

Μεταμόσχευση Νεφρού σε ασθενείς με πρωτοπαθή  
νόσο Ιδιοπαθή Μεμβρανώδη Νεφροπάθεια:  
Συχνότητα Υποτροπής και Θεραπεία με Rituximab

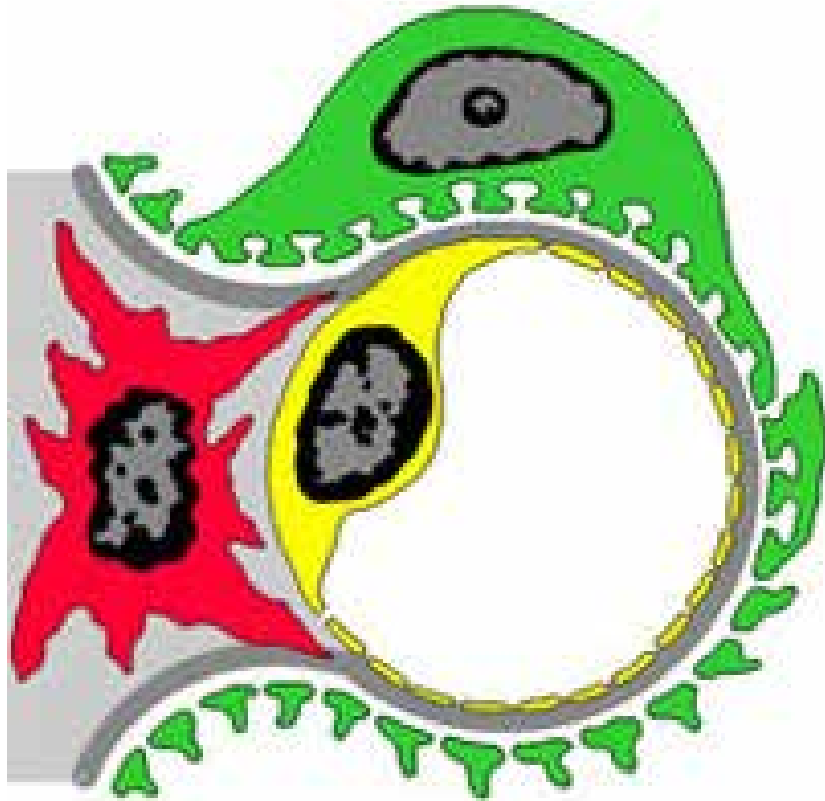
Σ. Λιονάκη, Σ. Ακριτίδου, Α. Μαυρουδή, Γ. Λιάπης, Α. Ινιωτάκη, Γ. Ζαββός,  
ΙΝ. Μπολέτης

Νεφρολογική Κλινική & Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού,  
Λαϊκό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

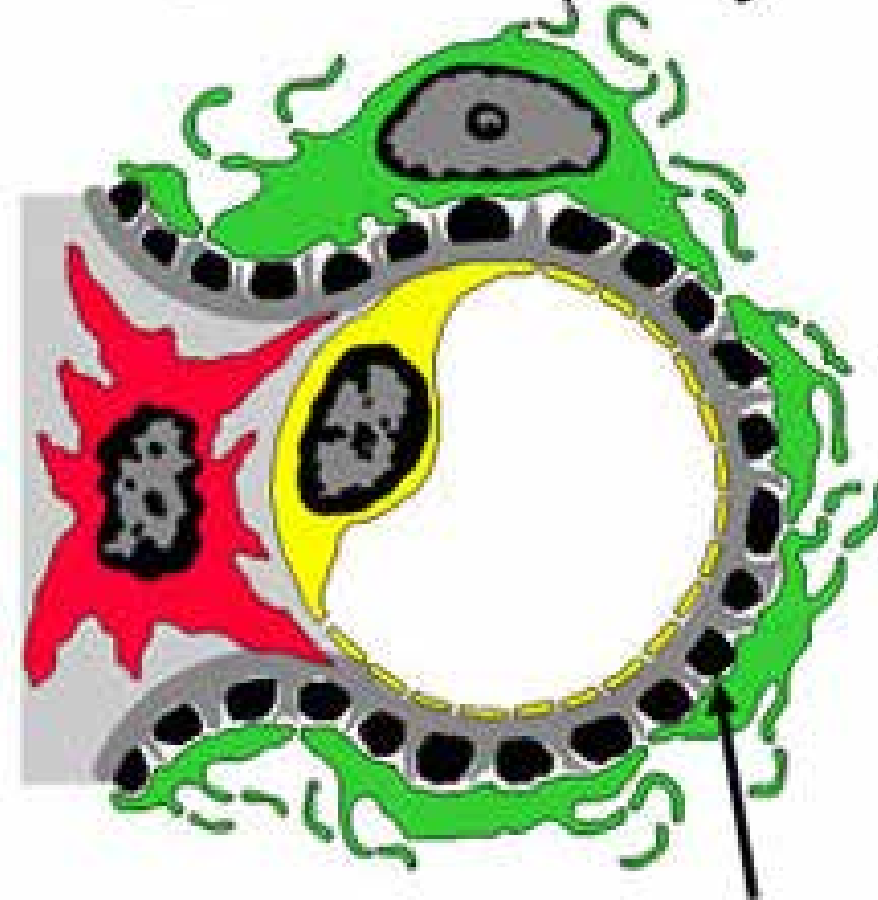
# Ιδιοπαθής Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια (IMN)

- Η πιο συχνή σπειραματοπάθεια στους ενήλικες.
- Η συχνότερη αιτία πρωτοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου σε μη διαβητικούς ασθενείς.
- Επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό: 10-12 περιπτώσεις/εκατ. πληθυσμού/έτος

Normal Capillary



Membranous Glomerulopathy



Ανοσοεναποθέσεις IgG και συστατικών του συμπληρώματος στην υποεπιθηλιακή επιφάνεια του τοιχώματος των τριχοειδών

# IMN και Μεταμόσχευση νεφρού

- Συχνότητα υποτροπής 10-45%.
- Με βιοψίες πρωτοκόλλου 42%.
- Συνήθως η υποτροπή παρατηρείται 13-15 μήνες μετά τη MN.
- Η υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς που έχουν λάβει μόσχευμα από ζώντες συγγενείς δότες δεν έχει επιβεβαιωθεί.
- Ανίχνευση και υψηλοί τίτλοι των anti-PLAR2 αντισωμάτων τη χρονική στιγμή της MN συσχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής.

# Σκοπός

Να μελετηθούν αναδρομικά:

- Η έκβαση της μεταμόσχευσης νεφρού (MN) σε ασθενείς με πρωτοπαθή νόσο IMN.
- Η συχνότητα υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα.
- Η ανταπόκριση με τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές.

## Κριτήρια ένταξης

- Μεταμόσχευση νεφρού (MN)
- Στο Λαϊκό Νοσοκομείο
- Στο διάστημα 1990-2016
- Πρωτοπαθής νόσος IMN
- Ιστολογικά επιβεβαιωμένη στους φυσικούς νεφρούς

## Κριτήρια αποκλεισμού

- MN ασύμβατη κατά ABO
- Μείζονα χειρουργική επιπλοκή στον 1ο μήνα
- Προβλήματα συμμόρφωσης στη θεραπεία
- PRA >70%

# Μέθοδοι

- Δημογραφικά στοιχεία των ληπτών και δοτών
- Χρονικό διάστημα στην εξωνεφρική κάθαρση
- Ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Επεισόδια οξείας απόρριψης

- Υποτροπές της IMN στο μόσχευμα
- Η αντιμετώπιση
- Η ανταπόκριση
- Επιβίωση ασθενών και των μοσχευμάτων
- Νεφρική λειτουργία στο τέλος της παρακολούθησης

# Μέθοδοι

- **Fosinopril**, μέγιστη ημερήσια δόση 40 mg.
- **Ponticelli protocol** (cyclophosphamide), διακοπή του mycophenolate mofetil στη φάση της κυκλοφωσφαμίδης, παρακολούθηση επιπέδων CsA.
- **Rituximab**: 375 mg/m<sup>2</sup> BSA iv x 4 εβδομάδες



# Ορισμοί

- **Πλήρης ύφεση:** Η επίτευξη πρωτεϊνουρίας 24ωρου  $< 300 \text{ mg}/24\omega\text{ρο}$ .
- **Μερική ύφεση:** Η επίτευξη μείωσης της πρωτεϊνουρίας 24ωρου κατά 50% τουλάχιστον, συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή κατά τη διάγνωση της υποτροπής της IMN και παραμονή κάτω από το νεφρωσικό όριο.

Όλες οι βιοψίες έγιναν επί κλινικής ενδείξεως

# Αποτελέσματα

Ασθενείς, N=17	Μέση τιμή ( $\pm$ )SD
Ηλικία λήπτη (έτη)	47 ( $\pm$ 11.5)
Φύλο (άνδρες)	11 (64.7%)
Προέλευση δότη (αποβιώσας)	12(70.6%)
Ηλικία δότη	46( $\pm$ 15.46)
Χρόνος στην εξωνεφρική κάθαρση (μήνες)	63.2( $\pm$ 51.5)
Ανοσοκατασταλτική θεραπεία (αρχική)	
<b>Επαγωγική</b>	
Anti-CD25	15(88.2%)
ATG	2(11.8%)
<b>Συντήρησης</b>	
MPA+CNI+steroids	17 (100%)

<b>Νεφρική λειτουργία στην έξοδο από τη ΜΝ, N=17</b>	<b>Μέση τιμή (±sd)</b>
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1.65(±0.48)
eGFR (MDRD) (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	48.9(±19.4)
Πρωτεϊνουρία 24ώρου (g)	0.35(±0.28)
Αλβουμίνη ορού	3.1(±0.6)
<b>Νεφρική λειτουργία στο τέλος της παρακολούθησης, N=15</b>	
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1.53(±0.39)
eGFR (MDRD) (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	60.8(±27.3)
Πρωτεϊνουρία 24ώρου (g)	0.28(±0.13)
Αλβουμίνη ορού	4.2(±0.8)
<b>Ασθενείς με Οξεία Απόρριψη</b>	<b>2 (11.8%)</b>

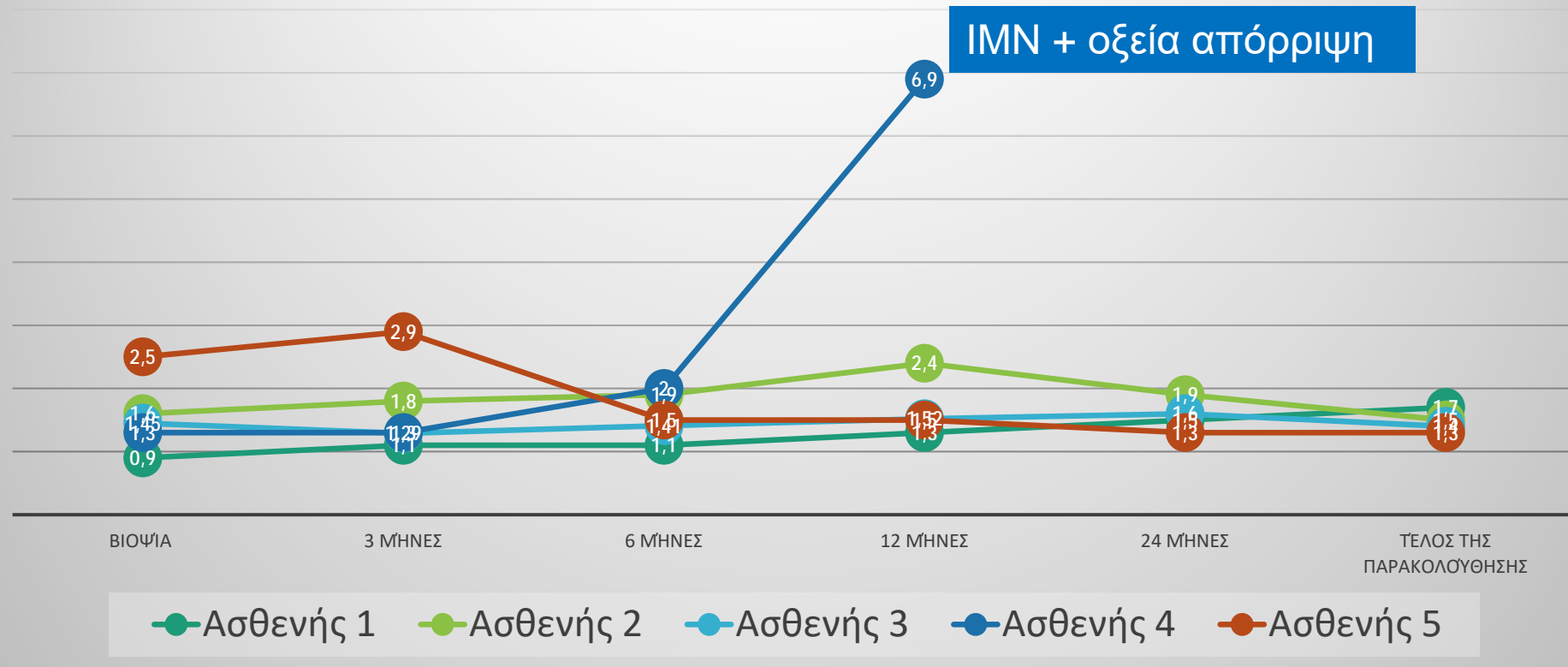
<b>Υποτροπή IMN</b>	<b>Μέση τιμή (±sd)</b>
Χρόνος παρακολούθησης (μήνες)	64.3(±38.7)
Ασθενείς με υποτροπή IMN	7(41.2%)
Χρόνος μέχρι την υποτροπή (μήνες)	45.6(±42.7)
Πρωτεϊνουρία 24ώρου στην υποτροπή (g)	4.12(±2.88)
Μέγιστη πρωτεϊνουρία 24ωρου (peak) (g)	9.7(±6.6)
<b>Έκβαση MN</b>	
Ασθενείς με λειτουργόν μόσχευμα	15(88.2%)
ΧΝΝΤΣ στο μόσχευμα	2(11.8%)
Θάνατοι	0

	MN	Υποτροπή IMN	1 <sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία	2 <sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία	3 <sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία
Ασθενής 1	1990	1993	Fosinopril	<b>ΧΝΝΤΣ</b>	-
Ασθενής 2	2003	2012	Fosinopril	<b>ΥΦΕΣΗ</b>	-
Ασθενής 3	2004	2006	<b>ΥΦΕΣΗ</b>	-	
Ασθενής 4	2006	2016	Fosinopril	<b>ΥΦΕΣΗ</b>	-
Ασθενής 5	2007	2007	Fosinopril	<b>ΥΦΕΣΗ</b>	-
Ασθενής 6	2010	2011	Fosinopril	Ponticelli	<b>ΧΝΝΤΣ</b>
Ασθενής 7	2004	2017	Fosinopril	<b>ΥΦΕΣΗ</b>	

## Ασθενείς με υποτροπή IMN που έλαβαν Rituximab

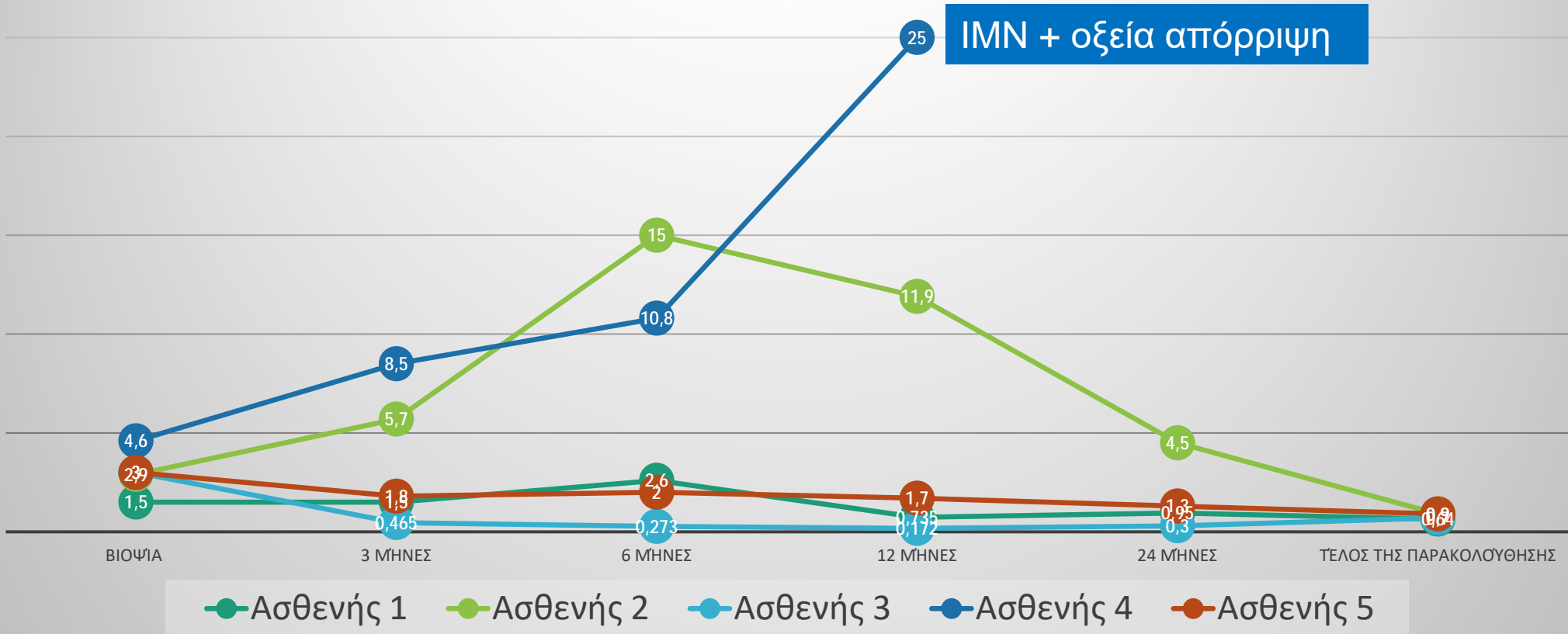
Ύφεση	4(80%)
Πλήρης ύφεση	3(75%)
Μερική ύφεση	1(25%)
Χρόνος για την επίτευξη ύφεσης (μήνες)	11.5(±7.9)
Πρωτεϊνουρία 24ωρου (g)	0.184
eGFR (MDRD) ml/min/1.73m <sup>2</sup> στη διάγνωση της υποτροπής	50.85(±16.2)
eGFR (MDRD) ml/min/1.73m <sup>2</sup> στην ύφεση	37.7(±22.7)
Αλβουμίνη ορού (g/dl) στην ύφεση	3.7(±0.4)
Απώλεια μοσχεύματος	2 (20%)
Ανεπιθύμητες ενέργειες	-

# Μεταβολή της κρεατινίνης ορού μετά τη θεραπεία με Rituximab, N=5





## Μεταβολή της πρωτεϊνουρίας 24ωρου μετά τη θεραπεία με Rituximab



# Συμπεράσματα

- Η υποτροπή της IMN στο νεφρικό μόσχευμα δεν είναι σπάνια.
- Στις περισσότερες περιπτώσεις ανταποκρίνεται στη θεραπεία, είτε με αναστολή του άξονα ρενίνη-αγγειοτασίνη-αλδοστερόνη, είτε με τη χορήγηση ειδικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος.
- Το Rituximab αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή που φαίνεται ασφαλής και αποτελεσματική σε σημαντικό αριθμό ασθενών.
- Μελέτη μεγαλύτερων σειρών ασθενών είναι απαραίτητη για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Ευχαριστώ