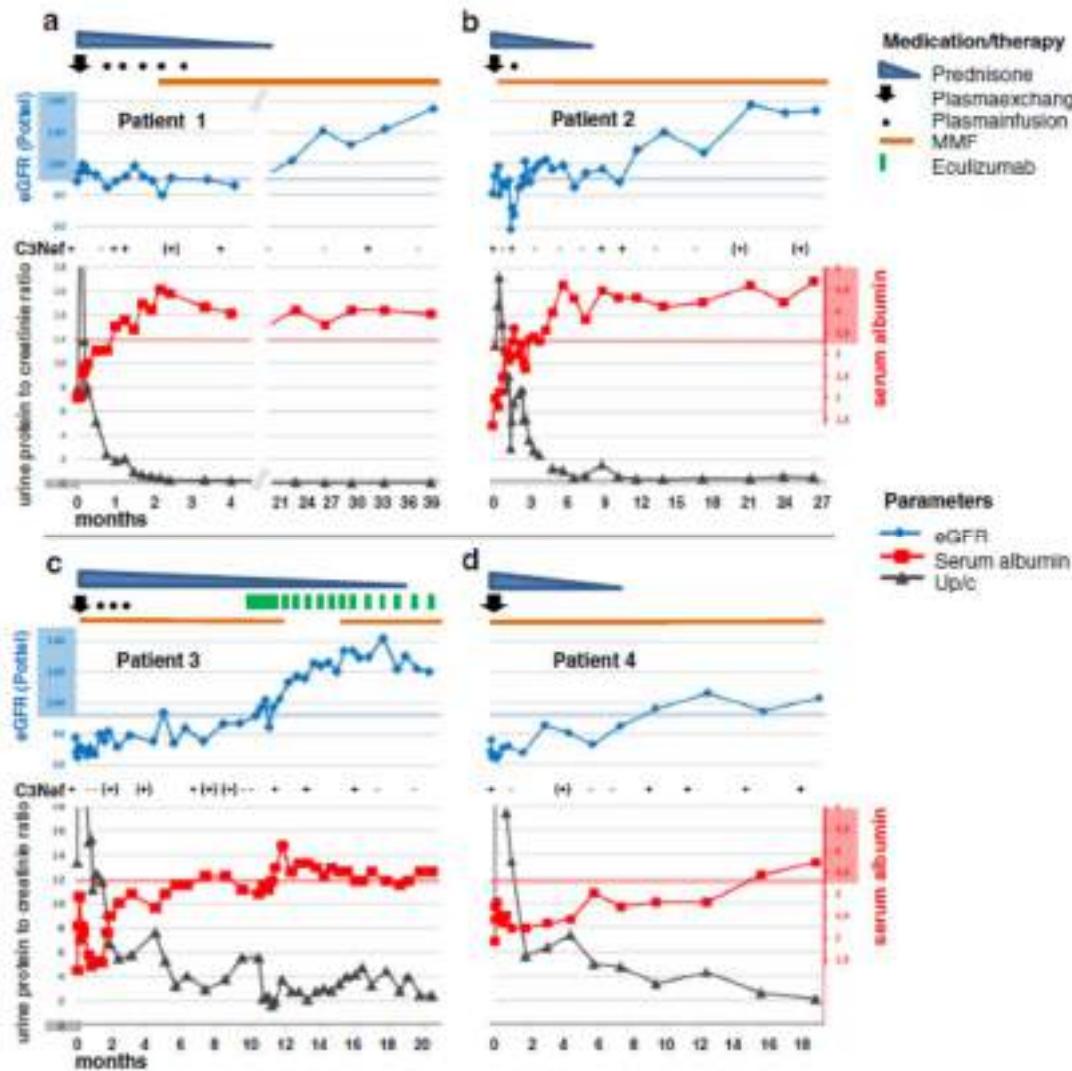
Διαφορική Διάγνωση μεταξύ DDD και C3 Nephropathy

1. Κλινική εικόνα: ↑ΑΠ, αιματουρία, λευκωματουρία±ΝΣ
2. Οπτικό μικροσκόπιο: ανεπαρκές για Δ/Δ
3. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο:
DDD – BM C3N – υπενδοθηλιακές, μεσαγγειακές εναποθέσεις
4. Ενεργοποίηση εναλλακτικής οδού συμπληρώματος (ΑΡ)



	C3N	DDD	Controls
C3	↓↓↓	↓↓↓	κφ
C3d	↑↑↑	↑↑↑	κφ
C3Nef	↑	↑↑↑	κφ
Factor B	↓↓↓	↓↓↓	κφ
Bb	↓↓↓	↓↓↓	κφ
C5	↓↓↓	↓↓↓	κφ
C5a	↑↑↑	κφ	κφ
C5b-9	↑↑↑	↑	κφ

Πλασμαφαίρεση σε DDD/C3 glomerulopathy



Απομάκρυνση παραγόντων του
συμπληρώματος: C3Nef, C5a, C3a,

- 4 ασθενείς 7-15 χρ, με DDD/C3GN και C3Nef(+)
(ταχεία ↓eGFR, Uprot, MA)

➤ 6-8 συνεδρίες PE σε 2 εβδομάδες

Αντικατάσταση κατά 2/3 με αλβουμίνη

1/3 με FFP

➤ Pred, MMF, Eculizumab, ACEi/ARBs

⇒ Καλή ανταπόκριση σε ασθενείς με DDD
και έγκαιρη έναρξη αγωγής

Pediatr Nephrol 2015

Classification

Idiopathic

Type I

Type II

Type III

Secondary

Infection

Hepatitis C and B

Visceral abscess

Infectious endocarditis

Shunt nephritis

Mycoplasma infection

Rheumatologic disease

SLE

Scleroderna

Sjogren syndrome

Mixed essential cryoglobulinemia with
or without hepatitis C infection

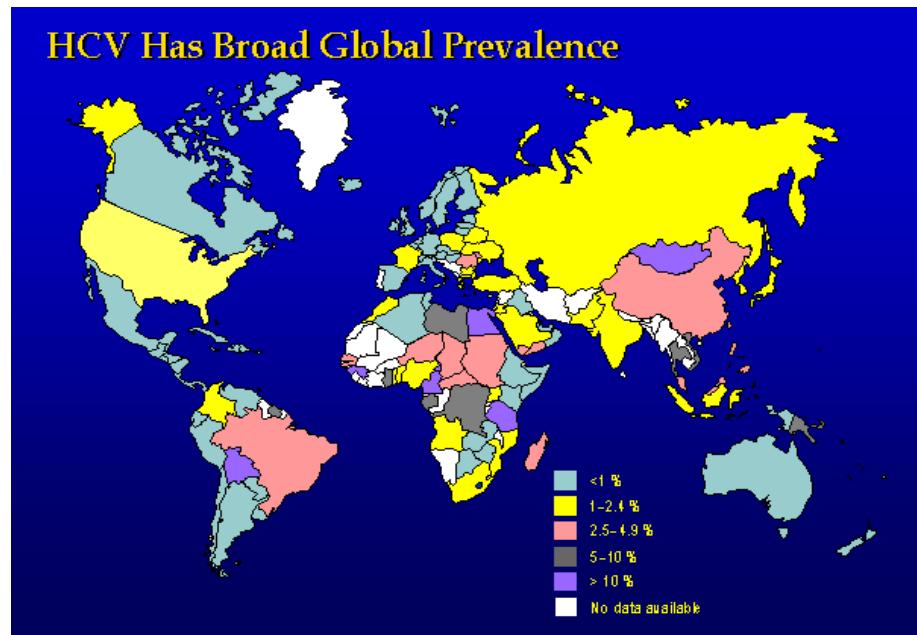
Malignancy

Carcinoma,Lymphoma,Leukemia

Complement deficiency

Hereditary C2,C4 deficiency

Ηπατίτιδα C



170.000.000 θετικοί σε anti-HCV

(2,35% πληθυσμού)

3-4.000.000 νέοι ασθενείς κάθε χρόνο

Συστηματική νόσος - Εξωηπατικές εκδηλώσεις

1. Δερματικές

(porphyria cutanea tarda, lichen planus)

2. Οροαρνητική αρθρίτιδα

3. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

4. Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα

5. Κρυοσφαιριναιμία

6. Σπειραματικά νοσήματα

Περίπου 40% των ασθενών αναπτύσσουν ≥ εξωηπατική εκδήλωση

ΣΝ σχετιζόμενες με HCV λοίμωξη

Αυτόχθονες νεφροί:

- Μεμβρανοπαραγωγική ΣΝ	54%
- Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση	24%
- Μεσαγγειοϋπερπλαστική ΣΝ	18%
- Μεμβρανώδης ΣΝ	4%
- Ινιδώδης ΣΝ	
- Ανοσοτακτοειδής ΣΝ	
- IgA νεφροπάθεια	
- Θροιμβωτική μικροαγγειοπάθεια	
- Αγγειϊτιδα με νεφρική συμμετοχή	
- Διάμεση νεφρίτιδα	

➤ MPGN τύπου I σχετιζόμενη
με κρυοσφαιριναιμία τύπου II

Μεταμοσχευμένος νεφρός

Πρώιμες επιπλοκές

Θροιμβωτική μικροαγγειοπάθεια

Οξεία σπειραματοπάθεια μοσχεύματος

Όψιμες επιπλοκές

Μεμβρανοπαραγωγική ΣΝ

Μεμβρανώδης ΣΝ

Μεσαγγειοϋπερπλαστική ΣΝ

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

De novo cryoglobulinemic glomerulonephritis

Συσχέτιση με την ιντερφερόνη

Οξεία απόρριψη μοσχεύματος

Crescentic σπειραματονεφρίτιδα

Παθογένεια της σπειραματικής προσβολής σε HCV λοίμωξη

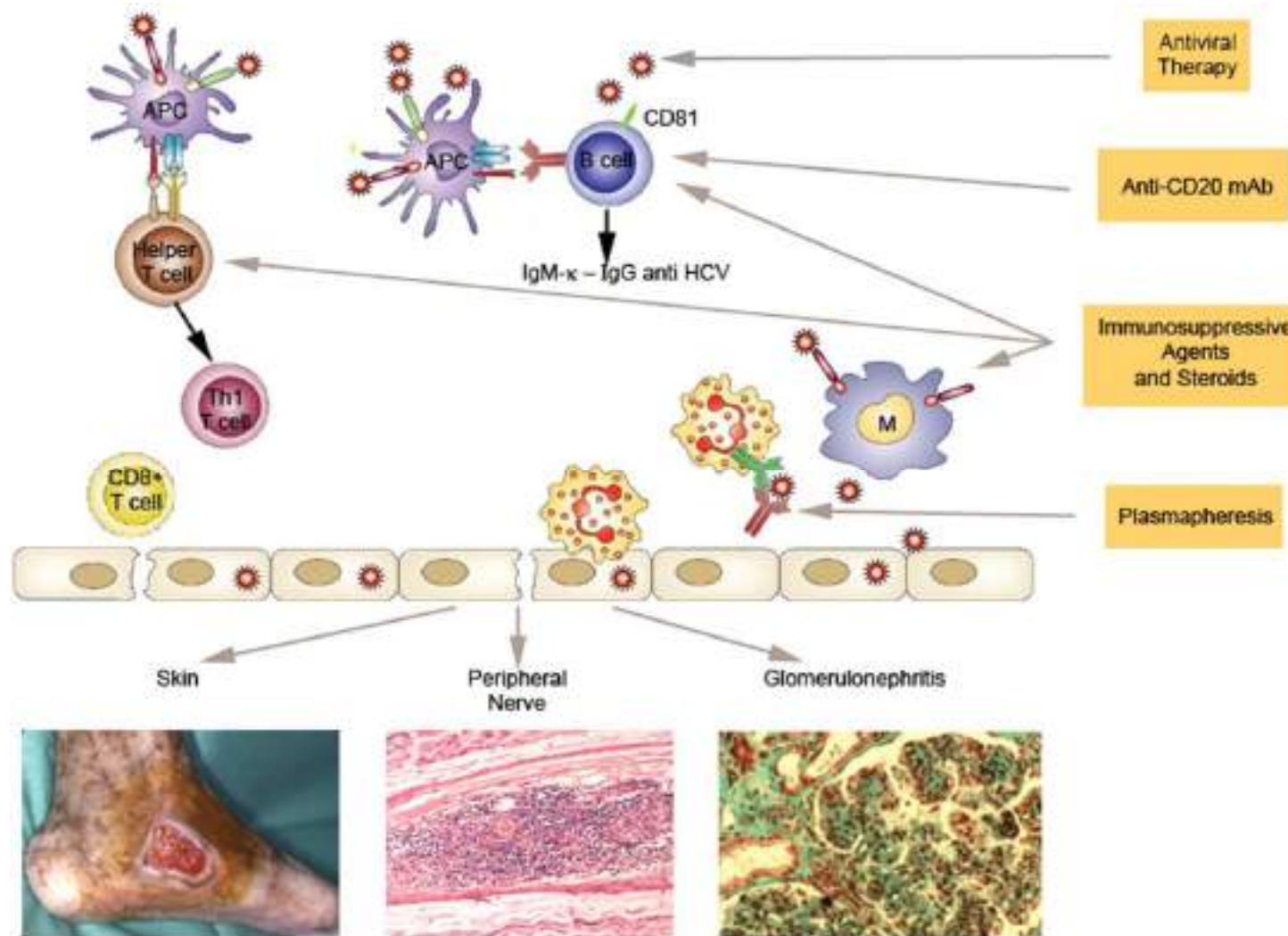
- 1. Άμεση εναπόθεση του ιού στο νεφρικό παρέγχυμα**
- 2. Μη-ανοσολογικής αιτιολογίας**
- 3. Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων**
- 4. Κρυοσφαιριναιμία**

HCV λοίμωξη: 36-54% κρυοσφαιριναιμία MC type II, III

συνήθως monoclonal IgMκ

Κρυοσφαιριναιμία: 80-90% σχετίζεται με HCV λοίμωξη

Θεραπευτική προσέγγιση νεφρικής προσβολής σε HCV λοίμωξη

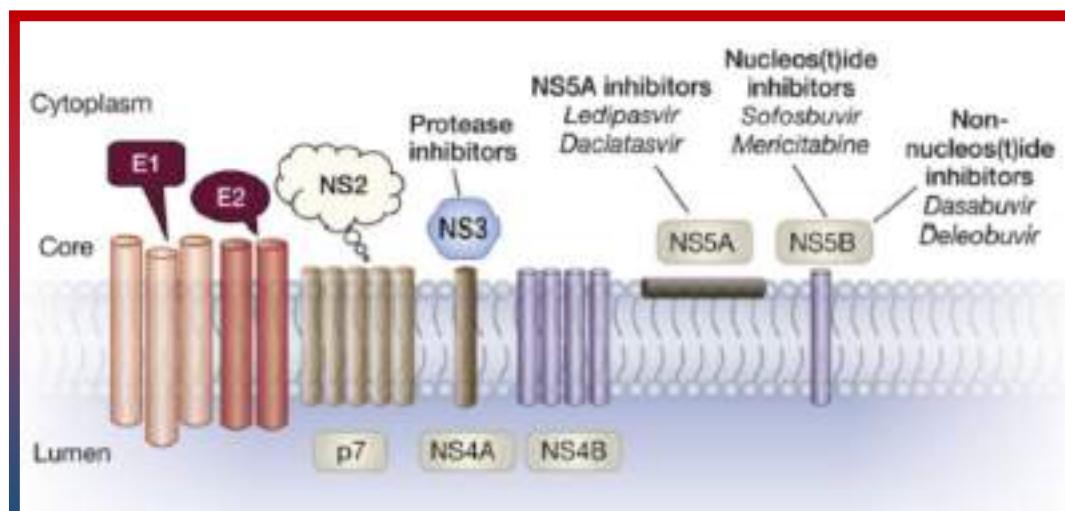




EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 European Association for the Study of the Liver

- Ασθενείς με HCV και σοβαρές εξωηπατικές εκδηλώσεις, όπως **μικτή κρυοσφαιριναιμία ή σπειραματοπάθεια: Άμεση έναρξη αντιικής αγωγής**
- Ανοσοκατασταλτική αγωγή?
rituximab, corticosteroids, cyclophosphamide, plasma exchange

Multidisciplinary team



New direct acting antiviral agents (DAA)

Είναι επαρκής η αντιική αγωγή ή απαιτείται και ανοσοκατασταλτική αγωγή?

- Κρυοσφαιριναιμία
- Σπειραματικά νοσήματα

2008



KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

Treatment of HCV-associated Glomerulonephritis

- Treatment should be focused **on reducing or eliminating HCV replication**, and reducing the formation and glomerular deposition of HCV containing immune complexes (including cryoglobulins).
- There **is very low-quality evidence** to suggest that patients with HCV-associated GN and severe kidney manifestations require **additional treatment with immunosuppression and/or corticosteroids and/ or plasma exchange**.

2018



KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

Treatment of HCV-associated Glomerulonephritis

5.2: We recommend that patients with HCV-associated glomerular disease be treated for HCV (1A).

5.2.1: We recommend that patients with HCV related glomerular disease showing stable kidney function and/or non-nephrotic proteinuria be treated initially with DAA (1C).



2018

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

Treatment of HCV-associated Glomerulonephritis

5.2.2: We recommend that patients with cryoglobulinemic flare, nephrotic syndrome, or rapidly progressive kidney failure be treated, in addition to DAA treatment, with immunosuppressive agents with or without plasma exchange (1C).

5.2.3: We recommend immunosuppressive therapy in patients with histologically active HCV associated glomerular disease who do not respond to antiviral therapy, particularly those with cryoglobulinemic kidney disease (1B).

5.2.3.1: We recommend rituximab as the first-line immunosuppressive treatment (1C).

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Table 2 - Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria for classification of systemic lupus erythematosus (2012)

CLINICAL CRITERIA	IMMUNOLOGICAL CRITERIA
1. Acute cutaneous lupus	1. Anti-Nuclear Antibodies
2. Chronic cutaneous lupus	2. Anti-dsDNA antibodies
3. Oral ulcers	3. Anti-Sm antibodies
4. Non-scarring alopecia	4. Anti-phospholipid antibody
5. Synovitis in 2+joints, and early morning stiffness	5. Low complement
6. Serositis (Pleuritis OR pericarditis)	6. Direct Coombs test + in the absence of haemolytic anaemia
7. Renal disorder (urine PCR or 24h collection representing 500mg/24 h)	
8. Neurologic disorder (Fits/psychosis/depression)	
9. Haemolytic anaemia	
10. Leucopaenia	
11. Thrombocytopenia	

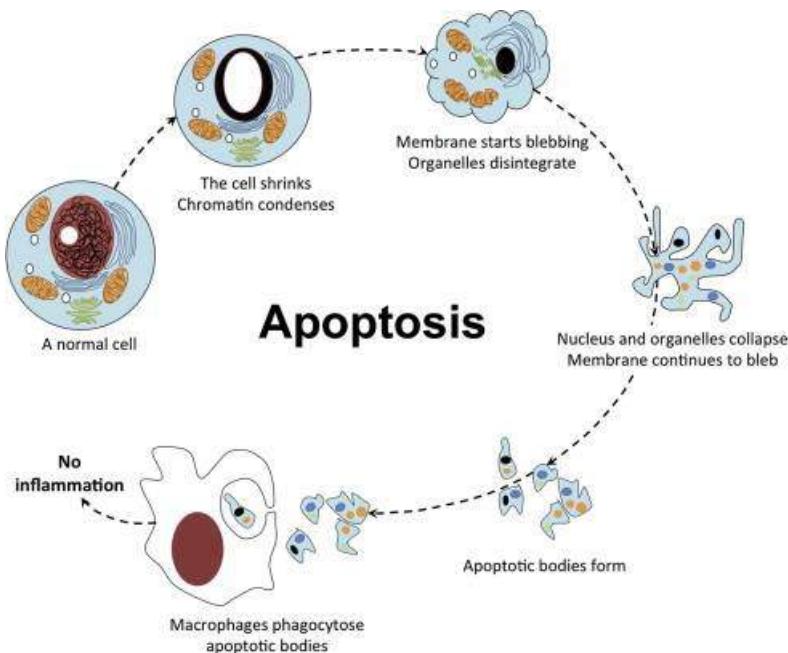
Classification requires four criteria sequentially, including one clinical and one immunological, or biopsy-proven lupus nephritis with a positive antinuclear antibody or anti-double-stranded DNA antibody.

Arthritis Rheum 2012

Παθογένεια του ΣΕΛ:

Δυσλειτουργία του Ανοσολογικού Συστημάτος

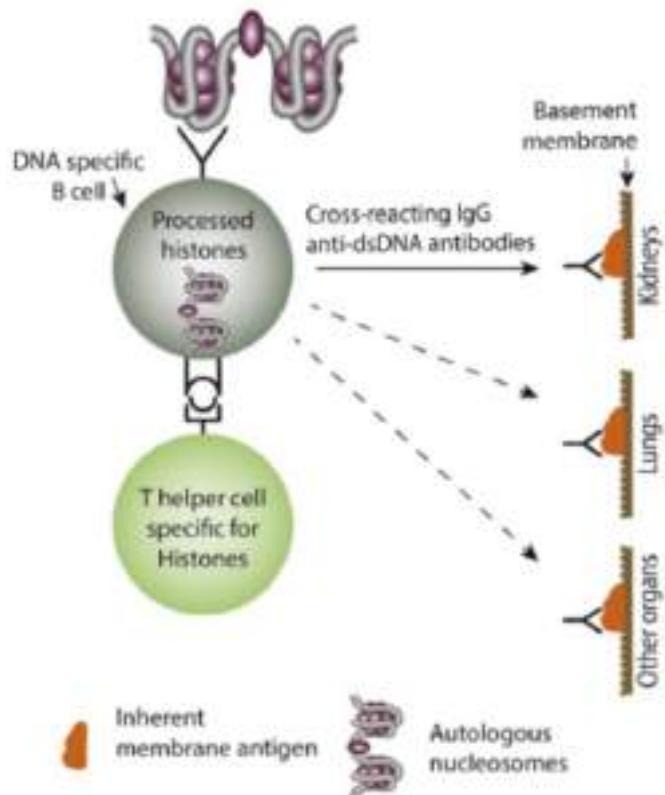
1. Διαταραχή της απόπτωσης, κυτταρικός θάνατος, Εμφάνιση πυρηνικών αντιγόνων
2. Απώλεια ανοσολογικής ανοχής, Ενεργοποίηση Β-λεμφοκυττάρων,
παραγωγή αυτοαντισωμάτων, T-B-cell interactions



3. Δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων
4. Ενεργοποίηση δενδριτικών κυττάρων παραγωγή INF- α
5. Παραγωγή κυτταροκινών (IL-8, INF- α , TNF- β , IL-18, IL-1 β)
6. Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων σε περιφερικά όργανα-στόχους
7. Ενεργοποίηση συμπληρώματος

Παθογένεια της Νεφρίτιδας του ΣΕΛ:

Δημιουργία Ανοσυμπλεγμάτων \Rightarrow Type II ανοσολογική αντίδραση



Δημιουργία αντισωμάτων έναντι τμημάτων του DNA
(anti-DNA)

Διασταυρούμενη αντίδραση με στοιχεία του
σπειράματος (εντακτίνη, λαμινίνη)

Εναπόθεση σε νεφρά, πνεύμονες, άλλα όργανα

Am J Pathol 2016

Παθογένεια της Νεφρίτιδας του ΣΕΛ:

Δημιουργία Ανοσυμπλεγμάτων \Rightarrow Type III ανοσολογική αντίδραση

Δημιουργία anti-DNA αντισωμάτων

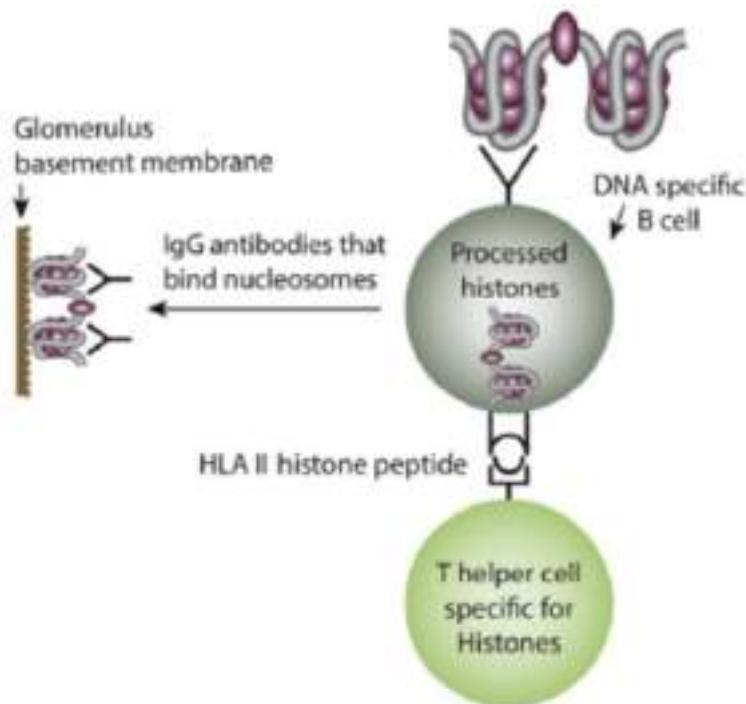
IC: IgG-Ag \rightarrow ενεργοποίηση C

➤ εναπόθεση στο σπείραμα

Απαραίτητη προϋπόθεση:

Ενεργοποίηση του **BAFF**

Fc γ R σε αιμοποιητικά κύτταρα



Tertiary lymphoid structures (TLSs)

Συσσώρευση T cells στο νεφρό

Am J Pathol 2016

Κλινικές εκδηλώσεις

- Αρθραλγίες, αρθρίτιδες 96%
- Δερματικές εκδηλώσεις
 - Εξάνθημα 70%
 - Αλοπεκία 19%
 - Φωτοευαισθησία 44%
- Ορογονίτιδες 47%
- Νεφρική συμμετοχή 30-50%
- Στοματικά έλκη 17-27%
- ΚΝΣ 15-22%

Κλινικές εκδηλώσεις

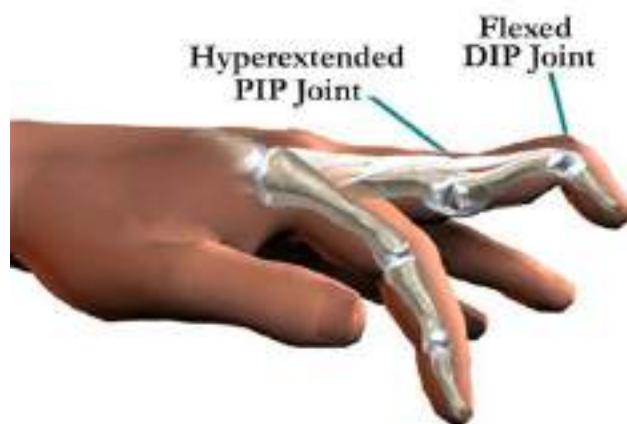
- Συστηματικές εκδηλώσεις

(εμπύρετο, απώλεια βάρους, κακουχία)

- Μυοσκελετικό σύστημα

(αρθραλγίες, μυαλγίες, άσηπτη νέκρωση)

SWAN NECK DEFORMITY



- Νευρικό σύστημα
- Επιληπτικές κρίσεις
- Σύνδρομο Guillain-Barre
- Άσηπτη μηνιγγίτιδα
- Περιφερική μονονευρίτιδα
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Αιμοποιητικό σύστημα

- Αναιμία
- Λευκοπενία - λεμφοπενία
- Θρομβοπενία

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)

Κλινικές εκδηλώσεις

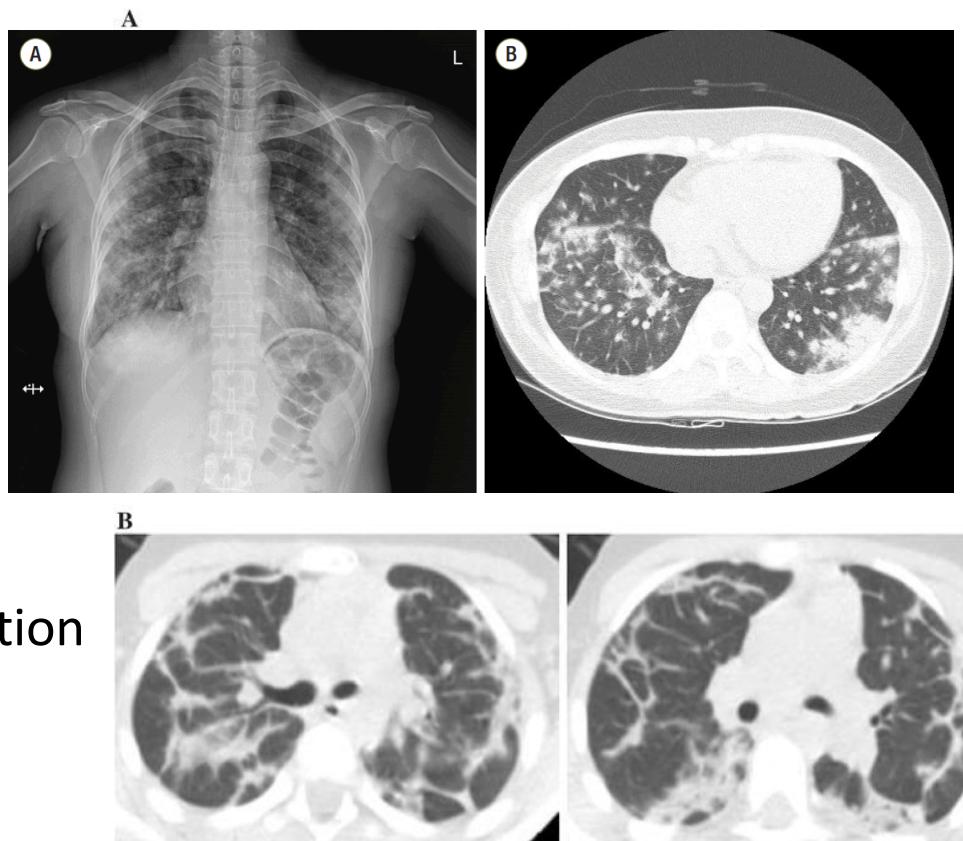
- Δέρμα

- Malar rash- περιορισμένη χρονική διάρκεια-
- Φωτοευαίσθησία – οξεία ή χρόνια-
- Δισκοειδές εξάνθημα – χρόνο εξάνθημα-
- Έλκη στόματος, γενετικών οργάνων
- Φαινόμενο Raynaud
- Livedo reticularis, Τηλαγγειεκτασίες
- Αλοπεκία
- Αγγειτιδικό εξάνθημα



Κλινικές εκδηλώσεις

- Αναπνευστικό σύστημα
- Πλευρίτιδα, πλευριτική συλλογή
- Πνευμονίτιδα
- Πνευμονική υπέρταση
- Διάμεση πνευμονική ίνωση
- Πνευμονική εμβολή
- Complement-mediated pulmonary leukoaggregation
- Καρδιαγγειακό σύστημα
- Περικαρδίτιδα, Μυοκαρδίτιδα



Νεφρική προσβολή στο ΣΕΛ

Κλινικές εκδηλώσεις

Λευκωματουρία	100%	Πρώιμο εύρημα	20-50% ασθενών
Νεφρωσικό σύνδρομο	45-65%	Όψιμο εύρημα	Ενήλικες 60% Παιδιά 80%
Μικροσκοπική αιματουρία	80%		(στα πρώτα 3-5 χρόνια)
Μακροσκοπική αιματουρία	1-2%		
Μείωση GFR	40-80%		
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	1-2%		

➔ Δεν συμβαδίζουν οι κλινικές εκδηλώσεις με τη
βαρύτητα της νεφρικής προσβολής

Cameron JS, JASN 1999

ISN/RPS Classification (2004)

Στάδιο I: Ελάχιστες μεσαγγειακές αλλοιώσεις

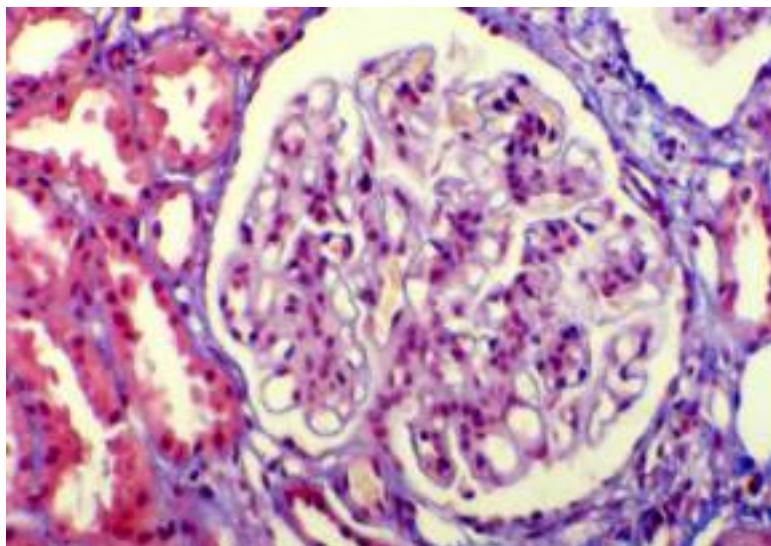
Στάδιο II: Μεσαγγειακή υπερπλασία

Στάδιο III: Εστιακή υπερπλαστική ΣΝ
(<50% σπειραμάτων)

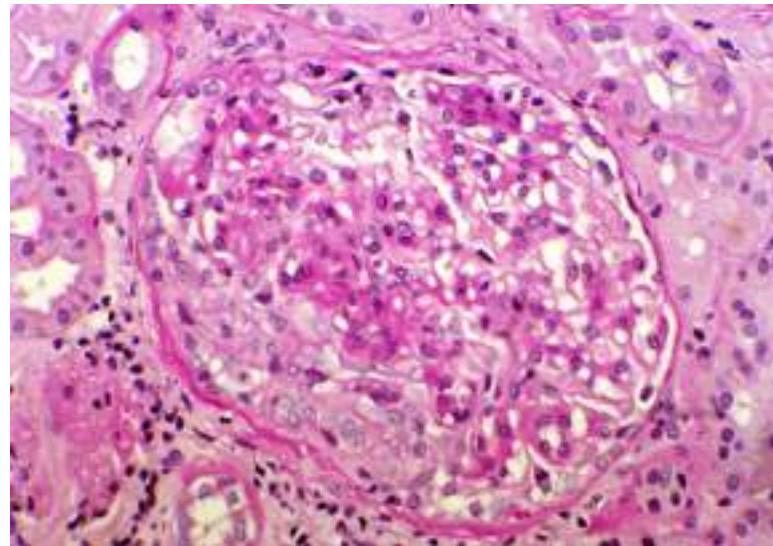
Στάδιο IV: Διάχυτη υπερπλαστική ΣΝ
($\geq 50\%$ σπειραμάτων)

Στάδιο V: Μεμβρανώδης ΣΝ

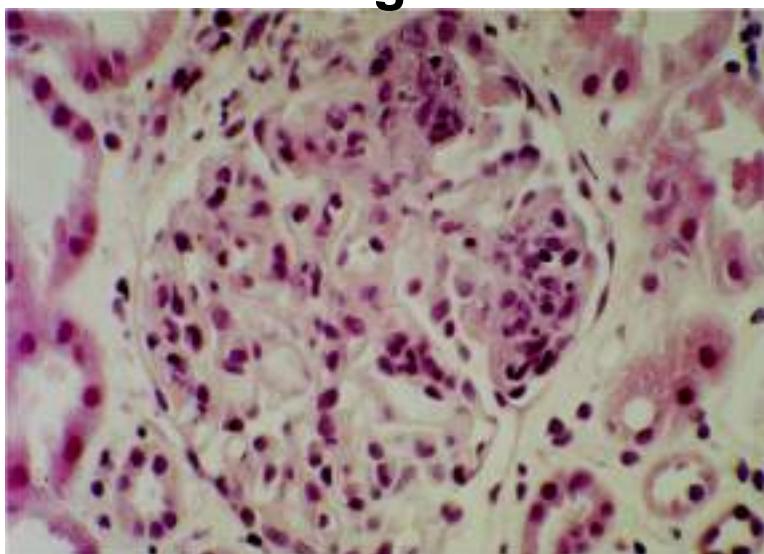
Στάδιο VI: Καθολική σκλήρυνση σπειραμάτων



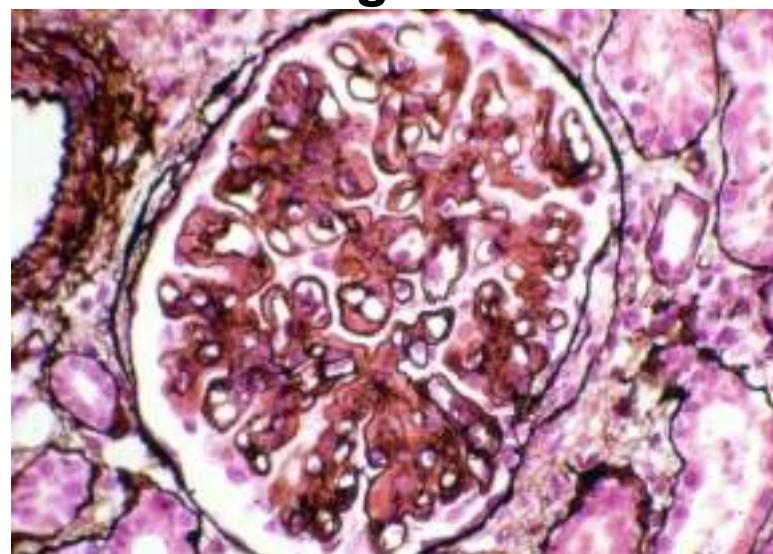
Stage II



Stage III

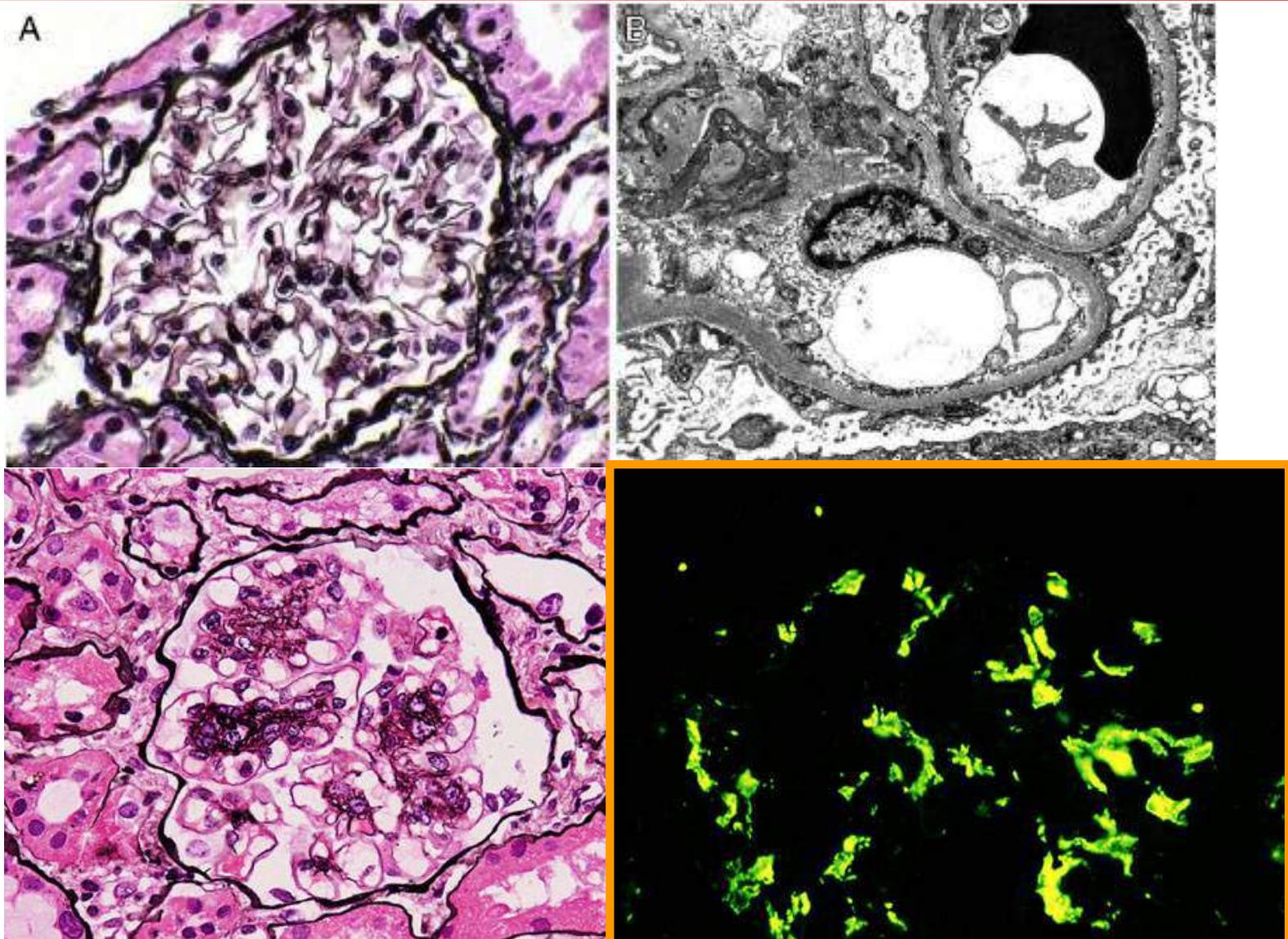


Stage IV

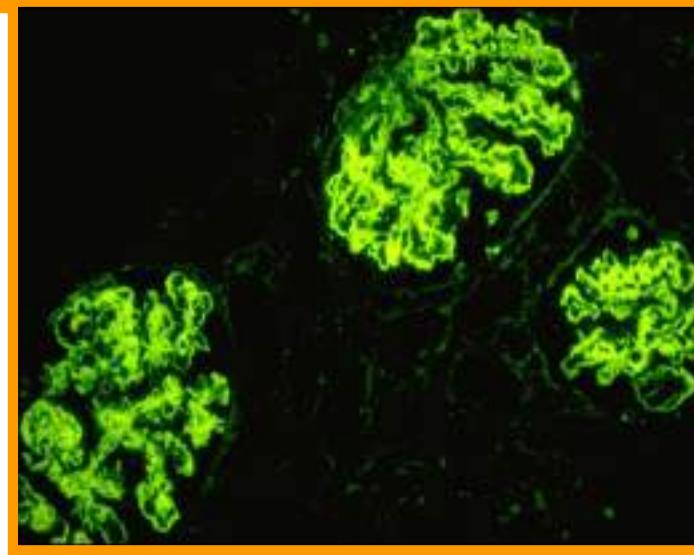
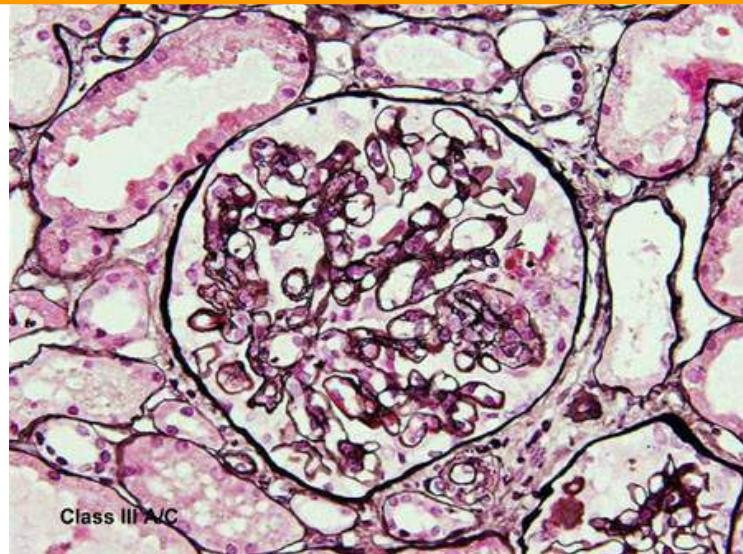
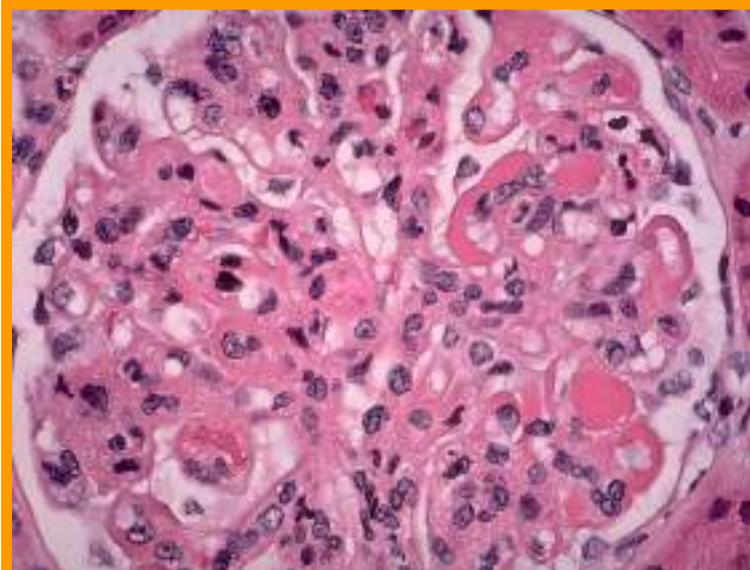


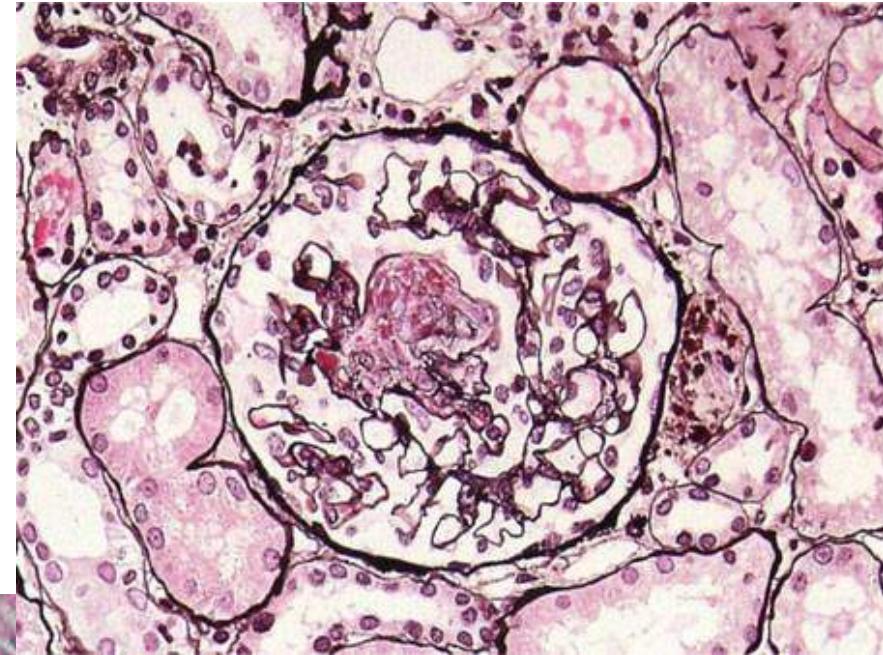
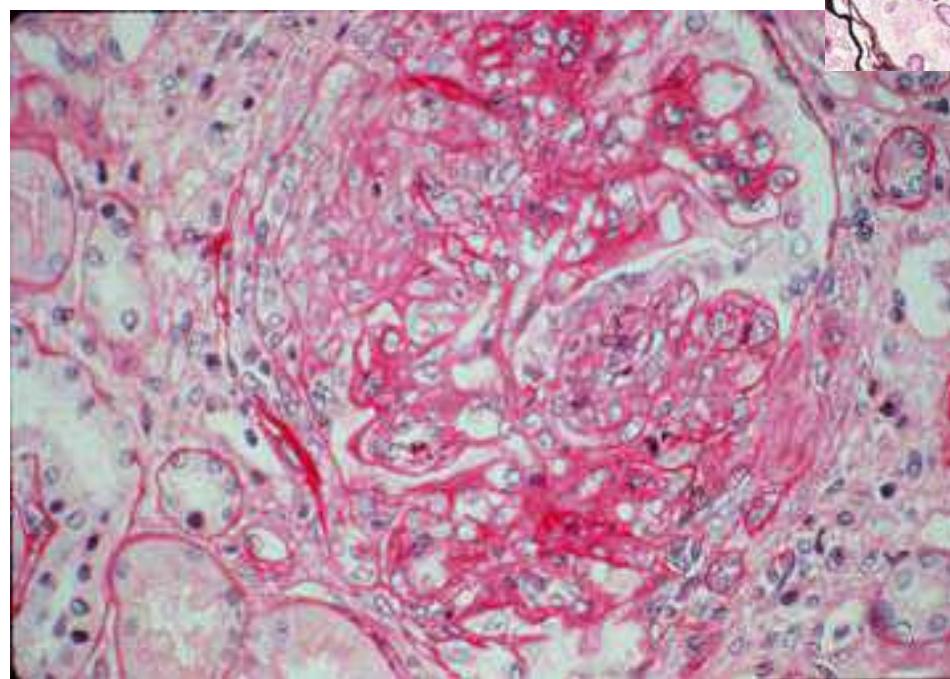
Stage V

Class II: Mesangial proliferative

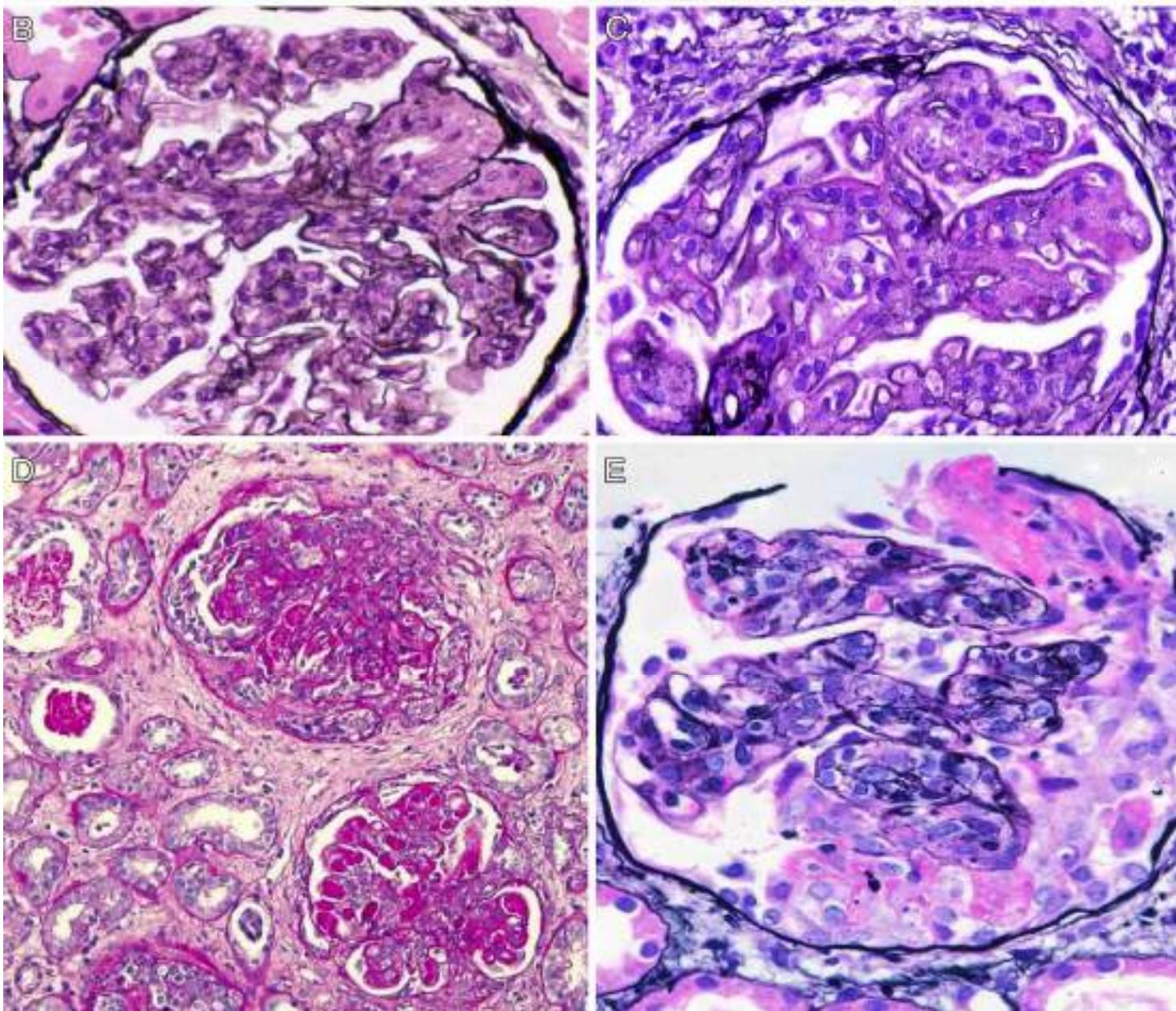


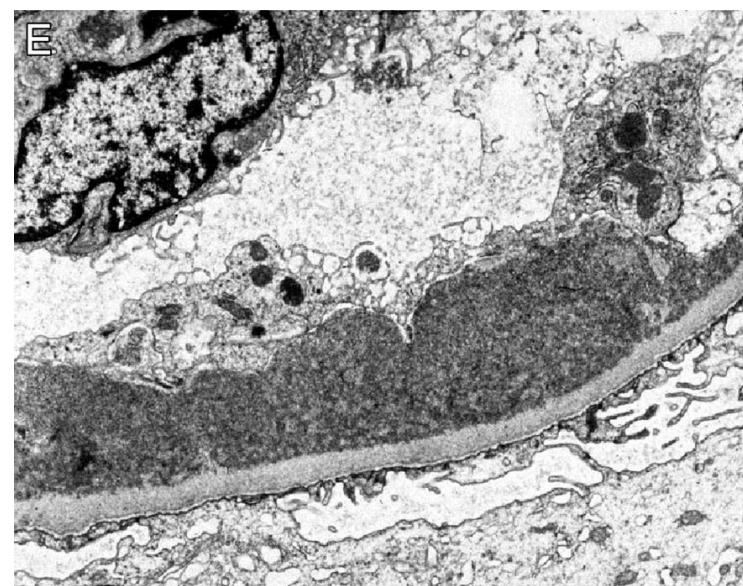
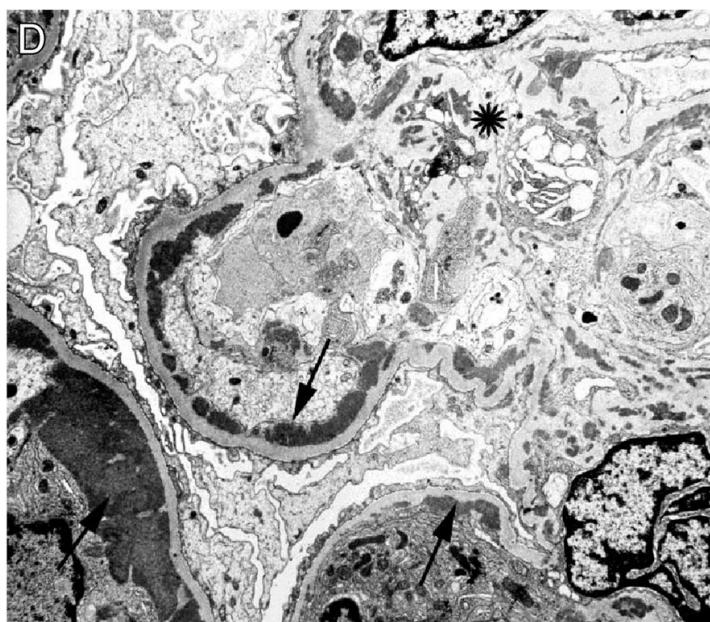
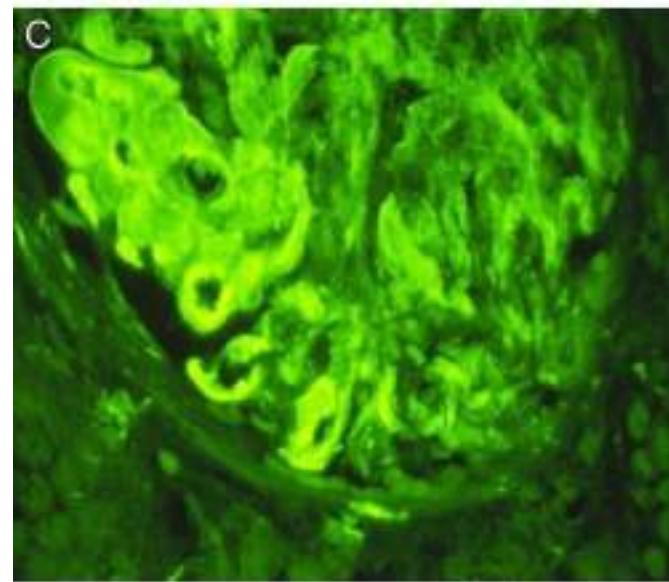
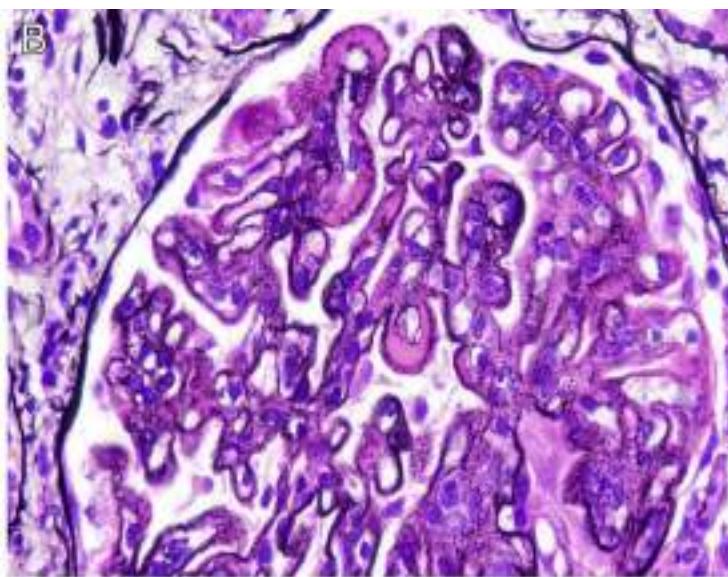
Class III: Focal proliferative

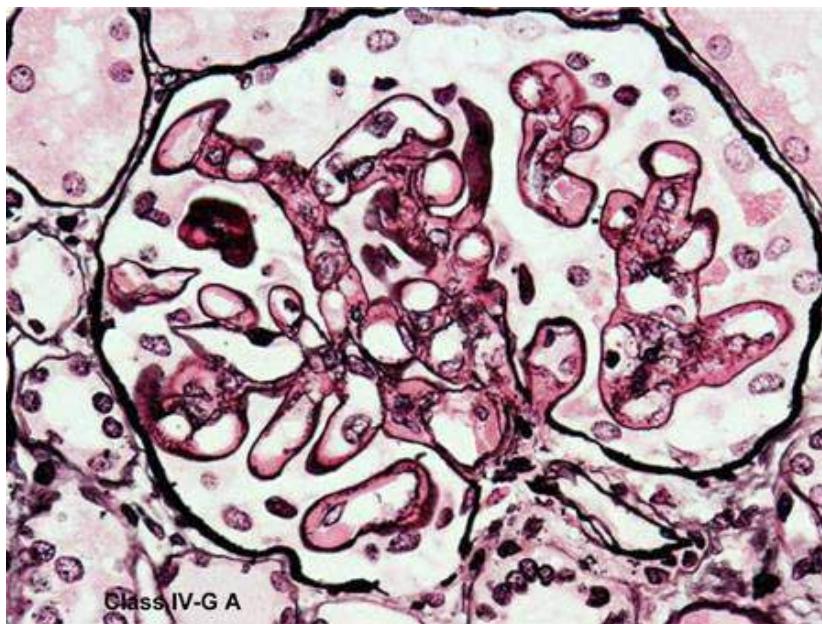




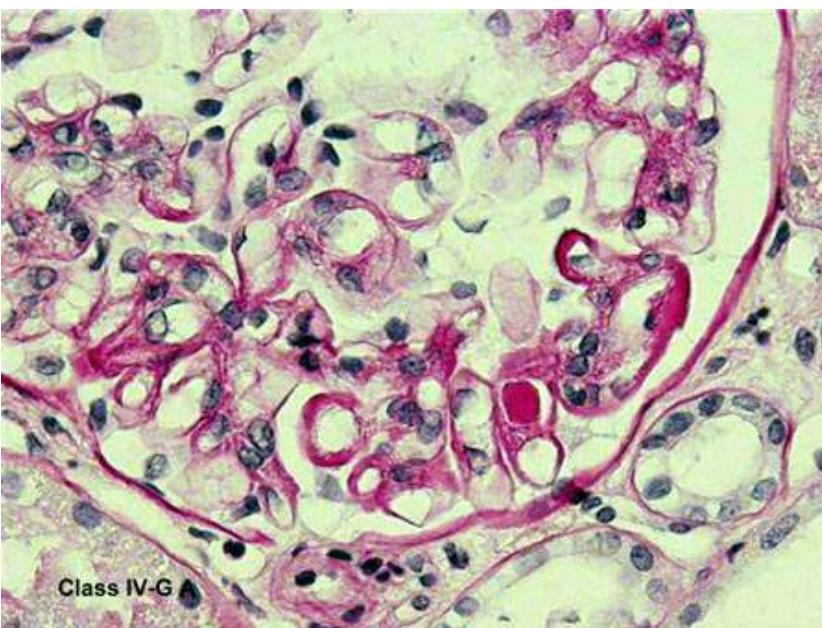
**Class IV:
Diffuse proliferative**





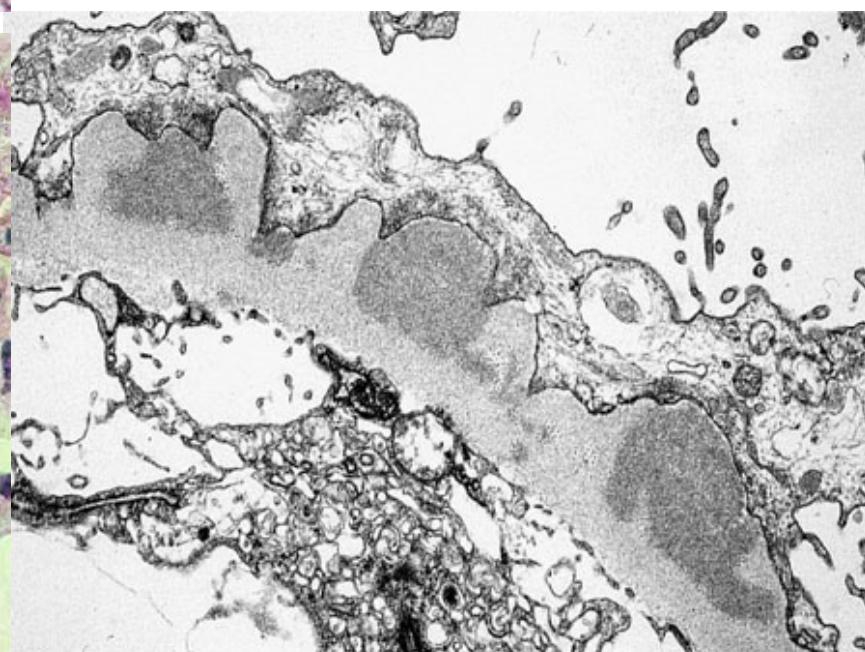


Class IV-G A



Class IV-G A

Class V: Membranous nephropathy



Αντι-φωσφολιπιδικό Σύνδρομο (APS)

- Πρωτοπαθές
- Δευτεροπαθές

ΣΕΛ

Lupus like syndrome

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σύνδρομο Sjogren

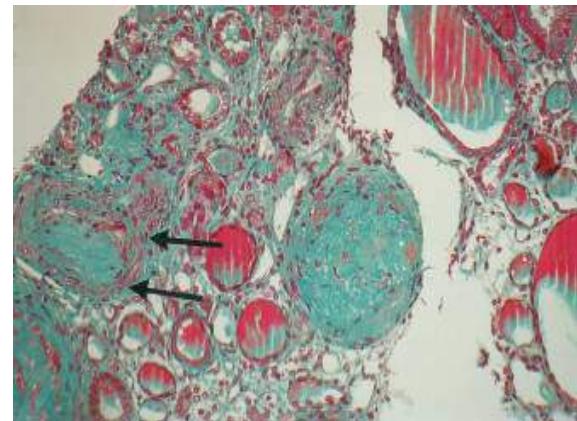
Συστηματική σκλήρυνση

Αντι-φωσφολιπιδικά αντισώματα (aPLs)

- Lupus anticoagulant
- Anticardiolipin antibodies (aCLs)
- Anti-β2 glycoprotein antibodies (aβ2GPI)

Κλινική εικόνα

Διαταραχές των παραγόντων πήξης
Προσβολή αγγείων – εμβολή ή θρόμβωση-
αρτηρίες – φλέβες
μεγάλου – μικρού μεγέθους

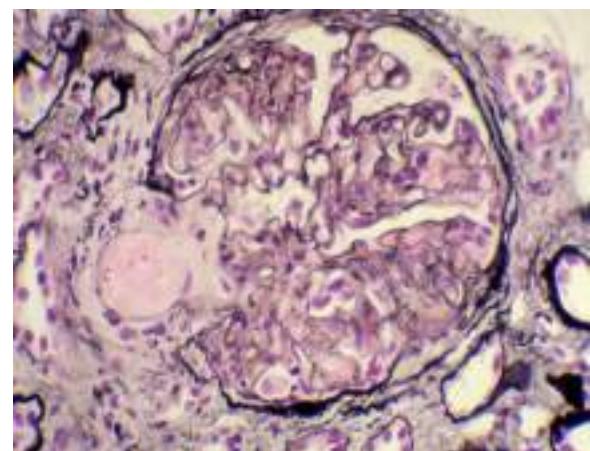


Διάγνωση

(τουλάχιστον 1 κλινικό + 1 εργαστηριακό)

Κλινικά: Θρομβοεμβολικά επεισόδια, TTP
Αυτόματες αποβολές

Εργαστηριακά: LA, anti-CLs, anti-β2GPI
Θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία

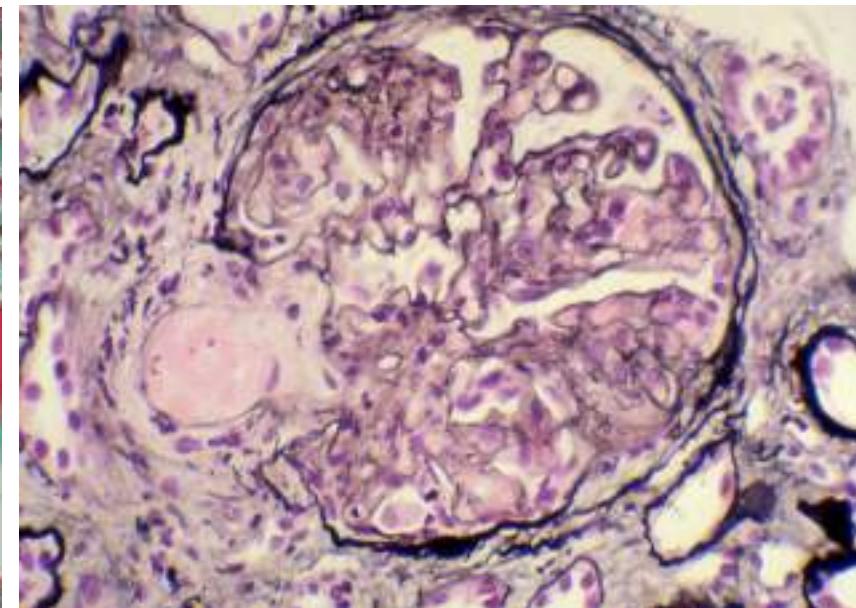
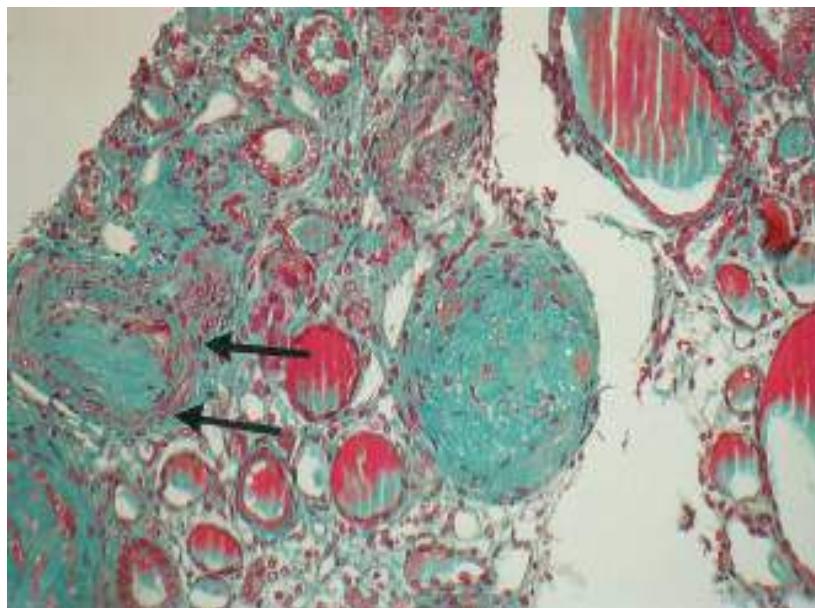


Νεφρική προσβολή στο APS:

- Εμβολή ή θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας
 - Θρομβωτική μικροαγγειόπάθεια (TMA)
-

➤ Αρτηριακή Υπέρταση

➤ Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, Λευκωματουρία



Πλασμαφαίρεση στο ΣΕΛ

- 1980: >50% εμφάνιζαν βελτίωση σε όλες τις εκδηλώσεις του ΣΕΛ μετά από PE
- 1983: πρώτη RCT με 6 συνεδρίες PE (4L, σε 2 εβδομάδες) χωρίς ευνοϊκά αποτελέσματα
- 1992: Νεφρίτιδα του λύκου: χωρίς διαφορά στην έκβαση όταν προστέθηκε στην αγωγή μαζί με CS+Cyclo
PE: κατηγορία IV στη **νεφρίτιδα του λύκου**
- 1998: CTs με θετικά αποτελέσματα σε **ΤΤΡ του ΣΕΛ, κυψελιδική αιμορραγία, σύνδρομο υπεργλοιότητας, κρυοσφαιριναιμία**
- 2000: συνδυασμός PE+CyA: ύφεση συμπτωματολογίας, ελάττωσης δόσης CyA
- 2003: PE σε σοβαρές επιπλοκές του ΣΕΛ: βελτίωση της **προσβολής του ΚΝΣ, μυασθένεια Gravis**
- 2010: IA: βελτίωση κλινικής εικόνας και ελάττωση του **SLEDAI score**
- 2016: IA, PE: εγκυμοσύνη, ανθεκτική νόσος

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1992, by the Massachusetts Medical Society

Volume 326

MAY 21, 1992

Number 21

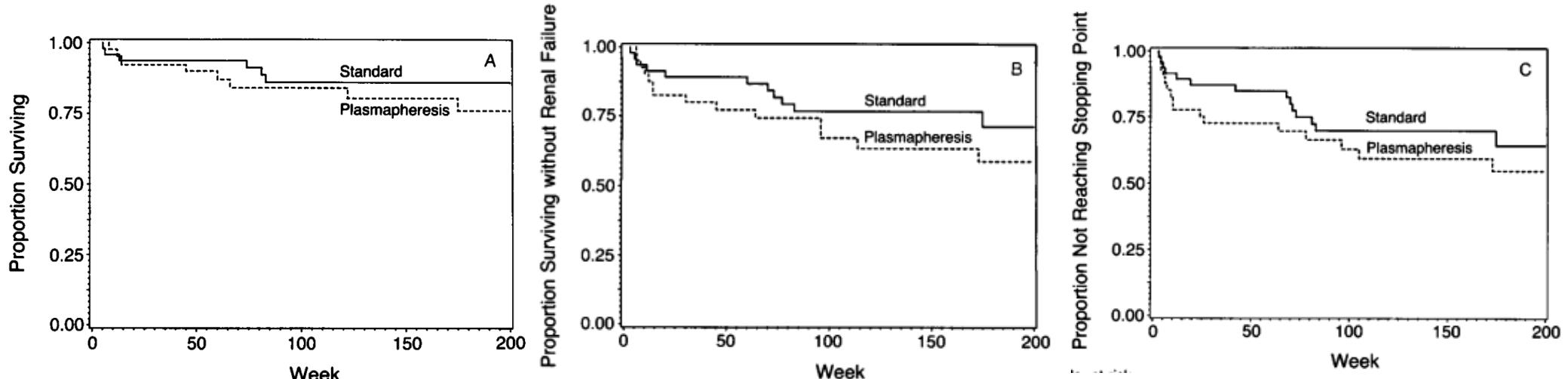
A CONTROLLED TRIAL OF PLASMAPHERESIS THERAPY IN SEVERE LUPUS NEPHRITIS

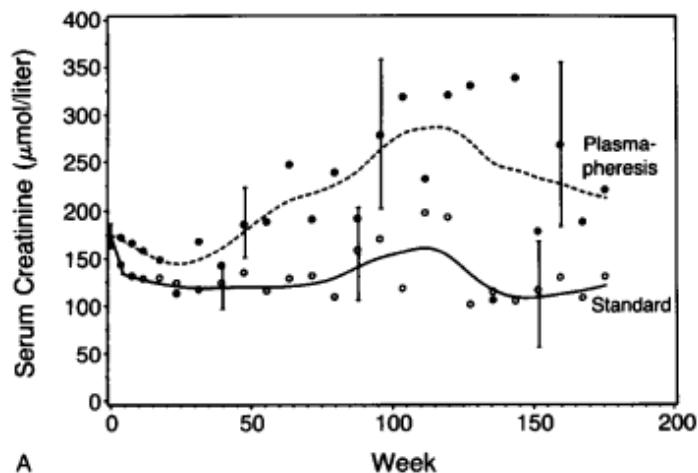
EDMUND J. LEWIS, M.D., LAWRENCE G. HUNSICKER, M.D., SHU-PING LAN, M.A., M.P.H.,
RICHARD D. ROHDE, B.S., AND JOHN M. LACHIN, Sc.D., FOR THE LUPUS NEPHRITIS
COLLABORATIVE STUDY GROUP*

Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη σε 86 ασθενείς με Νεφρίτιδα του ΣΕΛ στάδιο IV

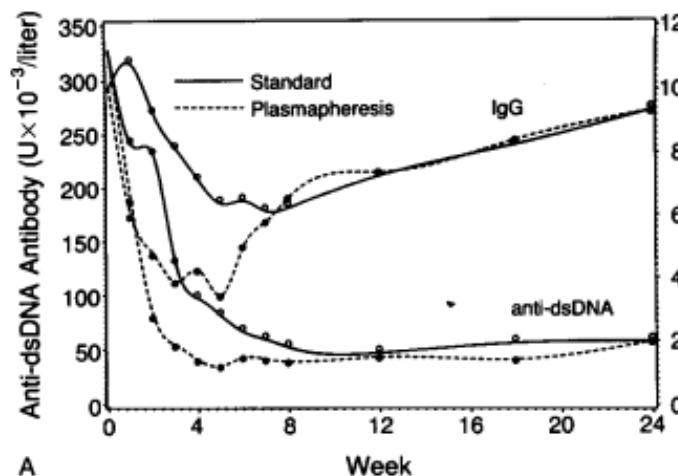
46 ασθενείς: Pred+Cyclo

40 ασθενείς: Pred+Cyclo+PE (12 συνεδρίες σε 4εβδομάδες)

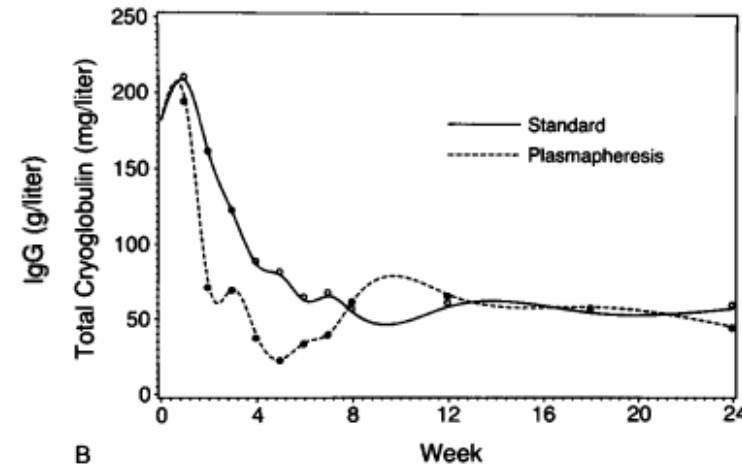




A



A



B

Incidence: 15–50/100,000/yr	Indication	Procedure	Recommendation	Category
	Severe	TPE	Grade 2C	II
	Nephritis	TPE	Grade 1B	IV
No. of reported patients: > 300	RCT	CT	CS	CR
Severe	1(20)	1(4)	14(128)	> 50
Nephritis	4(78)	2(114)	6(160)	16(11)

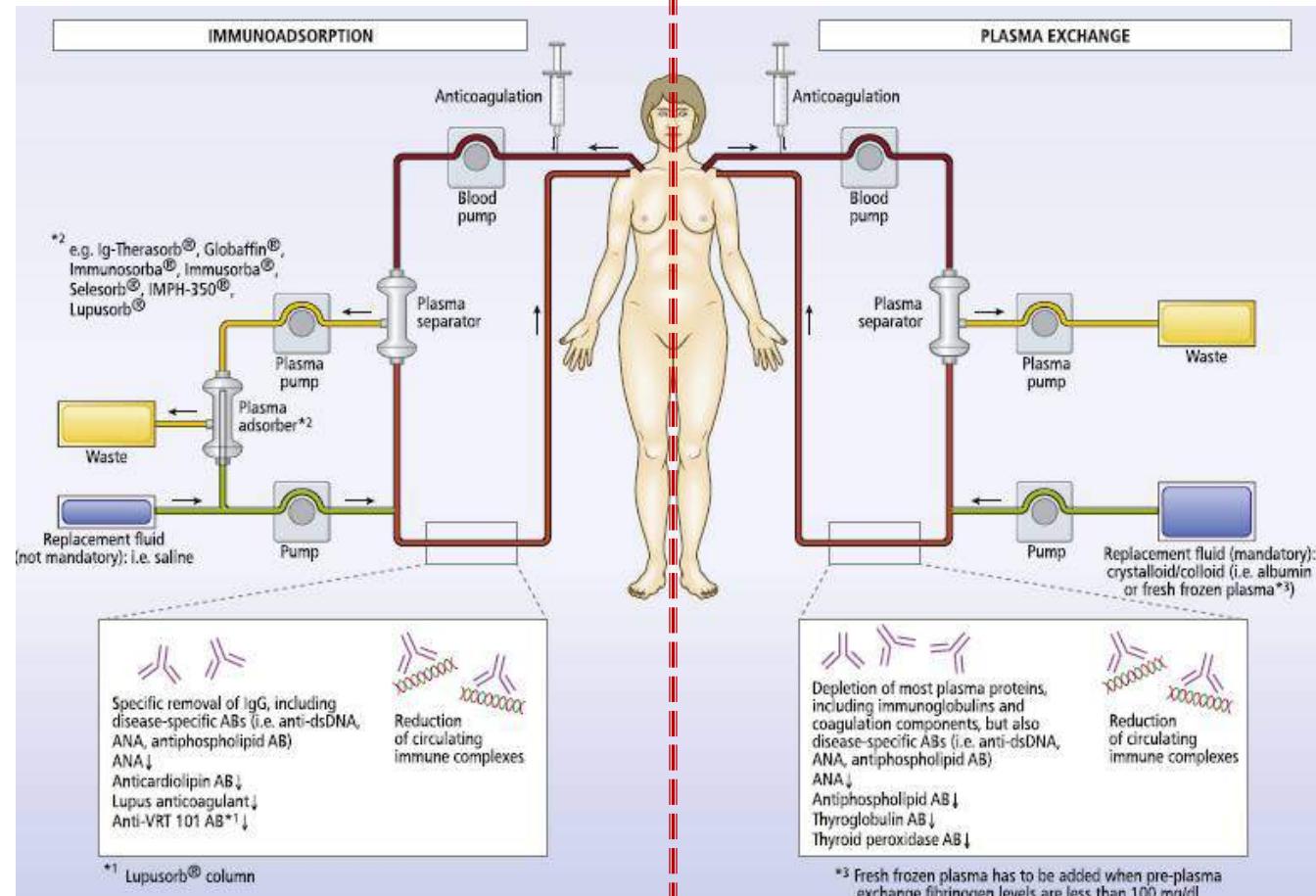
Ανοσοπροστόφηση

1 συνεδρία IA

- ↓ IgG (75%)
- ↓ anti-dsDNA
- ↓ GM-CSF
- ↓ IL-10
- ↓ CD4+/CD71+
- ↓ C3a, C4a
- ↓ LA, anticardiolipin

↑ C3, C4

Πλασμαφαίρεση



2-4 συνεδρίες PE

- ↓ Igs
- ↓ CIC,
- ↓ ANA,
- ↓ anti-dsDNA
- ↓ anti-cardiolipin
- ↓ CD4⁺IL-4⁺
- ↓ CD4⁺IL-10⁺
- ↓ CD40L

↑ Tregs

↑ Complement R1

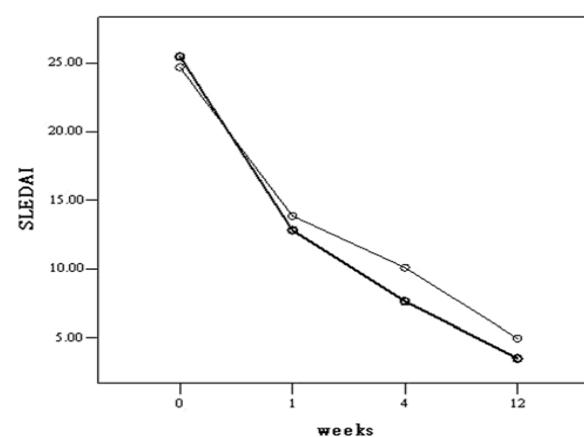
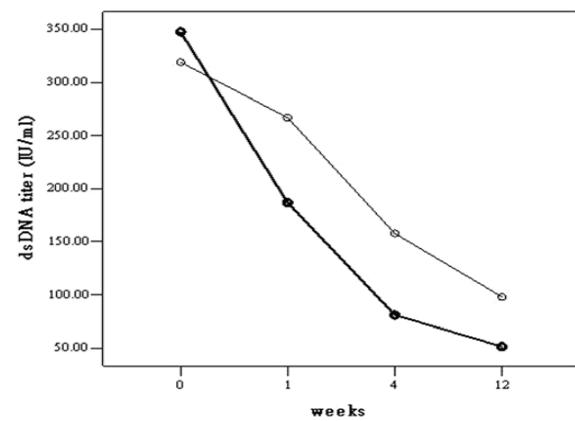
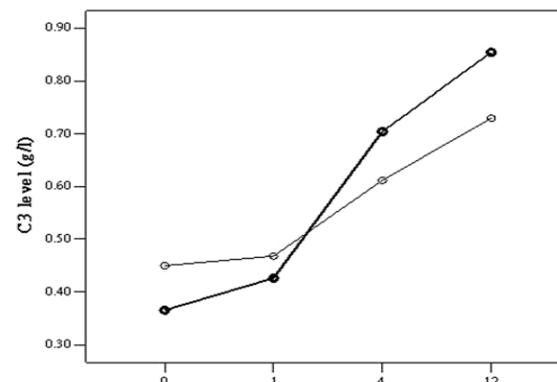
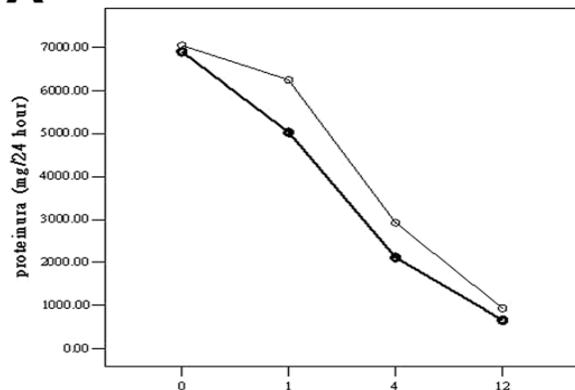
Rapid reduction of antibodies and improvement of disease activity by immunoabsorption in Chinese patients with severe systemic lupus erythematosus

104 ασθενείς με ΣΕΛ

CS+Cyclo

CS+Cyclo+IA

A



52 ασθενείς με ΣΕΛ σε κάθε group

22 Νεφρίτιδα του ΣΕΛ

10 Θρομβοπενία

10 Νευροψυχιατρικές διαταραχές

10 Περικαρδίτιδα

IAS group
non-IAS group

Πλασμαφαίρεση, Ανοσοπροσρόφηση σε ΣΕΛ

1^η ανοσοκατασταλτική επιλογή ?

Ταχέως εξελισσόμενη ΣΝ?

ΣΕΛ με σοβαρές επιπλοκές?

ΣΕΛ ανθεκτικός στη θεραπεία?

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο σε εγκυμοσύνη?

ΟΧΙ

ΧΩΡΙΣ ΕΠΑΡΚΗ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΝΑΙ

ΝΑΙ

ΝΑΙ

Ναι με καλά αποτελέσματα, σε APS και

σε anti-Ro, anti-La που προκαλούν κολποκοιλιακό αποκλεισμό στο νεογνό

➤ **Πλασμαφαίρεση:** ανθεκτική νόσος, βαριές καταστάσεις, πνευμονική αιμορραγία

➤ **Ανοσοπροσρόφηση:** Εγκυμοσύνη, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Ανθεκτική νόσος: Μη επίτευξη μερικής ύφεσης σε 12 μήνες ή ολικής ύφεσης σε 24 μήνες

IgA Νεφροπάθεια

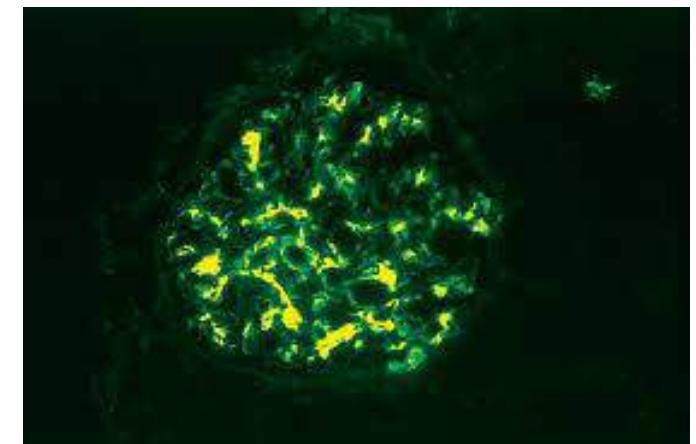
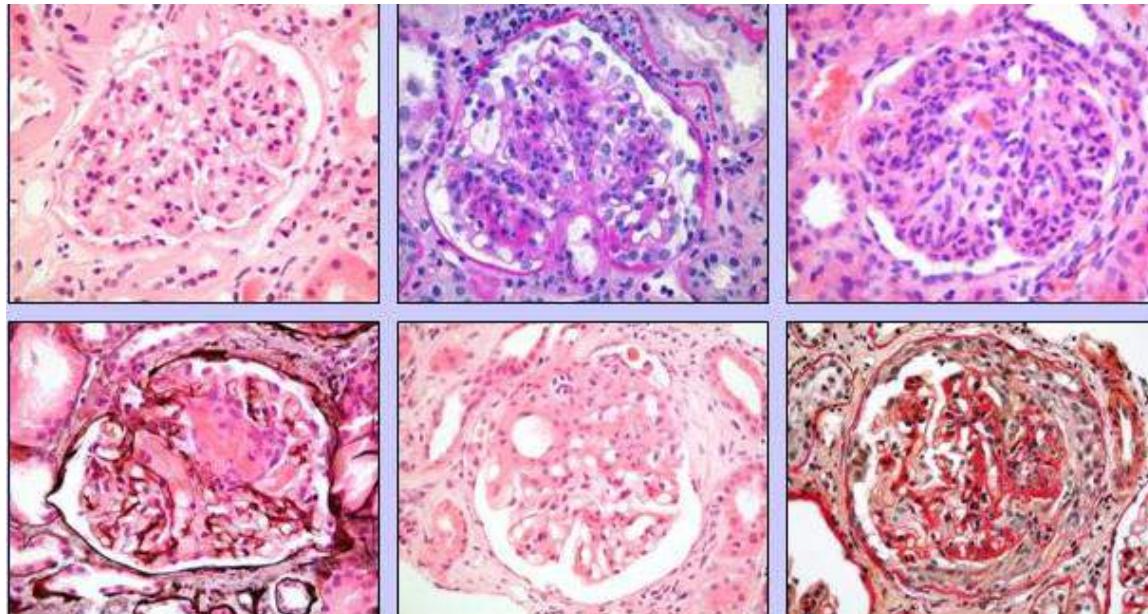
Η συνηθέστερη μορφή πρωτοπαθούς ΣΝ

Ιστολογική εικόνα: Μεσαγγειακή υπερπλασία, Εναποθέσεις IgA, C3, IgG

Ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων

(μικρο-, μακροσκοπική αιματουρία έως οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο)

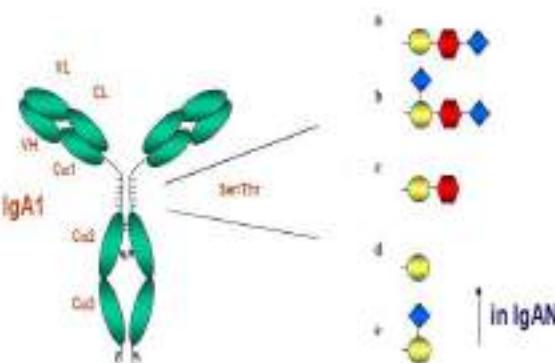
Νεφρική επιβίωση: 80% στα 10 χρόνια



Παθογένεια της IgA νεφροπάθειας

1. Διαταραχή στη γλυκοζιλίωση της IgA1
2. Δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων (FcA1R)
3. Μεσαγγειακή εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (CD71)
4. Ιστολογικές αλλοιώσεις και κλινικές εκδηλώσεις της IgAN

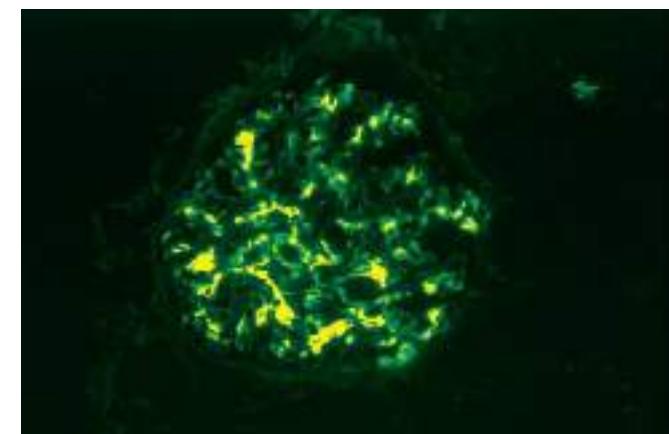
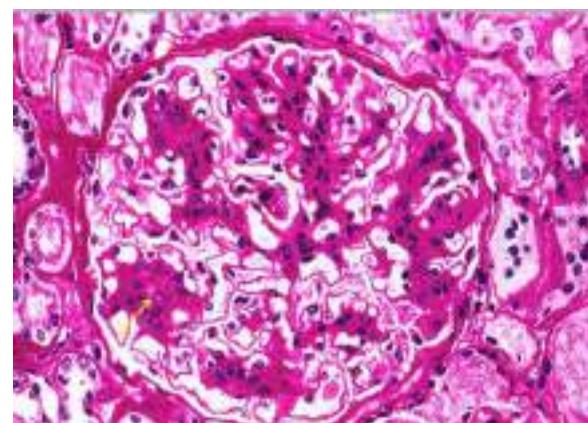
Aberrant glycosylation of IgA1 in IgAN



Ανοσοσυμπλέγματα IgA1-IgA1

IgA1-IgG

IgA1-sCD89



• Hypogalactosylation of IgA1 (Tomane et al Kidney Int 1997)

• IgA1 aggregates (Koksoy et al J Am Soc Nephrol 1987)

• Mesangial IgA1 is hypogalactosylated? (Allen et al Kidney Int 2001)



Ενδείξεις Πλασμαφαίρεσης στην IgAN

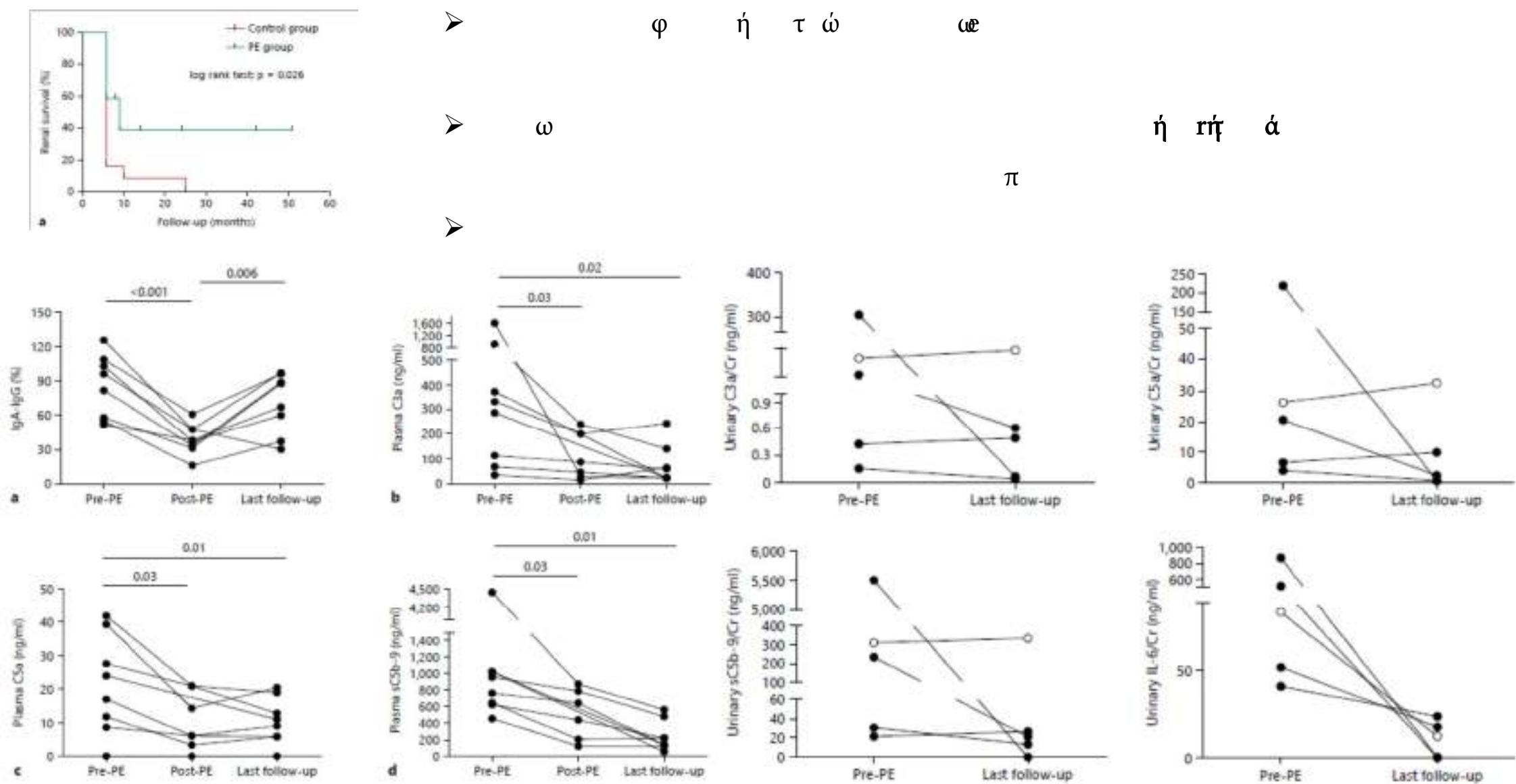
Η πλειοψηφία των μελετών αφορά την εφαρμογή PE σε RPGN (crescentic) μορφή της IgAN

- βελτίωση σε ασθενείς με κυτταρικούς μηνοειδείς σχηματισμούς

Plasma Exchange as an Adjunctive Therapy for Crescentic IgA Nephropathy

	PE group (n = 12)	Control group (n = 12)
Age, years, mean ± SD	42.7 (15.0)	40.8 (15.5)
Sex, male	9	11
History, months, median (IQR)	1.5 (1.0–5.0)	5.5 (1.3–78.0)
Macrohematuria	5	3
Hypertension	11	12
SBP, mm Hg, mean ± SD	148.3 (15.2)	152.5 (18.3)
DBP, mm Hg, mean ± SD	92.8 (13.1)	90.4 (13.9)
RPGN/ARF	11	11
sCr, µmol/l, mean ± SD	705.3 (296.4)	661.7 (249.4)
Oliguria	2	2
Proteinuria, g/day, median (IQR)	5.8 (4.5–8.7)	4.7 (4.0–5.8)
Proteinuria >3.5 g/day	8	10
Albumin, g/l, mean ± SD	26.6 (3.3)	29.6 (4.5)
Dialysis at presentation	8	9
Pathology		
Total glomeruli	21 (7)	20 (8)
Total crescent, %, mean ± SD	64.4 (24.4)	69.5 (25.5)
Cellular crescent, %, mean ± SD	29.8 (17.1)	31.4 (16.8)
Fibrocellular crescent, %, mean ± SD	34.7 (20.9)	33.4 (18.8)
Fibrous crescent, %, median (IQR)	0 (0–22.2)	11.8 (1.9–20.3)
Global glomerulosclerosis, %, mean ± SD	4.6 (8.5)	6.2 (5.6)
Tubular atrophy/interstitial fibrosis, n (%)		
1–50	6 (50)	4 (33.3)
>50	6 (50)	8 (66.7)

Plasma Exchange as an Adjunctive Therapy for Crescentic IgA Nephropathy



Henoch–Schonlein purpura

Εφαρμογή PE σε συνολικά 67 ασθενείς με HSP και RPGN και αναφέρονται στη βιβλιογραφία

Σε 27 PE ως μονοθεραπεία

21 πλήρη ύφεση της νεφρικής προσβολής
2 μικροσκοπική αιματουρία
1 λευκωματουρία
2 επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας

Σε 40 PE+ανοσοκαταστολή

βελτίωση νεφρικής λειτουργίας

Εφαρμογή PE σε 5 ασθενείς με HSP και αιμορραγία πεπτικού

‘Υφεση μετά από 1-5 συνεδρίες PE

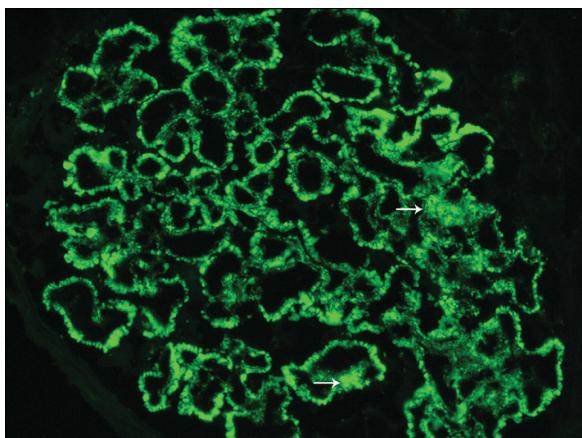
Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice
Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the
American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue

Disease	TA Modality	Indication	Category	Grade
Cryoglobulinemia	TPE	Symptomatic/severe	II	2A
	IA	Symptomatic/severe	II	2B
Systemic Lupus Erythematosus	TPE	Severe	II	2C
	TPE	Nephritis	IV	1B
Henoch-Schonlein purpura	TPE	Crescentic	III	2C
	TPE	Severe extrarenal disease	III	2C
IgA Nephropathy	TPE	Crescentic	III	2B
	TPE	Chronic Progressive	III	2C

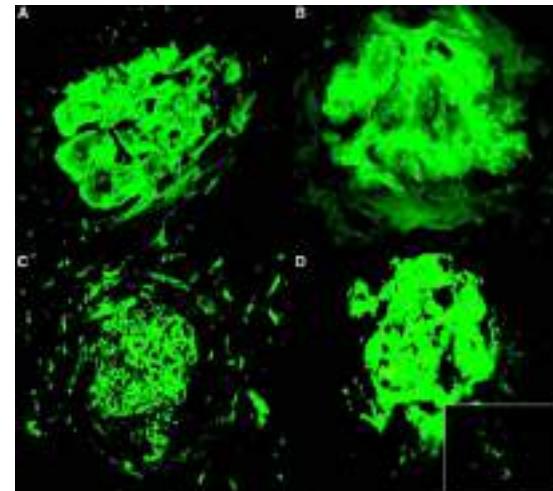
Journal of Clinical Apheresis 31:149–338 (2016)

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!!!

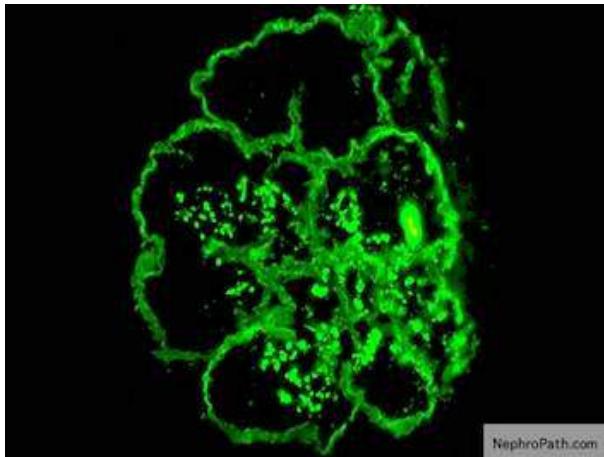
Lupus Nephritis



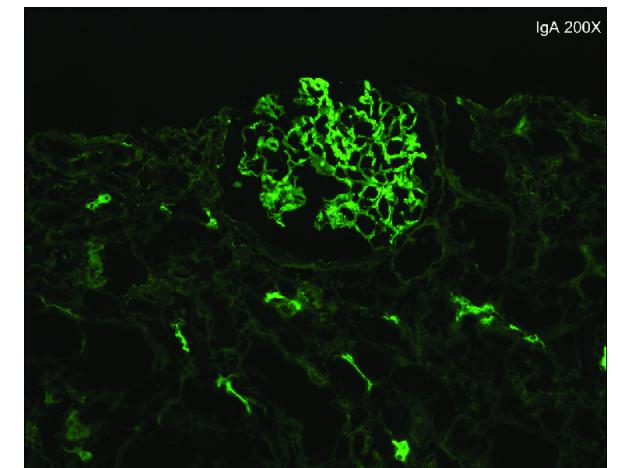
C3GN



MPGN



IgAN



HCV-MPGN

