

Πώς να ερμηνεύσω σωστά και
γρήγορα ευρήματα από ασθενή με
ταχέως εξελισσόμενη ΣΝ πριν
αποφασίσω αν πρέπει να
υποβληθεί σε
Θεραπευτική Αφαίρεση

Κλεινάκη Ζωή

*Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»*

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2023

9^ο

Περιφερειακό Συνέδριο
Ελληνικής Εταιρείας
Αιμαφαίρεσης



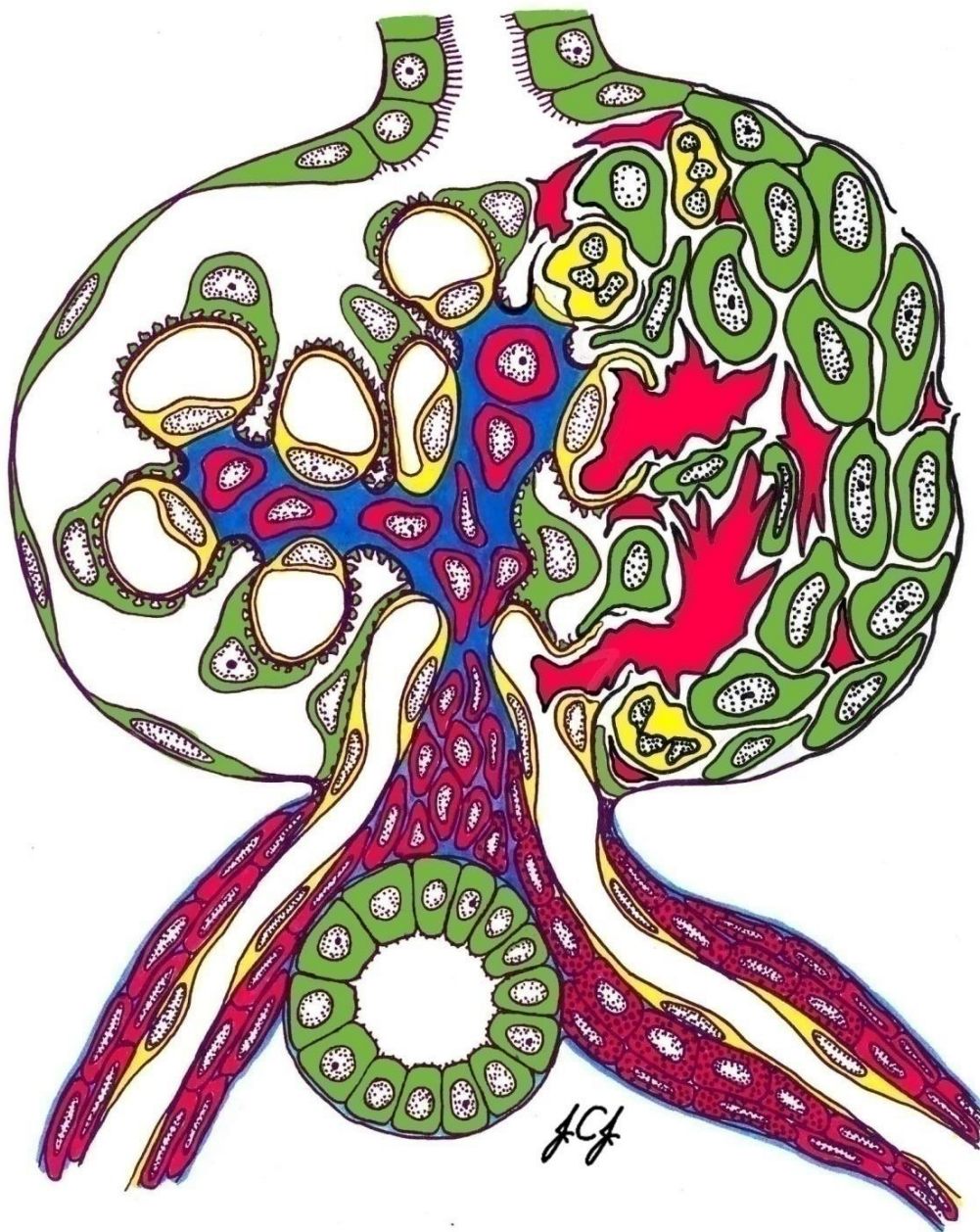
**Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα (ΤΕΣΝ)
Rapidly Progressive (Crescentic) Glomerulonephritis (RPGN)**

Η **ΤΕΣΝ** αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από στοιχεία νεφριτιδικής νόσου κατά την γενική/ μικροσκοπική ανάλυση των ούρων και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε μικρό χρονικό διάστημα (≤ 3 μήνες) σε έδαφος φλεγμονώδους παθήσεως του σπειράματος

[$\geq 50\%$ μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ≤ 3 μήνες]



*KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE
MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES*



Μηνοειδής σχηματισμός Εξωτριχοειδική υπερπλασία

Φλεγμονώδη αντίδραση ->
λύση της συνέχειας της σπειραματικής
βασικής μεμβράνης ->
εισβολή μακροφάγων και επιθηλιακών
κυττάρων των σπειραμάτων

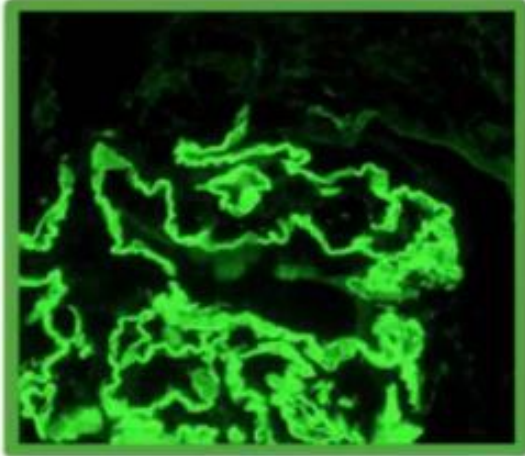


Διάχυτη Μηνοειδική Σπειραματονεφρίτιδα

Ιστολογικά παρατηρούμε μηνοειδείς σχηματισμούς σε $\geq 50\%$ των σπειραμάτων, οι οποίοι καταλαμβάνουν τουλάχιστον 25% της κάψας του Bowman

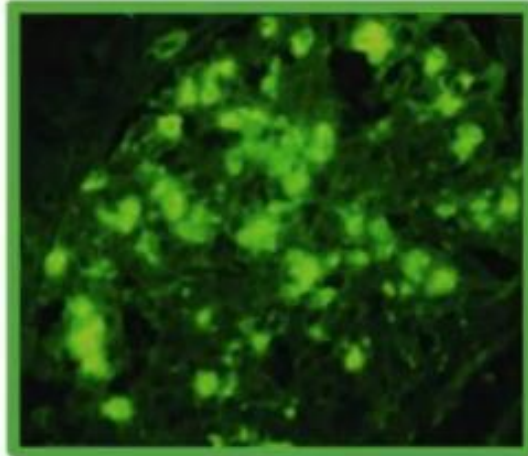
Τύποι Μηνοειδικής Σπειραματονεφρίτιδας

ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ



Τύπος 1
Γραμμοειδής
εναπόθεση IgG

Anti-GBM



Τύπος 2
Κοκκιώδης
εναπόθεση IgG/C



Τύπος 3
Απουσία
εναποθέσεων

**Ανοσοπενική
(AAV)**

IF
Grading
0-4

RPGN / Μηνοειδική Σπειραματονεφρίτιδα



Κύριες κλινικές εκδηλώσεις - Εργαστηριακά ευρήματα

Νεφριτικό σύνδρομο

- Αιματουρία σπειραματικής προέλευσης/κύλινδροι
- Πρωτεϊνουρία
- Μείωση του GFR / Ολιγουρία
- Υπέρταση
- Οίδημα

Εξωνεφρικές εκδηλώσεις – Συστηματικά συμπτώματα ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα

Διαγνωστική Προσέγγιση RPGN



Ιστορικό / Κλινική εξέταση

- **ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ**
- **ANCA (ELISA PR3/MPO)**
- **Anti-GBM**
- Επίπεδα C3/C4
- ANA
- Anti-dsDNA
- Κρυσφαιρίνες

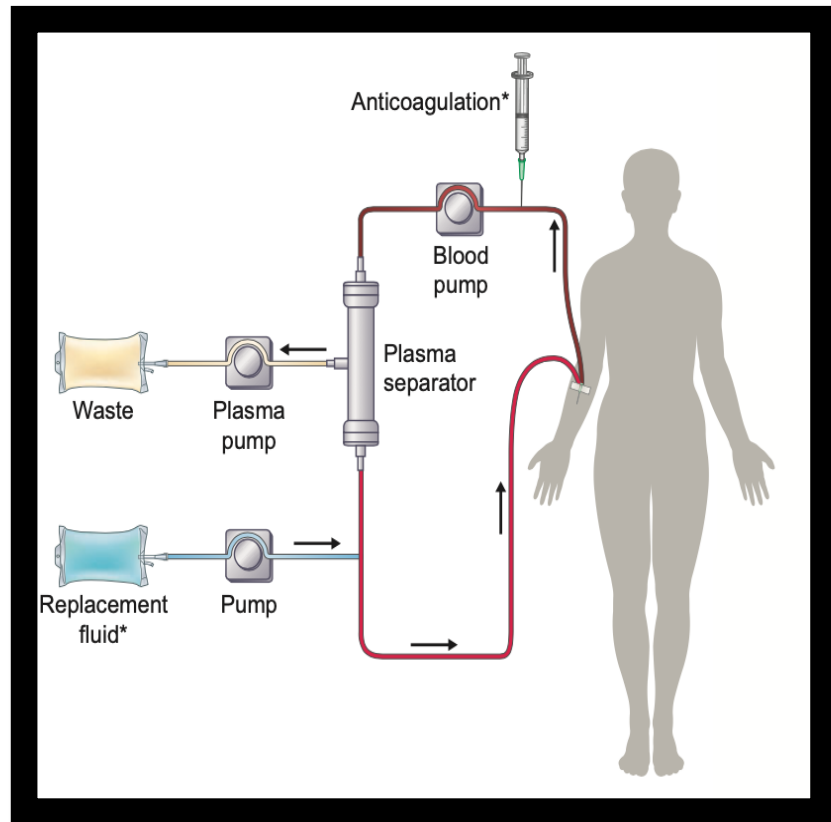
RPGN: Θεραπεία



Ποια η θεραπεία;

- **Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**
- **Πλασμαφαίρεση**
- **Υποστηρικτική θεραπεία**

Πλασμαφαίρεση & RPGN



- Απομάκρυνση αυτοαντισωμάτων & φλεγμονωδών παραγόντων
- Άμεση δράση αλλά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα



Νόσος Anti-GBM

Νόσος Anti-GBM



- **1-2/10⁶ πληθυσμού**
- Κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι ενδογενών αντιγόνων της βασικής μεμβράνης σπειραμάτων, σωληναρίων και πνευμονικών τριχοειδών [κύριο αυτοαντιγόνο α3(IV) NC1]
- **Anti-GBM σπειραματονεφρίτιδα**
Νεφρική προσβολή
- **Νόσος Anti-GBM**
Anti-GBM σπειραματονεφρίτιδα + Πνευμονική συμμετοχή

Μονοφασική νόσος



Νόσος Anti-GBM: Κλινική εικόνα

- **90% RPGN**
- **Ενδοκυψελιδική αιμορραγία (25–60%)**

Βήχας, δύσπνοια, αιμόπτυση, υποξυγοναιμία

- Σπάνια η μεμονωμένη προσβολή του αναπνευστικού
- Κατά την διάγνωση, **10–50% των ασθενών με νόσο anti-GBM εμφανίζουν ANCA(+)**
(anti-MPO) (double positive - overlap syndrome)

Διάγνωση: Βαριά πνευμονική και νεφρική προσβολή ανάλογη με την anti-GBM

Πορεία: Υποτροπές ανάλογα με την ANCA-associated vasculitis

Νόσος anti-GBM: Θεραπεία



Ποια η θεραπεία;

- **Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**
 - Κορτικοειδή, κυκλοφωσφαμίδη
- **Πλασμαφαίρεση**
- **Υποστηρικτική θεραπεία**



Νόσος anti-GBM: Πλασμαφαίρεση

Πότε;

- **Επί ισχυρής κλινικής υποψίας πριν την βιοψία νεφρού**

Ταχεία αύξηση sCr και σπειραματικά ερυθρά στα ούρα και/ή κύλινδροι,

ή νεφριτιδικό σύνδρομο και/ή πνευμονική αιμορραγία

Άμεση έναρξη κορτικοειδών & πλασμαφαίρεσης έως την ιστολογική επιβεβαίωση

Γιατί;

- Κυψελιδική αιμορραγία: Υψηλή θνησιμότητα
- Ασθενείς που χρήζουν αιμοκάθαρσης στις πρώτες 72 ώρες από την εκδήλωση της νόσου: Πτωχή έκβαση νεφρικής λειτουργίας



Νόσος anti-GBM: Πλασμαφαίρεση

Μετά την ιστολογική επιβεβαίωση

Σε ποιους ασθενείς;

- Πνευμονική αιμορραγία με υποξυγοναιμία ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης
- Νεφρική βλάβη που δεν χρήζει εξωνεφρικής κάθαρσης κατά την διάγνωση
- **Double positive anti-GBM & ANCA-associated vasculitis**

Πλασμαφαίρεση έως την υποχώρηση των αιμοπτύσεων,
αρνητικοποίηση anti-GBM



KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE
MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES

Connely-Smith L et al, *J Clin Apher.* 2023;38:77–278

Long-Term Outcome of Anti–Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression

Jeremy B. Levy, MA, PhD, MRCP; A. Neil Turner, PhD, FRCP; Andrew J. Rees, MSc, FRCP, FMedSci;
and Charles D. Pusey, MSc, FRCP, FRCPath



Αναδρομική μελέτη σε 71 ασθενείς με νόσο anti-GBM

Renal function at presentation	N	Pt. survival (1 yr, %)	Renal Survival (1 yr, %)	Renal survival (5 yrs)
Scr < 5.7 mg/dl	19	100	86	80%
Scr > 5.7 mg/dl	13	82	72	50%
Dialysis required	39	65	8	5%
Total	71	77	53	35%

Νόσος anti-GBM: Πλασμαφαίρεση



Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue *Connely-Smith L et al, J Clin Apher. 2023;38:77–278*

Indication	Procedure	Category	Grade
DAH	TPE	I	1C
Dialysis-independence	TPE	I	1B
Dialysis-dependence*, no DAH	TPE	III	2B



Νόσος anti-GBM: Πλασμαφαίρεση

Ποια η αντιμετώπιση σε ασθενείς με:

- Εξάρτηση από εξωνεφρική κάθαρση κατά τη διάγνωση

ΚΑΙ

- 100% μηνοειδείς σχηματισμούς στη βιοψία νεφρού
ή >50% σφαιρική σπειραματοσκλήρυνση

ΚΑΙ

- Απουσία πνευμονικής νόσου



- Περιορισμένη πιθανότητα ανάκτησης νεφρικής λειτουργίας
- Σε απουσία πνευμονικής αιμορραγίας ο κίνδυνος επιπλοκών θεωρείται υψηλότερος από το όφελος της θεραπείας, σε αυτή την ομάδα ασθενών

Νόσος anti-GBM: Πλασμαφαίρεση



Αναδρομική πολυκεντρική μελέτη

n: 123 ασθενείς με νόσο anti-GBM

Μελέτη κλινικών και ιστολογικών παραμέτρων που σχετίζονται με την πρόγνωση

Ασθενείς με 100% μηνοειδείς σχηματισμούς στη βιοψία νεφρού ή >50% σφαιρική σπειραματοσκλήρυνση παρέμειναν σε εξωνεφρική κάθαρση

Προγνωστικοί δείκτες ΧΝΝΤΣ

- Εξάρτηση από αιμοκάθαρση κατά τη διάγνωση (HR, 3.17; 95% CI, 1.59 to 6.32),
- Ποσοστό φυσιολογικών σπειραμάτων (HR, 0.97; 95% CI, 0.95 to 0.99),
- Έκταση φλεγμονής στον διάμεσο ιστό (HR, 2.02; 95% CI, 1.17 to 3.50)

Νόσος anti-GBM: Πλασμαφαίρεση



Σε αυτή την ομάδα ασθενών μπορούμε να χορηγήσουμε βραχύ σχήμα θεραπείας που περιλαμβάνει πλασμαφαίρεση όταν:

- Η έναρξη της νόσου είναι πρόσφατη
- Οι ασθενείς είναι νεότεροι οπότε ανέχονται καλύτερα την ισχυρή ανοσοκατασταλτική αγωγή
- Η βιοψία παρουσιάζει εστιακή μηνοειδική σπειραμοτονεφρίτιδα και οξεία σωληναριακή νέκρωση
- Οι ασθενείς είναι και ANCA (+) με κλινικές εκδηλώσεις αγγειίτιδας

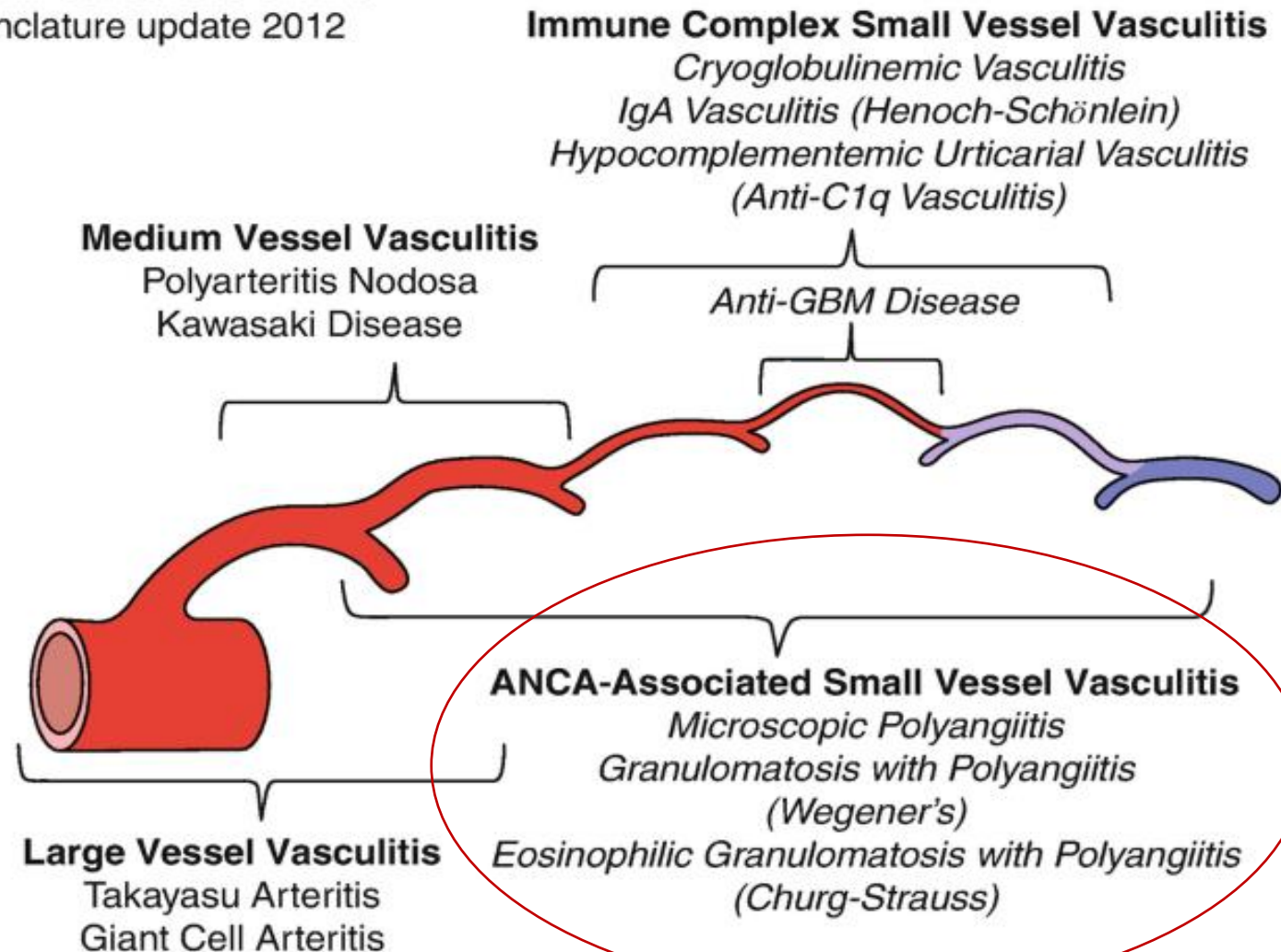


ANCA-Associated Vasculitis

Classification of Vasculitis



Chapel Hill Consensus Criteria
Nomenclature update 2012



ANCA-Associated Vasculitis: Κλινικοί Φαινότυποι



Νεκρωτική αγγειίτιδα μικρών-μεσαίων αγγείων σχετιζόμενη με ANCA ειδικά για MPO ή PR3, χωρίς εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων

- **Μικροσκοπική Πολυαγγειίτιδα (MPA)**
- **Κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα (GPA)**
- **Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα (Churg-Strauss Syndrome)**

Renal-limited ANCA-Associated Vasculitis

ANCA-Associated Vasculitis



Επιδημιολογία

- GPA: 0.4-11.9 περιστατικά/ 10^6 person-years
MPA: 0.5-24.0 περιστατικά/ 10^6 person-years
- Γεωγραφική κατανομή
- Εμφανίζεται κυρίως στην 6^η-7^η δεκαετία

ANCA-Associated Vasculitis



- ANCA (+): > 80-90% των ασθενών
- **Νεφρική προσβολή: 17% στη διάγνωση, 77-85% στη διάρκεια των 2 πρώτων ετών**
RPGN
- **Αναπνευστικό σύστημα**
Κυψελιδική αιμορραγία, Οζίδια πνεύμονα, Διάμεση νόσος
- **Πορφυρικό εξάνθημα κάτω άκρων**
- ΩΡΛ Σύστημα, Αρθρώσεις, Δέρμα, Νευρικό Σύστημα, Οφθαλμοί
- Κατά την αρχική διερεύνηση Anti-GBM(+) στο 5% των ασθενών (**double positive**)

ANCA-Associated Vasculitis: Θεραπεία



- Η πορεία τους χαρακτηρίζεται από **υφέσεις** και **υποτροπές**
- Η θεραπεία συνίσταται σε αρχικό σχήμα με **κορτικοειδή** σε συνδυασμό με **κυκλοφωσφαμίδη ή/και rituximab** και σε **σοβαρές περιπτώσεις πλασμαφαίρεση**, ενώ ως θεραπεία συντήρησης χορηγείται **rituximab ή αζαθειοπρίνη** για ~ 2 έτη





ANCA-Associated Vasculitis: Πλασμαφαίρεση

Σε ποιους ασθενείς;

- RPGN ή κρεατινίνη ορού > 5.7 mg/dl
- Πνευμονική αιμορραγία με υποξυγοναιμία ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης
- **Double positive anti-GBM & ANCA-associated vasculitis**



Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

Jayne et al. JASN 2007; 2180-2188

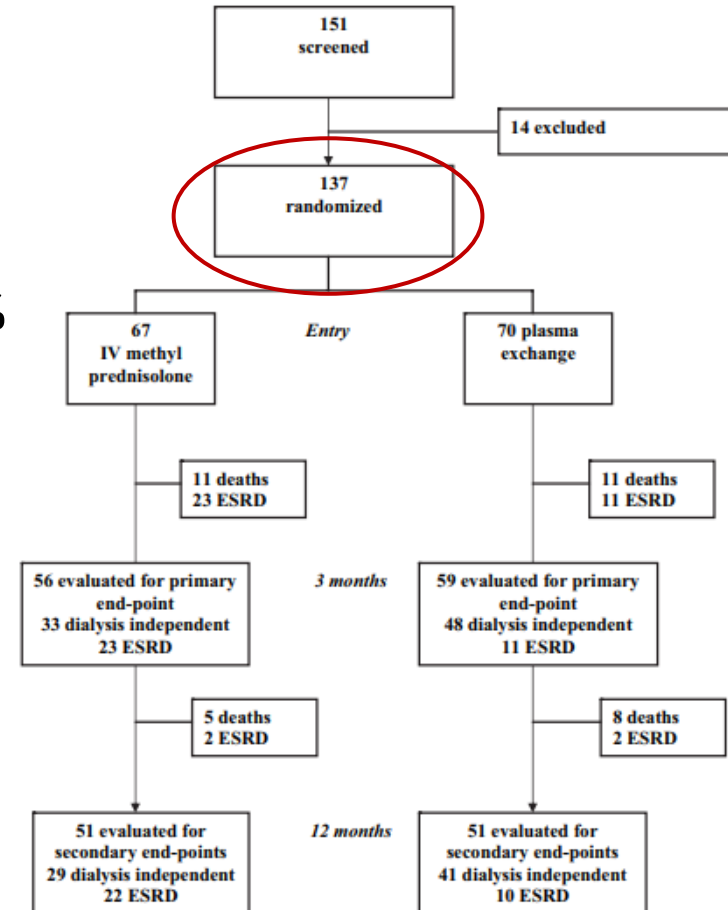


Πρωτοδιάγνωση
Σοβαρή νεφρική προσβολή
 sCr > 5,8 mg/dl
 Διάγνωση με βιοψία νεφρού
Πνευμονική αιμορραγία (-)

PLEX vs IV MP

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο
 Ανάκτηση νεφρικής λειτουργίας
 στους 3 μήνες
 Δευτερεύον καταληκτικό σημείο
 ΧΝΝΤΣ, sCr, Επιβίωση

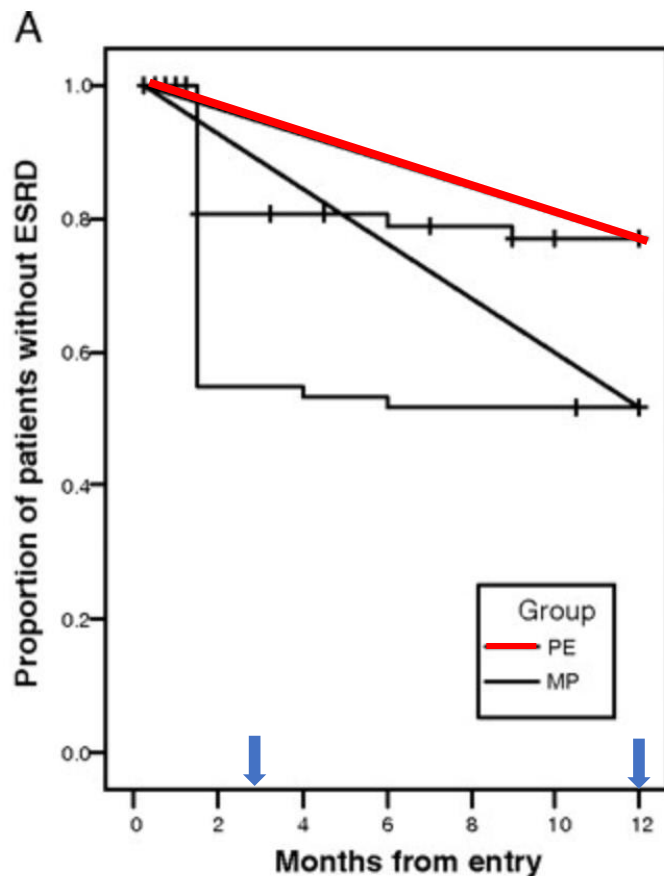
Εξωνεφρική κάθαρση: 70%
 Υψηλή δόση CYC,
 κορτικοειδών



Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis



Jayne et al. Journal of the American Society of Nephrology 2007; 2180-2188



PLEX vs IV MP
Σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε **PLEX** παρέμεινε εκτός αιμοκάθαρσης τους μήνες 3, 12
69% vs 49% ($p = 0.02$)
80% vs 57%, ($p = 0.008$)

Μείωση του κινδύνου για ΧΝΝΤΣ στον μήνα 12 κατά 24%

Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

Jayne et al. Journal of the American Society of Nephrology 2007; 2180-2188



**Ανάλογη επιβίωση ασθενών στις 2 ομάδες
Υψηλή επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων
και στις δύο ομάδες (48-50%)**

Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear



Michael Walsh¹, Alina Casian², Oliver Flossmann³, Kerstin Westman⁴, Peter Höglund⁵, Charles Pusey⁶ and David R.W. Jayne² on behalf of the European Vasculitis Study Group (EUVAS)

Kidney International 2013; 84:397–402

Outcome	IV MeP, n = 68 (%)	PLEX, n = 69 (%)	HR (95% CI)	P-value
Death or ESRD	46 (68)	40 (58)	0.81 (0.53–1.23)	0.32
Death	35 (51)	35 (51)	1.08 (0.67–1.73)	0.75
ESRD ^a	33 (49)	23 (33)	0.64 (0.40–1.05)	0.08
Relapse ^a	16 (21)	10 (14)	0.56 (0.26–1.21)	0.14

Μετά από 4 έτη

Χωρίς διαφορά στη νεφρική έκβαση

50% των ασθενών είχαν αποβιώσει



Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh et al. N Engl J Med. 2020; 382:622-631

RCT, n:704 ασθενείς, 2010-2016

Πρωτοδιάγνωση ή υποτροπή

MPO ή PR3 (+)

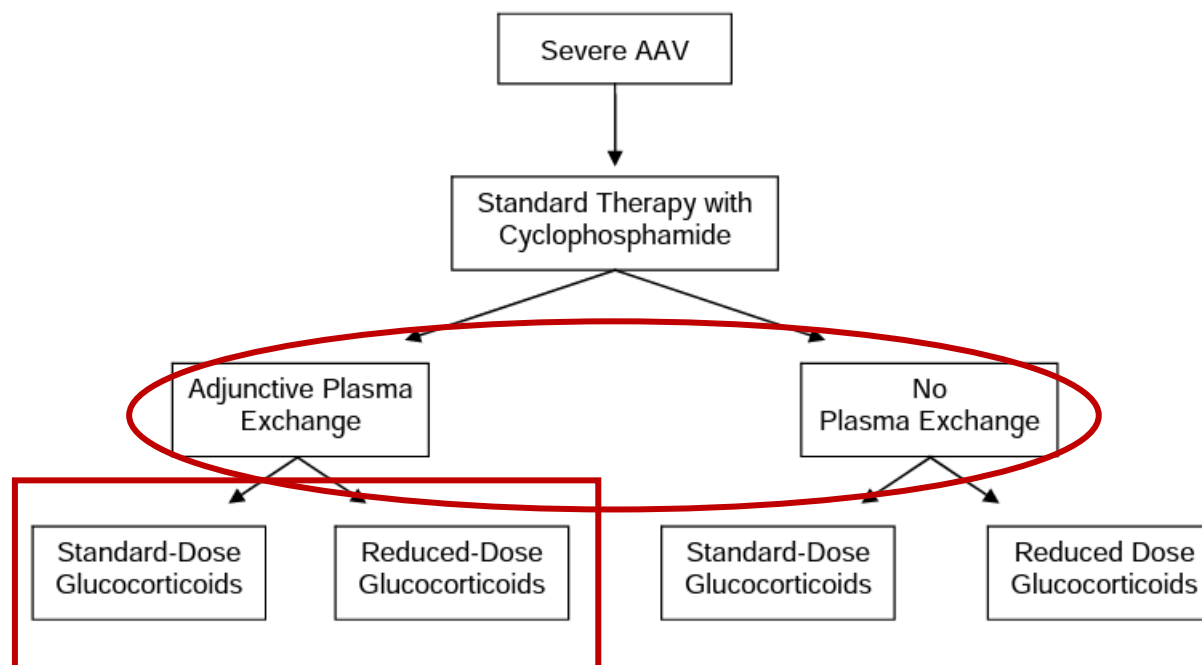
Νεφρική προσβολή

eGFR<50 ml/min

Διάγνωση με βιοψία νεφρού ή
ίζημα ούρων

ή

Πνευμονική αιμορραγία





Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh et al. N Engl J Med. 2020; 382:622-631

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

ΧΝΝΤΣ ή θάνατος

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο

ΧΝΝΤΣ, Επιβίωση, ΑΕ, Λοιμώξεις, QoL

Cr > 5.7 mg/dl: <30% των ασθενών
Σοβαρή πνευμονική αιμορραγία:
10% των ασθενών

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

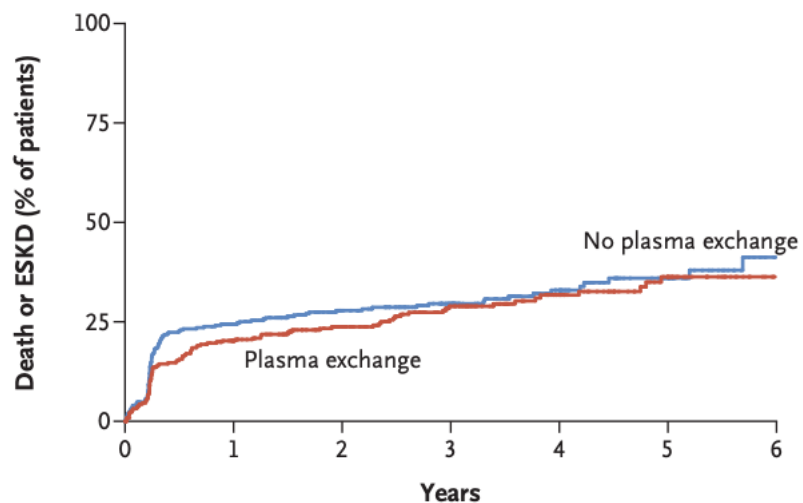
Characteristic	Plasma Exchange (N=352)	No Plasma Exchange (N=352)	Reduced-Dose Glucocorticoid Regimen (N=353)	Standard-Dose Glucocorticoid Regimen (N=351)
Age — yr	62.8±14.4	63.5±13.7	63.3±14.2	63.1±13.9
Female sex — no. (%)	149 (42.3)	158 (44.9)	156 (44.2)	151 (43.0)
History of vasculitis — no. (%)	35 (9.9)	28 (8.0)	34 (9.6)	29 (8.3)
ANCA subtype — no. (%)				
Proteinase 3	143 (40.6)	143 (40.6)	143 (40.5)	143 (40.7)
Myeloperoxidase	209 (59.4)	209 (59.4)	210 (59.5)	208 (59.3)
Median C-reactive protein level (IQR) — mg/liter	50.9 (13.8–122.8)	42.1 (14.0–97.2)	44.6 (13.0–117.0)	45.5 (14.0–98.0)
Median hemoglobin level (IQR) — g/liter	94 (83–105)	95 (85–105)	95 (84–105)	95 (84.5–105)
Kidney function				
Median serum creatinine level (IQR) — μmol/liter	327 (206–491)	336 (209–495)	320 (190–480)	335 (219–502)
Serum creatinine level ≥500 μmol/liter or undergoing dialysis — no. (%)	101 (28.7)	104 (29.5)	102 (28.9)	103 (29.3)
Undergoing dialysis — no. (%)	66 (18.8)	74 (21)	67 (19.0)	73 (20.8)
Severity of pulmonary hemorrhage — no. (%)				
No hemorrhage	257 (73.0)	256 (72.7)	257 (72.8)	256 (72.9)
Not severe	64 (18.2)	66 (18.8)	65 (18.4)	65 (18.5)
Severe†	31 (8.8)	30 (8.5)	31 (8.8)	30 (8.5)
Organ involvement — no. (%)				
Cutaneous	37 (10.5)	39 (11.1)	34 (9.6)	42 (12.0)
Mucous membranes or eyes	30 (8.5)	36 (10.2)	30 (8.5)	36 (10.3)
Ear, nose, and throat	95 (27.0)	103 (29.3)	98 (27.8)	100 (28.5)
Cardiovascular	6 (1.7)	4 (1.1)	5 (1.4)	5 (1.4)
Gastrointestinal	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)
Pulmonary	145 (41.2)	149 (42.3)	147 (41.6)	147 (41.9)
Kidney	342 (97.2)	349 (99.1)	346 (98.0)	345 (98.3)
Nervous system	37 (10.5)	25 (7.1)	33 (9.3)	29 (8.3)
Other	61 (17.3)	59 (16.8)	59 (16.7)	61 (17.4)
Median BVAS/GPA (IQR)‡	9 (7–11)	9 (7–11)	9 (7–11)	9 (7–11)
Planned immunosuppressive treatment — no. (%)				
Intravenous cyclophosphamide	177 (50.3)	177 (50.3)	179 (50.7)	175 (49.9)
Oral cyclophosphamide	120 (34.1)	121 (34.4)	120 (34.0)	121 (34.5)
Rituximab	55 (15.6)	54 (15.3)	54 (15.3)	55 (15.7)



Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh et al. N Engl J Med. 2020; 382:622-631

A Primary Outcome According to Plasma Exchange



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
No plasma exchange	352	244	183	136	82	44	10
Plasma exchange	352	252	186	135	82	43	10

Ανάλογη επίπτωση θανάτου ή ΧΝΝΤΣ και στις δύο ομάδες σε όλη τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης

Χωρίς διαφορά στην επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων



Περιορισμοί PEXIVAS

- **Δεν συμπεριλήφθηκαν τα αποτελέσματα των βιοψιών των νεφρών**
 Ίνωση? Βλάβες χρονιότητας? Ήπια νεφρική βλάβη?
- **Λίγοι ασθενείς με σοβαρή ενδοκυψελιδική αιμορραγία: Selection bias?**
- **Μικρός αριθμός ασθενών με σοβαρή νεφρική βλάβη**



ANCA-Associated Vasculitis: Πλασμαφαίρεση

Συστηματική ανασκόπηση – Μετα-ανάλυση

10 μελέτες, n:1235 ασθενείς

Πλασμαφαίρεση

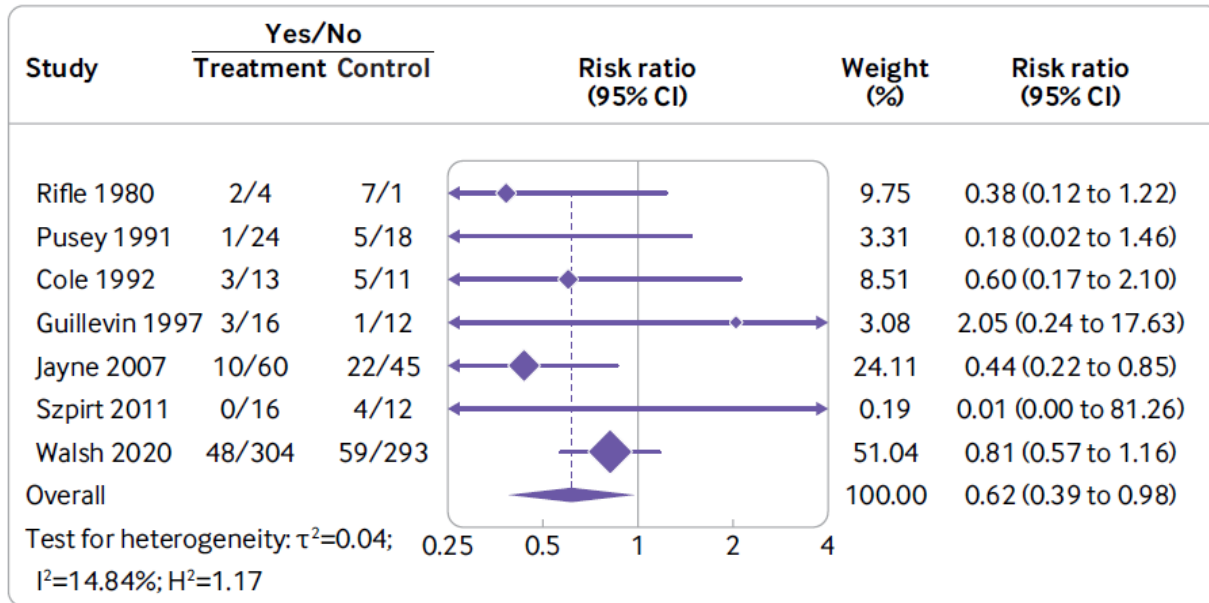
Μείωση της επίπτωσης ΧΝΝΤΣ (HR: 0.71, 95% CI: 0.55–0.92)

Χωρίς διαφορά στη θνητότητα (HR: 0.96, 95% CI: 0.72–1.29)

The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis



Walsh M et al, BMJ 2022;376:e064604



Συστηματική ανασκόπηση – Μετα-ανάλυση

7 RCTs, n:999 ασθενείς

Μείωση του σχετικού κινδύνου ΧΝΝΤΣ

στους 12 μήνες RR 0.62 (0.39 to 0.98)

Σε ασθενείς με sCR>5.7 mg/dl μείωση του απόλυτου κινδύνου για ΧΝΝΤΣ κατά 16%

Συμπεράσματα



- Οι αγγειίτιδες μικρών αγγείων αποτελούν σπάνια νοσήματα που εκδηλώνονται με προσβολή νεφρών, αναπνευστικού: RPGN, πνευμονική αιμορραγία
- Σε ασθενείς με **ισχυρή υποψία RPGN** συστήνεται **άμεση έναρξη θεραπείας** που περιλαμβάνει πλασμαφαίρεση **πριν την βιοψία νεφρού**
- Η πλασμαφαίρεση έχει θέση σε **απειλητική για τη ζωή προσβολή του αναπνευστικού**
- Η πλασμαφαίρεση φαίνεται να **μειώνει τον κίνδυνο ΧΝΝΤΣ σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών** με RPGN
- Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση των κλινικών και ιστολογικών δεδομένων για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε πλασμαφαίρεση, όταν αυτοί δεν έχουν σαφή ένδειξη

Σας ευχαριστώ!

