



Ινστιτούτο έρευνας  
& εφαρμογών  
ουρολογιογεννητικού  
συστήματος

**4<sup>η</sup>** Ετήσια Επιστημονική Εκδήλωση  
Νεφρολογικού Τμήματος  
ΓΝ "Παπαγεωργίου" Θεσσαλονίκης  
(στη μνήμη του Γιώργου Σακελλαρίου)

**Περί Θεραπευτικής Αφαίρεσης**

**14-16**

**Δεκεμβρίου 2018**

Ξενοδοχείο **Electra Palace**  
Θεσσαλονίκη



Ελληνική Νεφρολογική  
Εταιρεία (ENE)



Ελληνική Εταιρεία  
Αιμοφαίρεσης



ΓΝ Θεσσαλονίκης  
"Παπαγεωργίου"

**Η εφαρμογή της θεραπευτικής αφαίρεσης  
στις ανοσοσυμπλεγματικές  
σπειραματονεφρίτιδες**

**Μαρία Στάγκου**

**Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ,**

**Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης**



Γραφείο Οργάνωσης: **VOYAGER TRAVEL AND CONGRESS**, Βασ. Ηρακλείου 26, 54624 Θεσσαλονίκη  
Τηλ: 2310.250401, 2310.250403, Fax: 2310.250418, e-mail: info@voyagertravel.gr, [www.voyagertravel.gr](http://www.voyagertravel.gr)

**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**

---

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

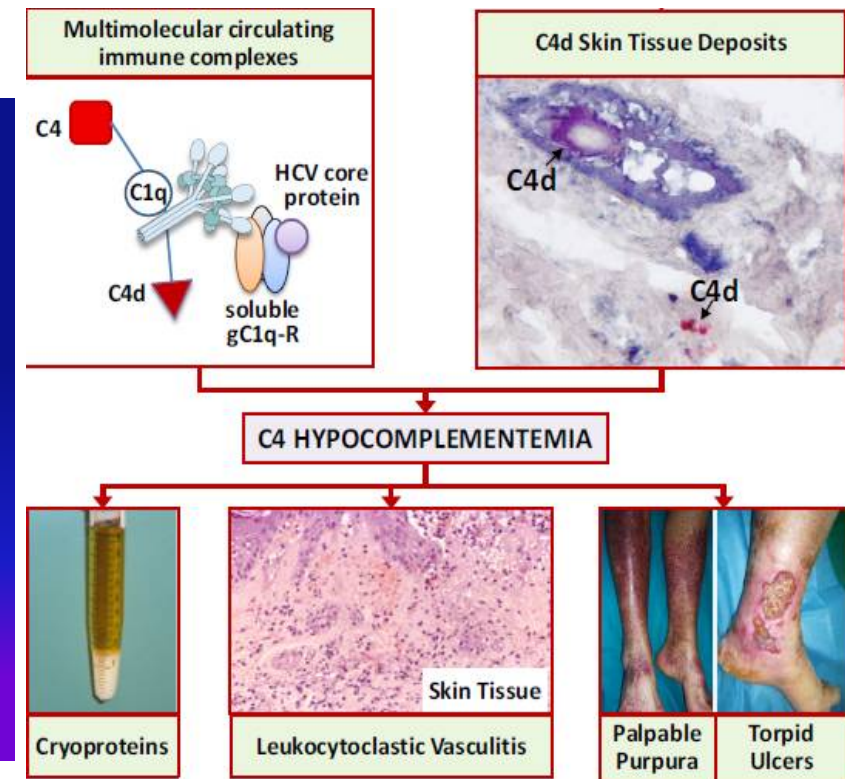
# Κρυοσφαιραιμία

**Κρυοσφαιρίνες:** Ανοσοσφαιρίνες οι οποίες καθιζάνουν στον ορό στους 4°C,

Εναπόθεση στο τοίχωμα μικρών αγγείων

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

<b>Type I</b>	<b>monoclonal IgG or IgM</b>
MGUS	40%
Multiple Myeloma(IgG)	} 60%
Waldenstrom's macroglobulinemia (IgM)	
Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	
<b>Type II</b>	<b>polyclonal IgG+monoclonal IgM (RF)</b>
Hepatitis C	90%
HIV, HBV, lymphoproliferative disorders, MCTD	
<b>Type III</b>	<b>polyclonal IgG/IgM</b>
HCV, MCTD	



## Κλινικές εκδηλώσεις Κρυοσφαιριναιμίας

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,

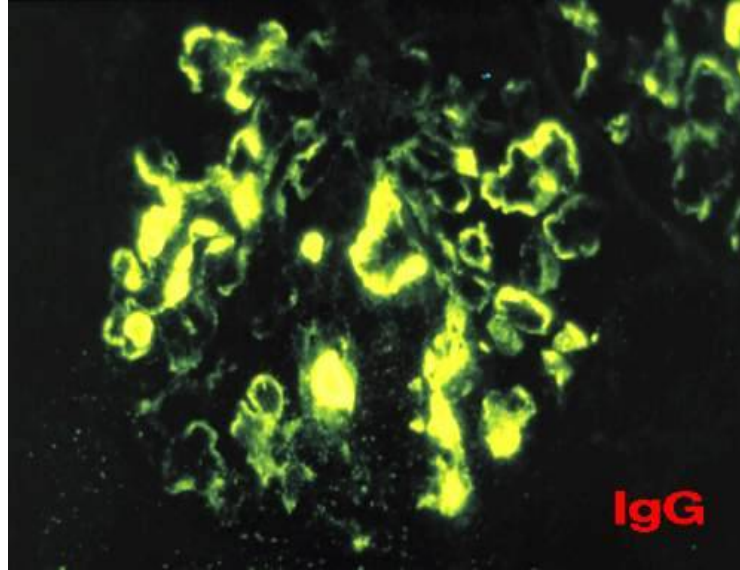
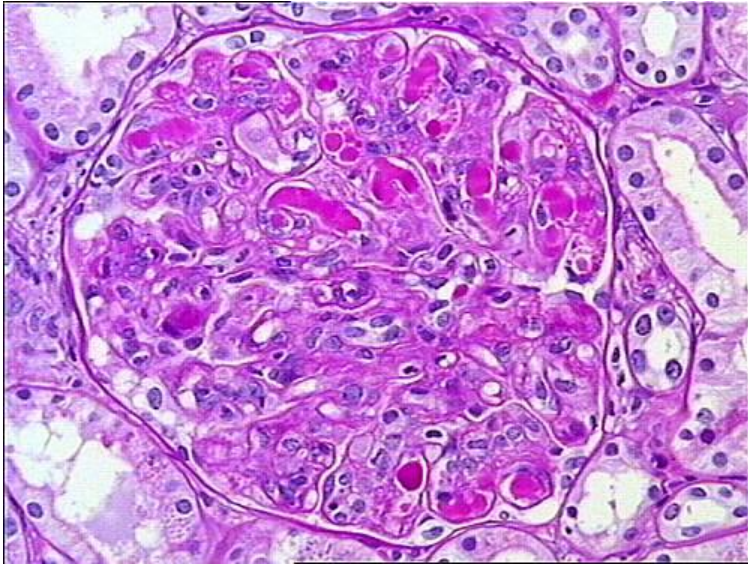
Ανίχνευση κρυοσφαιρινών (1-4C)

Ποσοτικός προσδιορισμός κρυοσφαιρινών (κρυοκρίτης)

Type I υψηλότερος κρυοκρίτης σε σχέση με Types II ή III



# Κρυσφαιριναίμια



## Μεμβρανοπαραγωγική ΣΝ

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

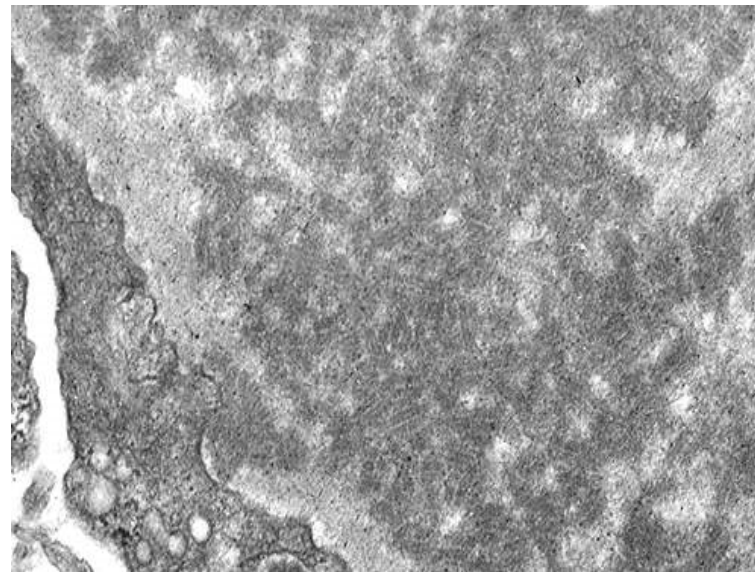
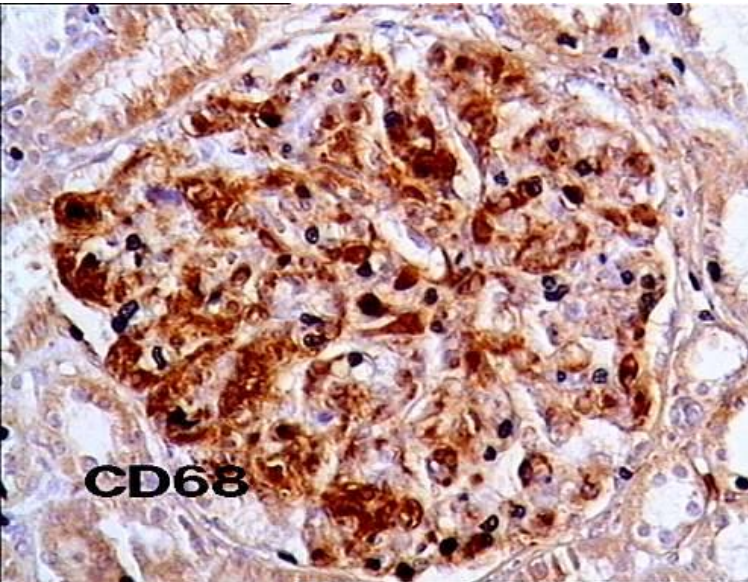
**Ανοσοφθορισμός:** IgG, C3

## Ανοσοϊστοχημεία:

Μακροφάγα

## Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο:

Υπενδοθηλιακές,  
ενδομεμβρανικές,  
υποεπιθηλιακές εναποθέσεις



## Ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία της κρουσφαιριναιμίας

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 κρουσφαιρινών
2. Απομάκρυνση παθογόνου αιτίας
3. Ελάττωση κυτταροκινών
4. Απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων

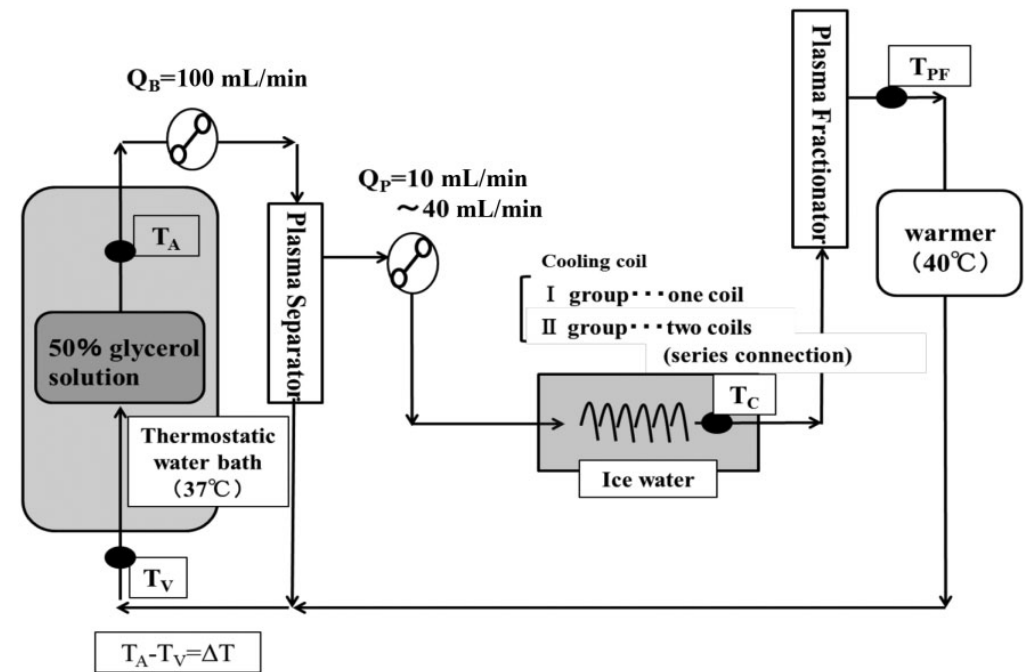
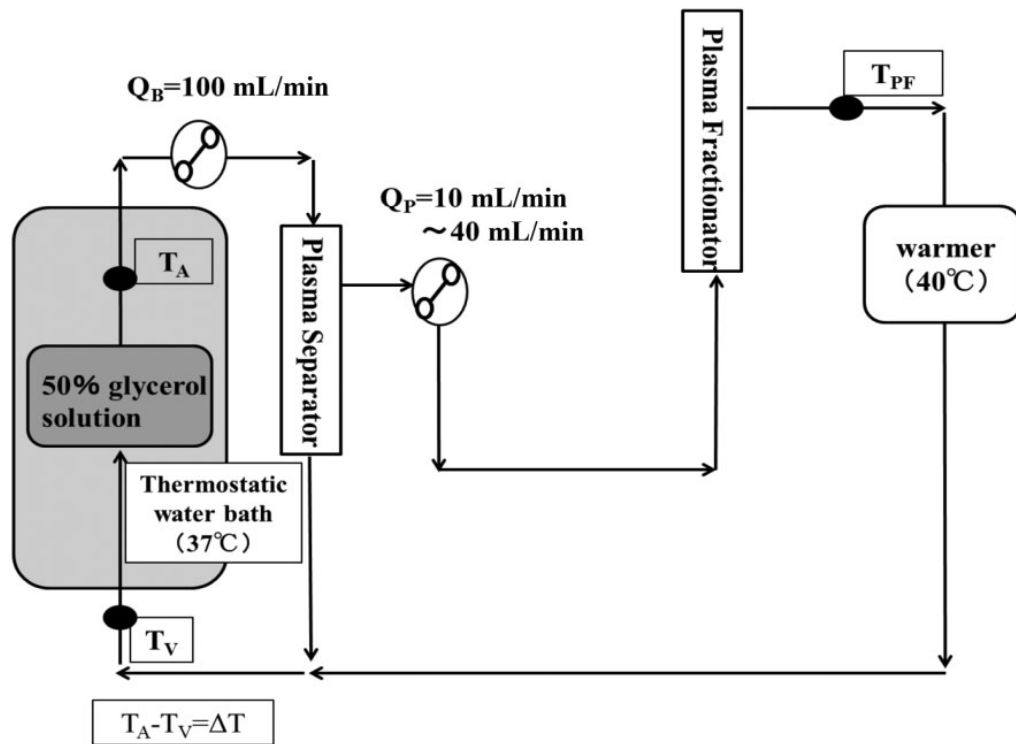
⇒ start exchanging at least 1 plasma volume 3 times per week for 2 to 3 weeks using the clinical response to guide subsequent therapy



## 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 q 15 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 gelation 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

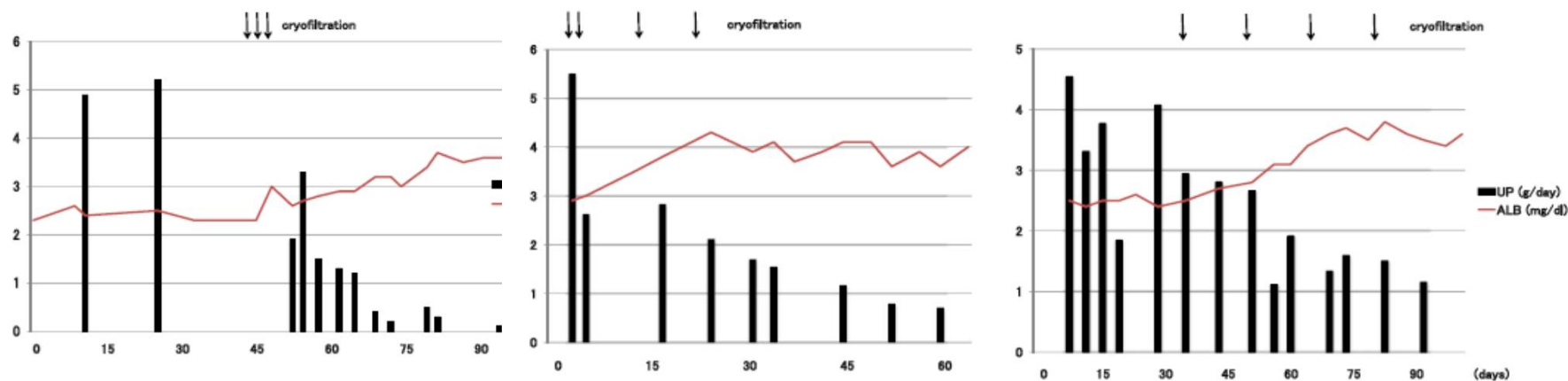


$Q_B = 100 \text{ mL/min}$   
 $Q_P = 10\text{-}20 \text{ mL/min}$

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 $\alpha$
69, male	Peripheral neuropathy	+	Steroids + PEG INF $\alpha$
46, male	Nephrotic syndrome Acute kidney injury	+	Steroids + PEG INF $\alpha$
73, male	Nephrotic syndrome Skin purpura Acute kidney injury	-	Steroids

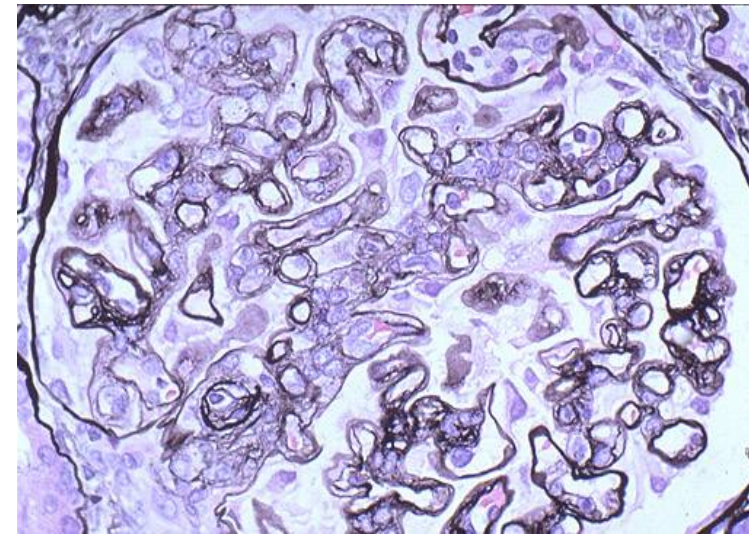
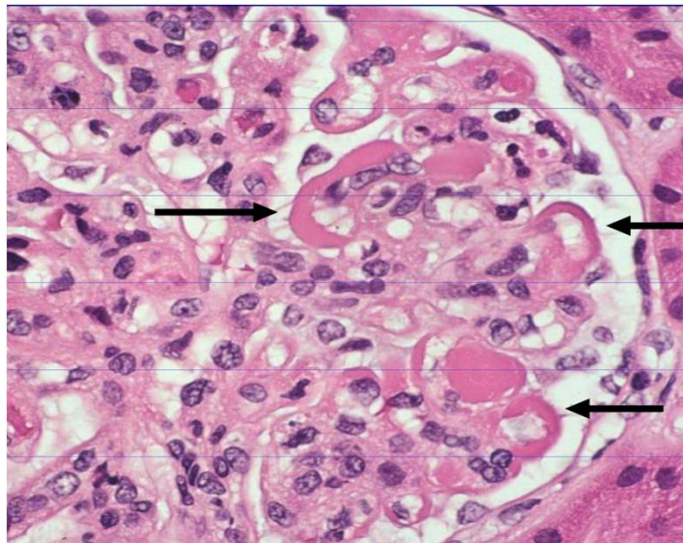
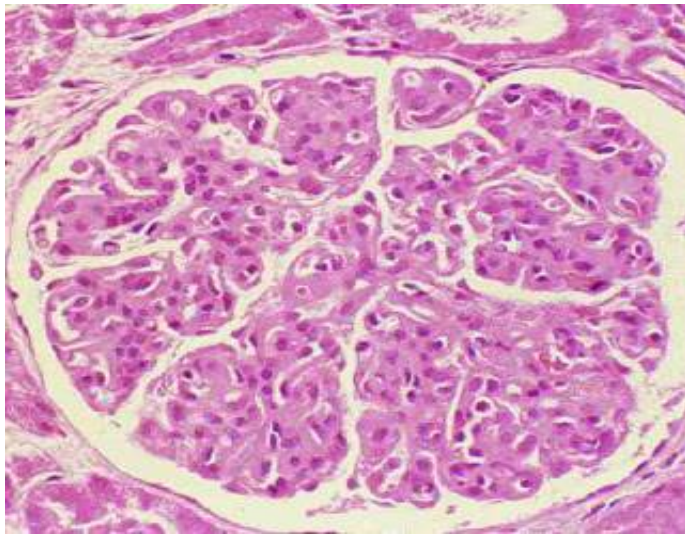


## Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)

**ΔΕΝ** πρόκειται για κλινική διάγνωση

**Αποτελεί περιγραφή ιστολογικής εικόνας :**

Μεσαγγειακή υπερπλασία, ενδοτριχοειδική υπερπλασία, διπλή παρυφή της βασικής μεμβράνης, μεσαγγειακές, υπενδοθηλιακές, υποεπιθηλιακές εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και στοιχείων 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

Scleroderma

Sjogren syndrome

Mixed essential cryoglobulinemia with or without hepatitis C infection

### Malignancy

Carcinoma, Lymphoma, Leukemia

### Complement deficiency

Hereditary C2, C4 deficiency

Brenner & Rector's 9<sup>th</sup> Edition

## Παλαιότερη Ταξινόμηση

### 1. Πρωτοπαθής

i. Type I MPGN

ii. Type II MPNG

iii. Type III MPGN

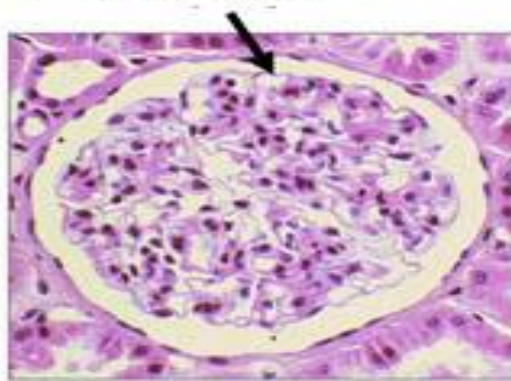


Η διαφορά μεταξύ τύπου I και II συνίσταται στον τύπο των ανοσο-εναποθέσεων

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

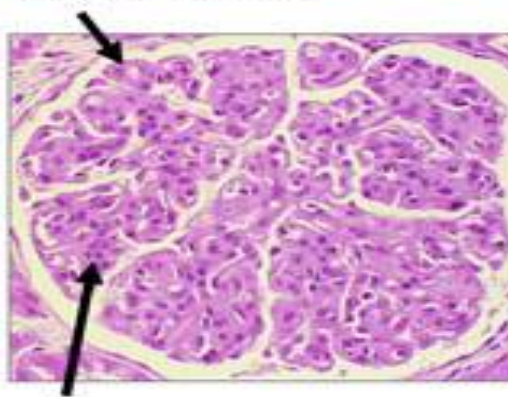
Membranoproliferative Glomerulonephritis Type I  
Glomerulus Viewed by Light Microscopy (left) and  
Immunofluorescence Microscopy (right)

Thin capillary wall



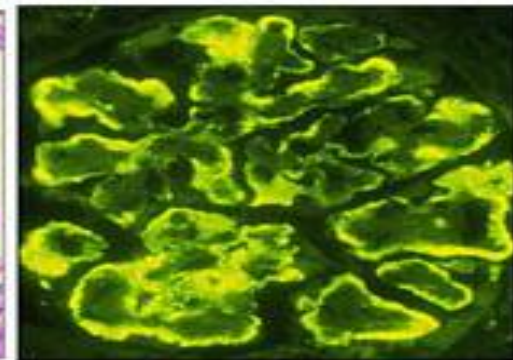
Normal Glomerulus

Thick capillary wall



Increased cells

Immunofluorescence  
microscopy showing immune  
complex deposits in  
capillary walls



## Παλαιότερη Ταξινόμηση

### 1. Πρωτοπαθής

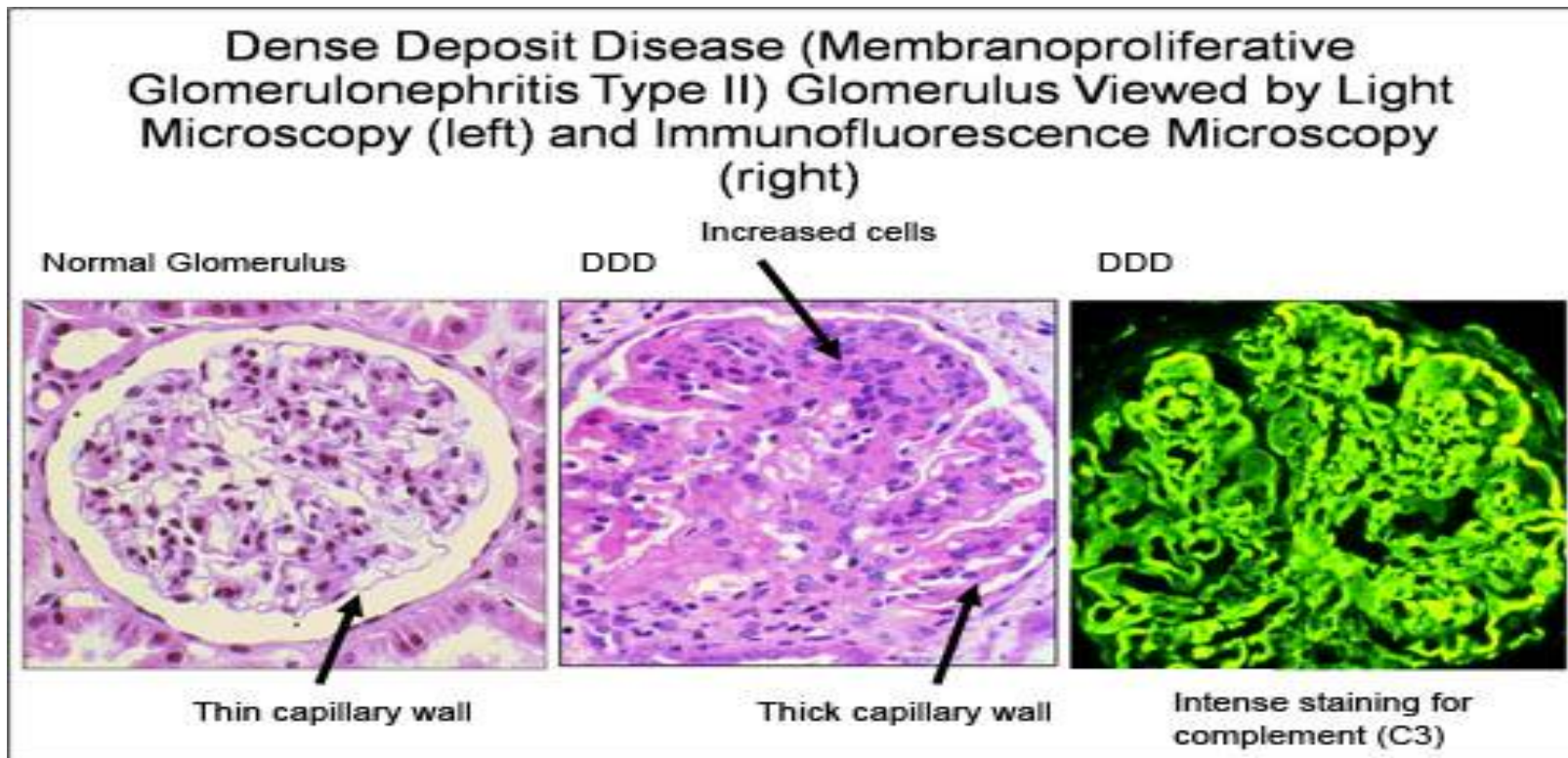
i. Type I MPGN

ii. Type II MPNG

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 alone

C3 with IgG and/or IgM, C1

MODERN CATEGORIES

MPGN type I

C3GN

DDD

C3GN

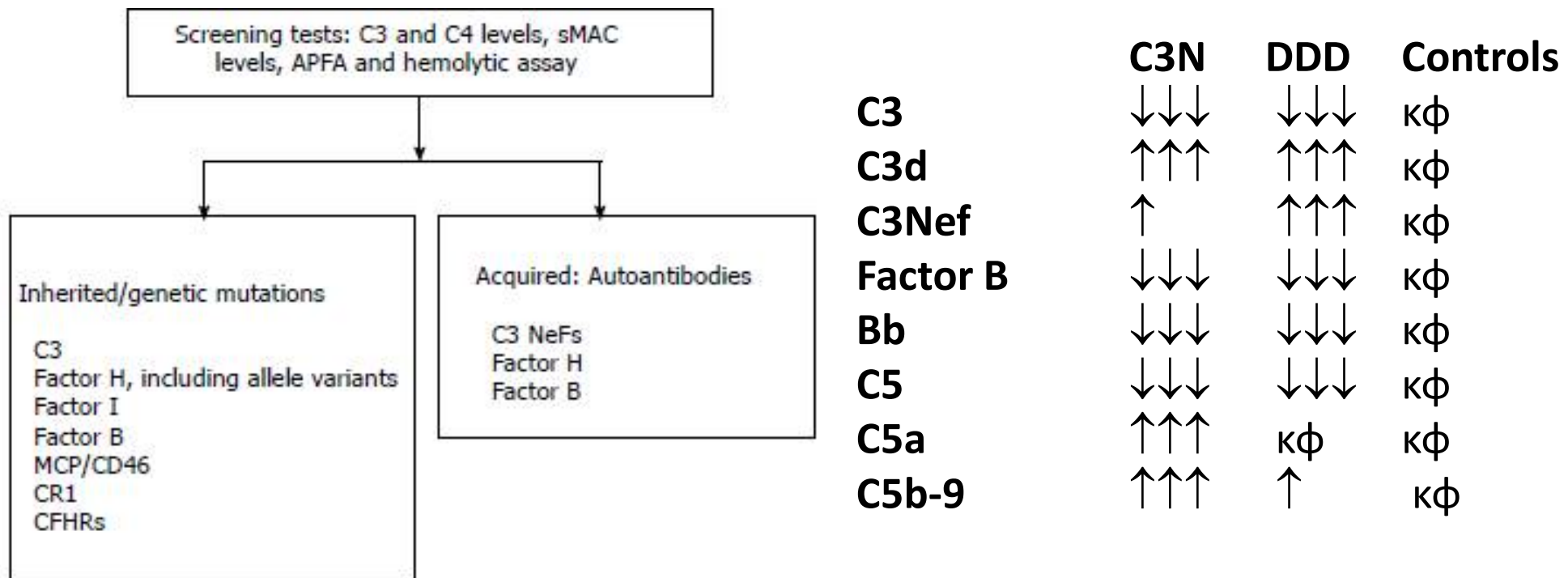
C3 glomerulopathy

MPGN type III

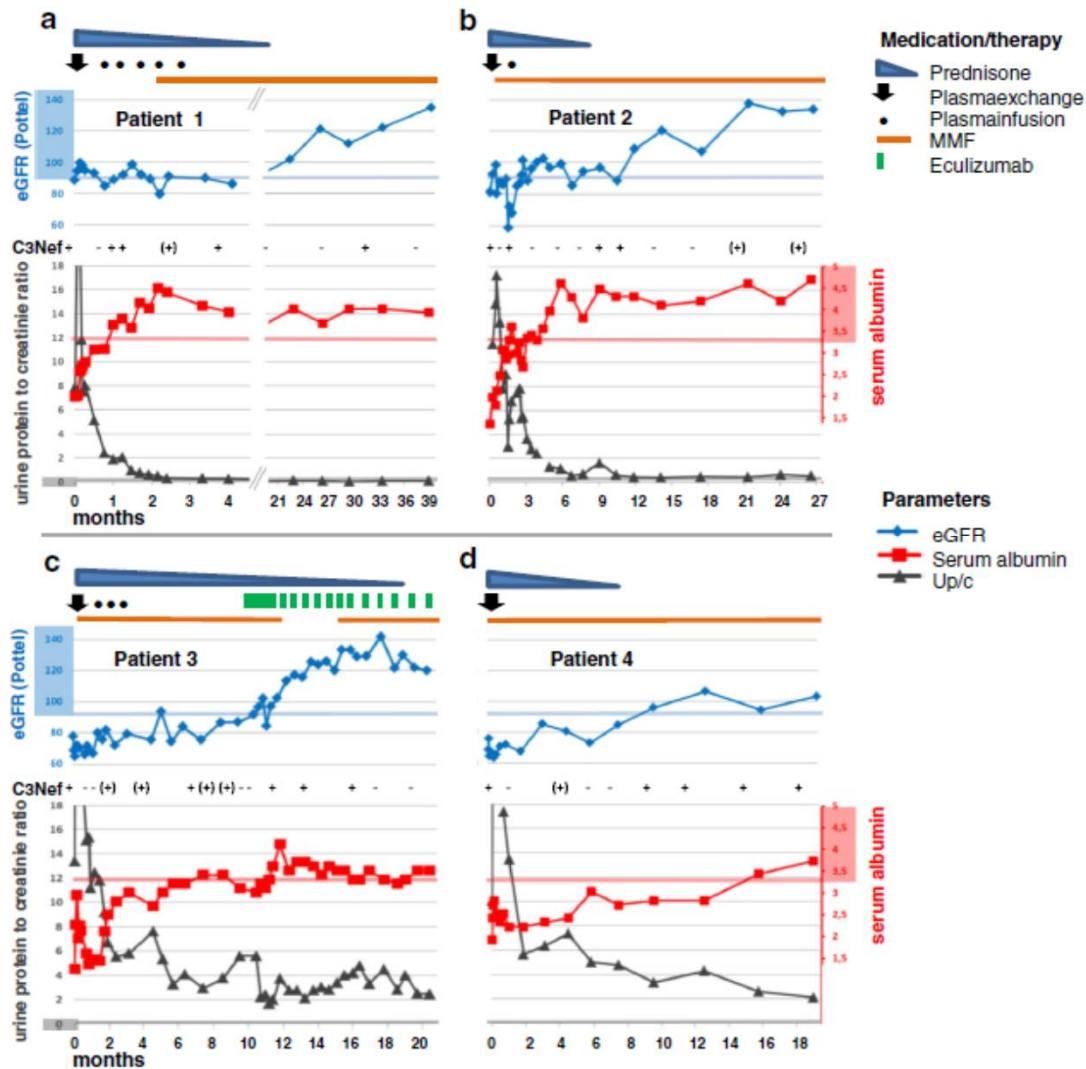


## Διαφορική Διάγνωση μεταξύ DDD και C3 Nephropathy

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 (AP)



# 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

# 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

Scleroderma

Sjogren syndrome

Mixed essential cryoglobulinemia with or without hepatitis C infection

### Malignancy

Carcinoma, Lymphoma, Leukemia

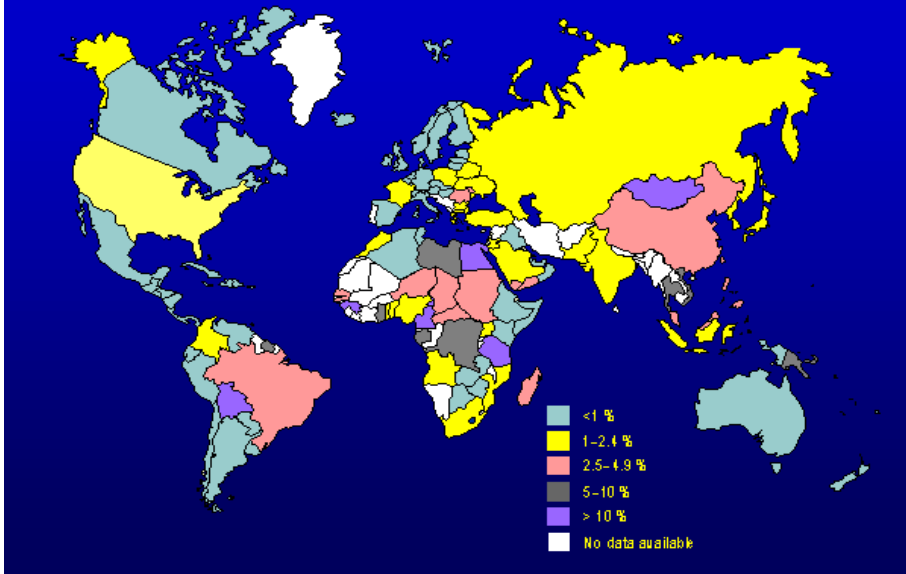
### Complement deficiency

Hereditary C2, C4 deficiency

Brenner & Rector's 9<sup>th</sup> Edition

# Ηπατίτιδα C

## HCV Has Broad Global Prevalence



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. Κρυσφαιριναιμία

### 6. Σπειραματικά νοσήματα

Περίπου 40% των ασθενών αναπτύσσουν  $\geq$  εξωηπατική εκδήλωση

## ΣΝ σχετιζόμενες με HCV λοίμωξη

### Αυτόχθονες νεφροί:

- Μembrανοπαραγωγική ΣΝ	54%
-Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση	24%
-Μεσαγγειοϋπερπλαστική ΣΝ	18%
-Μεμβρανώδης ΣΝ	4%
-Ινιδώδης ΣΝ	
-Ανοσοτακτοειδής ΣΝ	
-IgA νεφροπάθεια	
-Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	
-Αγγειίτιδα με νεφρική συμμετοχή	
-Διάμεση νεφρίτιδα	

➤ **MPGN τύπου I σχετιζόμενη με κρουσφαιριναιμία τύπου II**

### Μεταμοσχευμένος νεφρός

#### Πρώιμες επιπλοκές

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια  
Οξεία σπειραματοπάθεια μοσχεύματος

#### Ύψιμες επιπλοκές

Μembrανοπαραγωγική 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

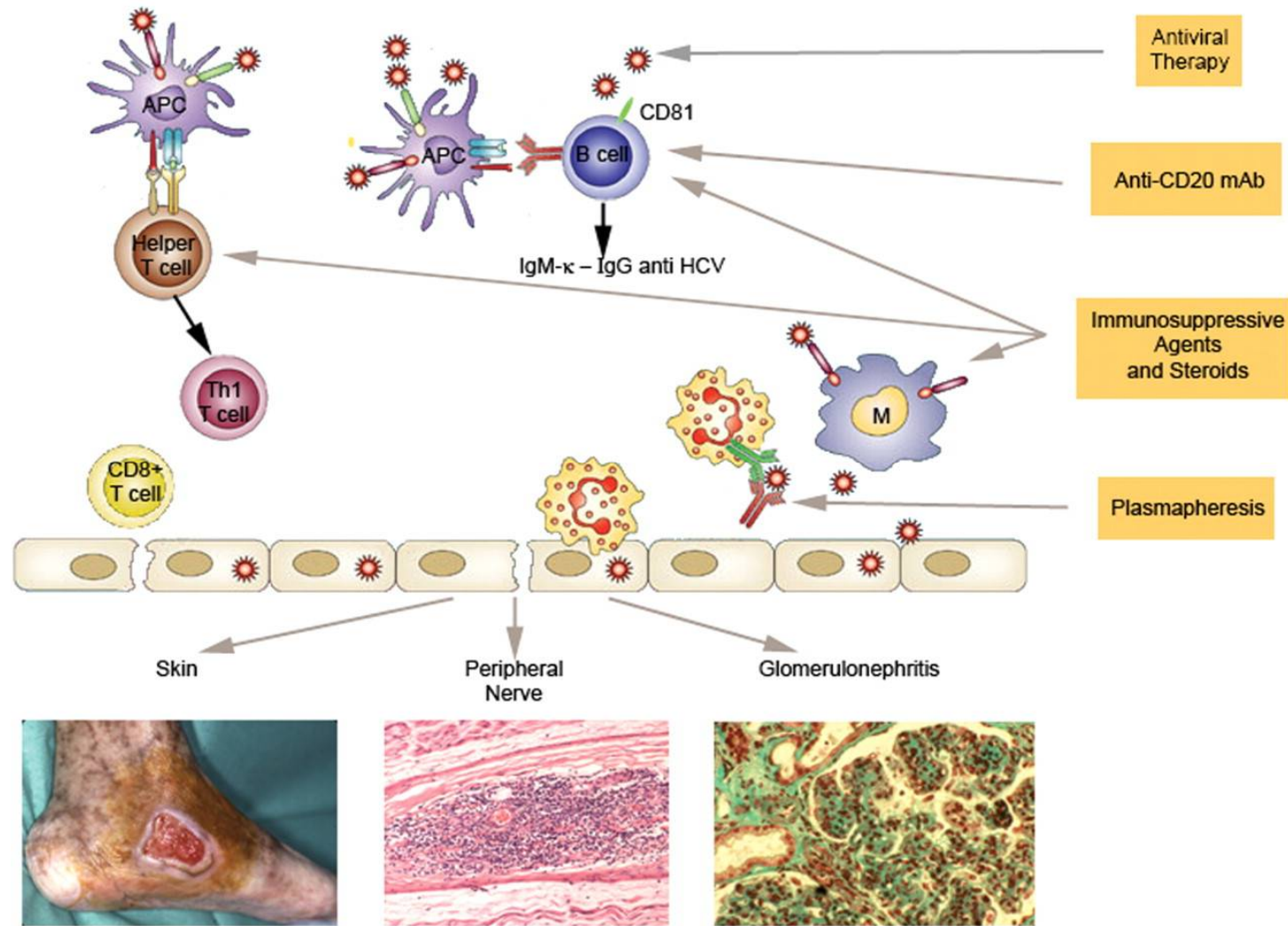
---

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

**HCV λοίμωξη:** 36-54% κρυσφαιριναιμία MC type II, III  
συνήθως monoclonal IgMκ

**Κρυσφαιριναιμία:** 80-90% σχετίζεται με HCV λοίμωξη

# Θεραπευτική προσέγγιση νεφρικής προσβολής σε HCV λοίμωξη



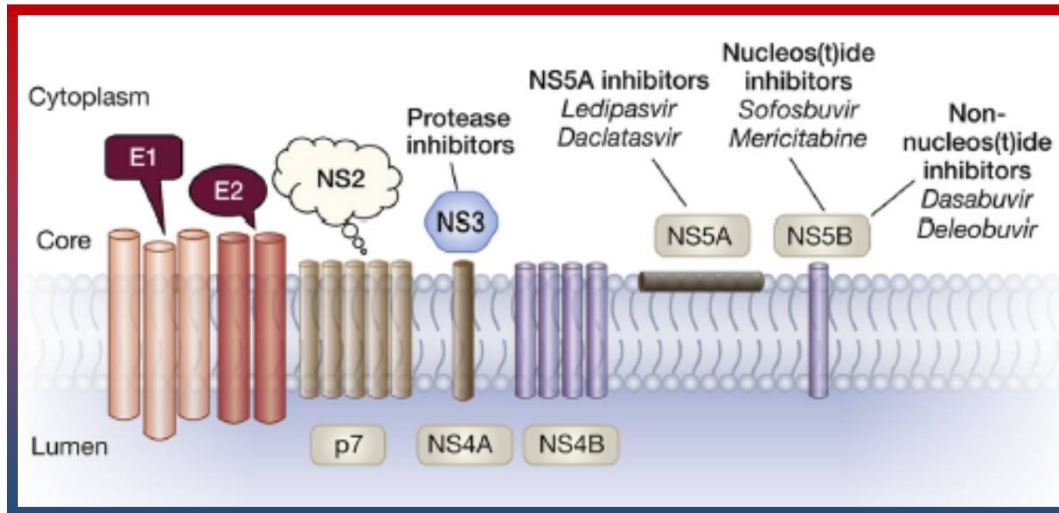


## EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 European Association for the Study of the Liver

- 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)

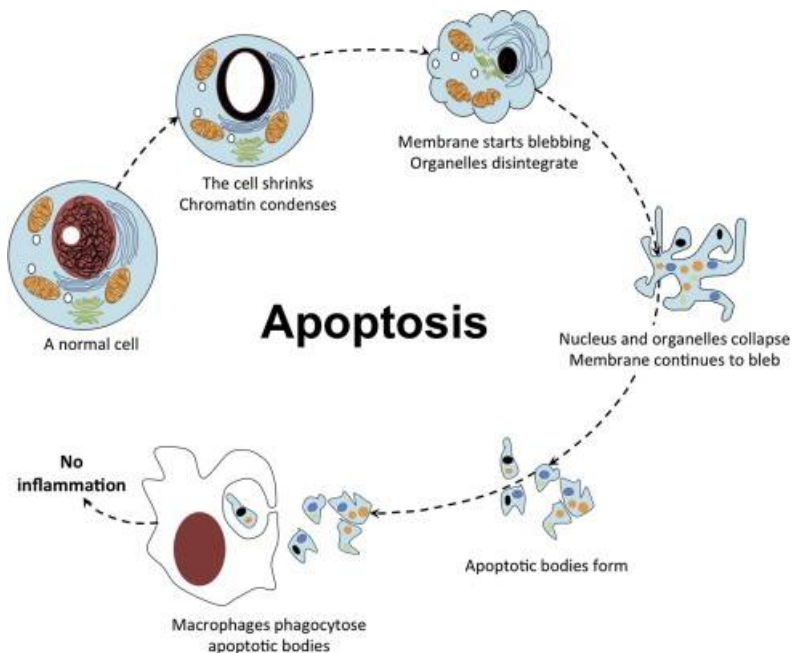
CLINICAL CRITERIA		IMMUNOLOGICAL CRITERIA	
1.	Acute cutaneous lupus	1.	Anti-Nuclear Antibodies
2.	Chronic cutaneous lupus	2.	Anti-dsDNA antibodies
3.	Oral ulcers	3.	Anti-Sm antibodies
4.	Non-scarring alopecia	4.	Anti-phospholipid antibody
5.	Synovitis in 2+joints, and early morning stiffness	5.	Low complement
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.	Thrombocytopaenia		

*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.*

## Παθογένεια του ΣΕΛ:

### Δυσλειτουργία του Ανοσολογικού Συστηματος

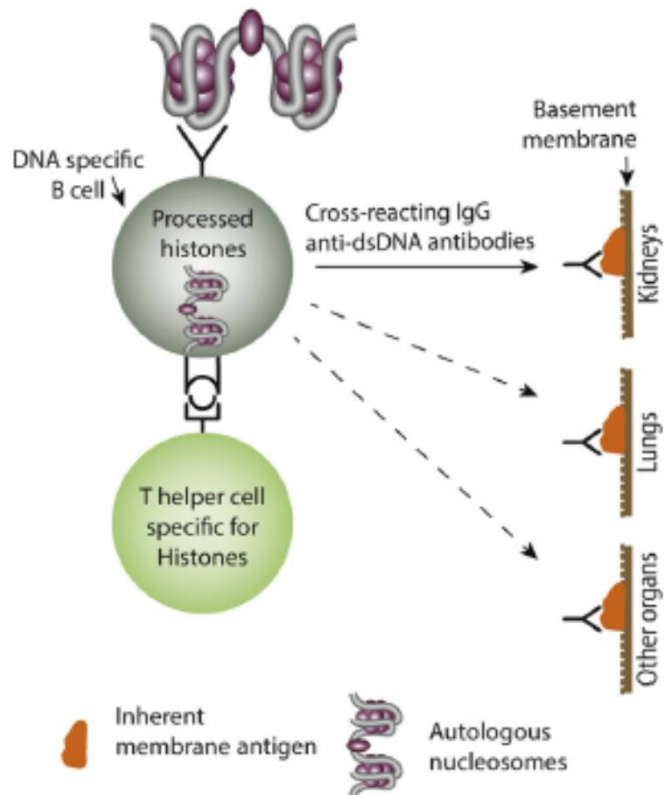
1. Διαταραχή της απόπτωσης, κυτταρικός θάνατος, Εμφάνιση πυρηνικών αντιγόνων
2. Απώλεια ανοσολογικής ανοχής, Ενεργοποίηση Β-λεμφοκυττάρων, παραγωγή αυτοαντισωμάτων, T-B-cell interactions



3. Δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων
4. Ενεργοποίηση δενδριτικών κυττάρων παραγωγή INF- $\alpha$
5. Παραγωγή κυτταροκινών (IL-8, INF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-18, IL-1 $\beta$ )
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

## Παθογένεια της Νεφρίτιδας του ΣΕΛ:

Δημιουργία Ανοσυμπλεγμάτων  $\Rightarrow$  Type III ανοσολογική αντίδραση

Δημιουργία anti-DNA αντισωμάτων

IC: IgG-Ag  $\rightarrow$  ενεργοποίηση C

$\blacktriangleright$  εναπόθεση στο σπείραμα

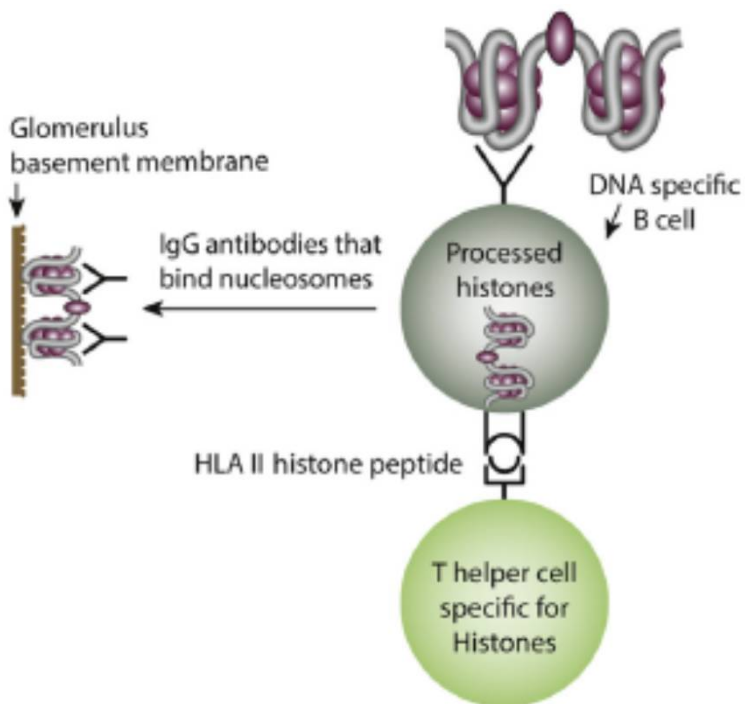
**Απαραίτητη προϋπόθεση:**

Ενεργοποίηση του **BAFF**

**Fc $\gamma$ R** σε αιμοποιητικά κύτταρα

**Tertiary lymphoid structures (TLSs)**

**Συσσώρευση T cells στο νεφρό**



# 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

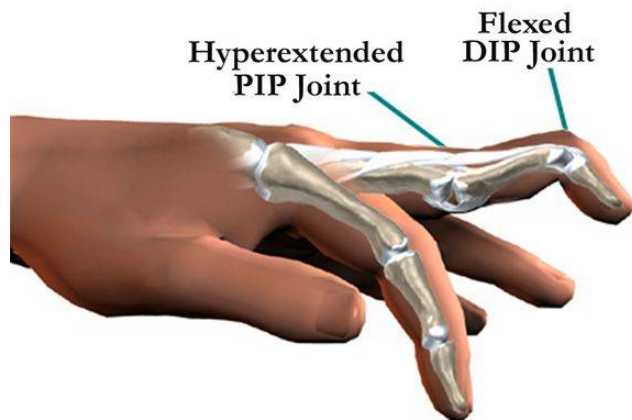
- **Συστηματικές εκδηλώσεις**

(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-
- Φωτοευαισθησία – οξεία ή χρόνια-
- Δισκοειδές εξάνθημα – χρόνο εξάνθημα-

Δ/Δ από δισκοειδή λύκο

- Έλκη στόματος, γενετικών οργάνων
- Φαινόμενο Raynaud
- Livedo reticularis, Τηλαγγειεκτασίες
- Αλοπεκία
- Αγγειιτιδικό εξάνθημα



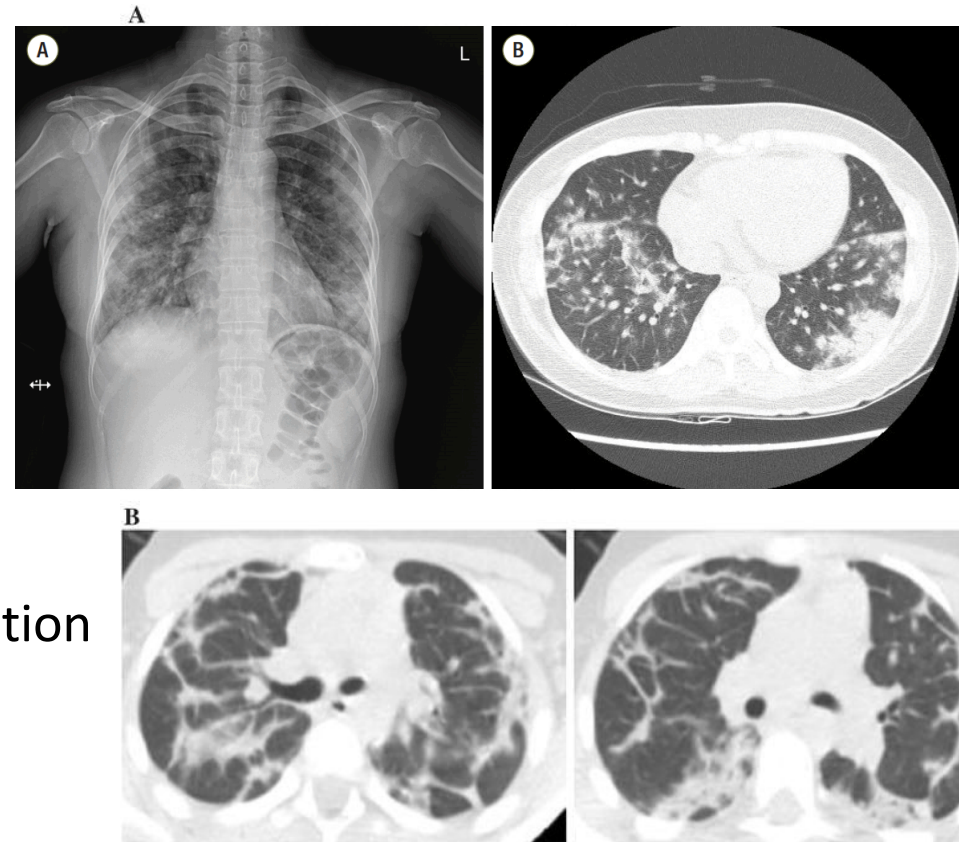
# Κλινικές εκδηλώσεις

- **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

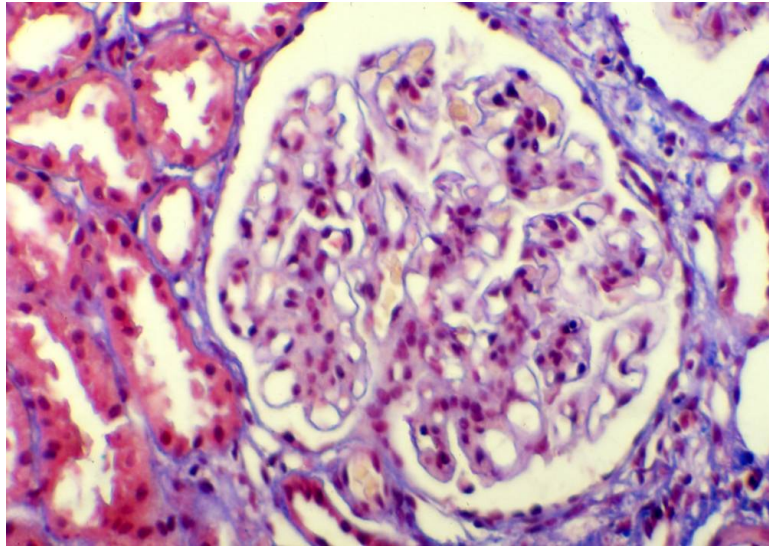
Λευκωματουρία	100%	<b>Πρώιμο εύρημα</b> 20-50% ασθενών
Νεφρωσικό σύνδρομο	45-65%	<b>Ώσιμο εύρημα</b> Ενήλικες 60% Παιδιά 80%
Μικροσκοπική αιματουρία	80%	(στα πρώτα 3-5χρόνια)
Μακροσκοπική αιματουρία	1-2%	
Μείωση GFR	40-80%	
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	1-2%	

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

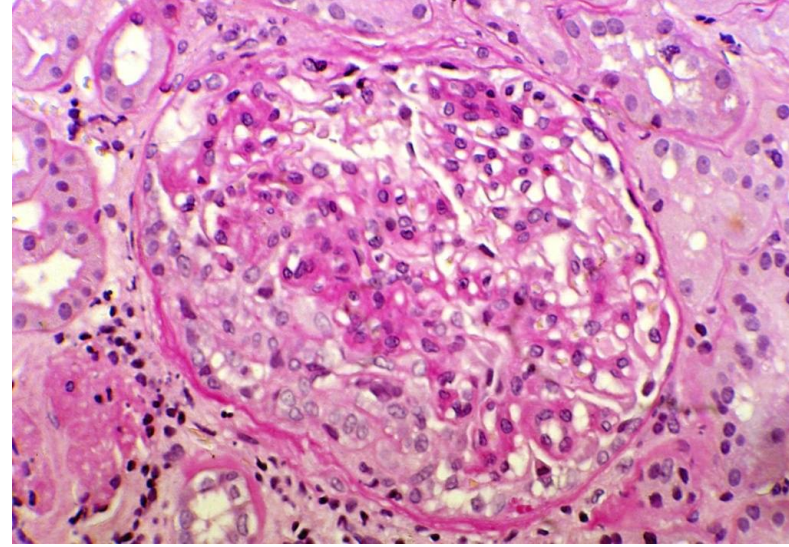
## ISN/RPS Classification (2004)

---

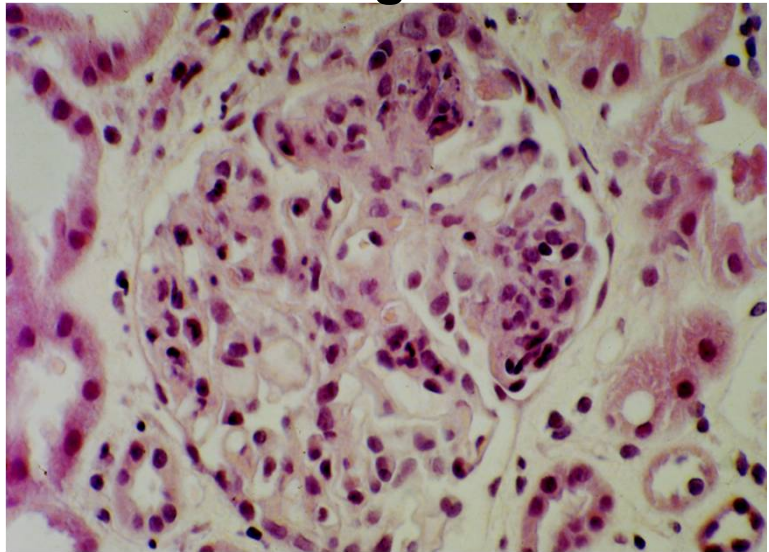
- Στάδιο I:** Ελάχιστες μεσαγγειακές αλλοιώσεις
- Στάδιο II:** Μεσαγγειακή υπερπλασία
- Στάδιο III:** Εστιακή υπερπλαστική ΣΝ (<50% σπειραμάτων)
- Στάδιο IV:** Διάχυτη υπερπλαστική ΣΝ (≥50% σπειραμάτων)
- Στάδιο V:** Μεμβρανώδης ΣΝ
- Στάδιο VI:** Καθολική σκλήρυνση σπειραμάτων



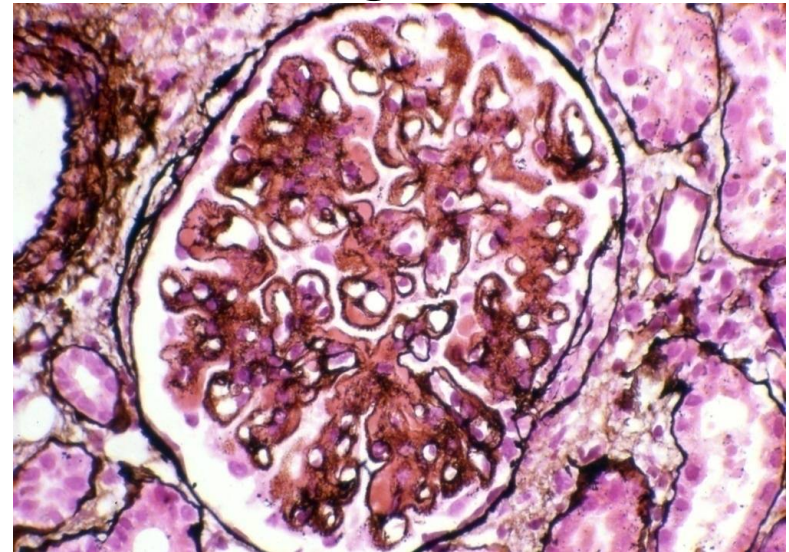
**Stage II**



**Stage III**

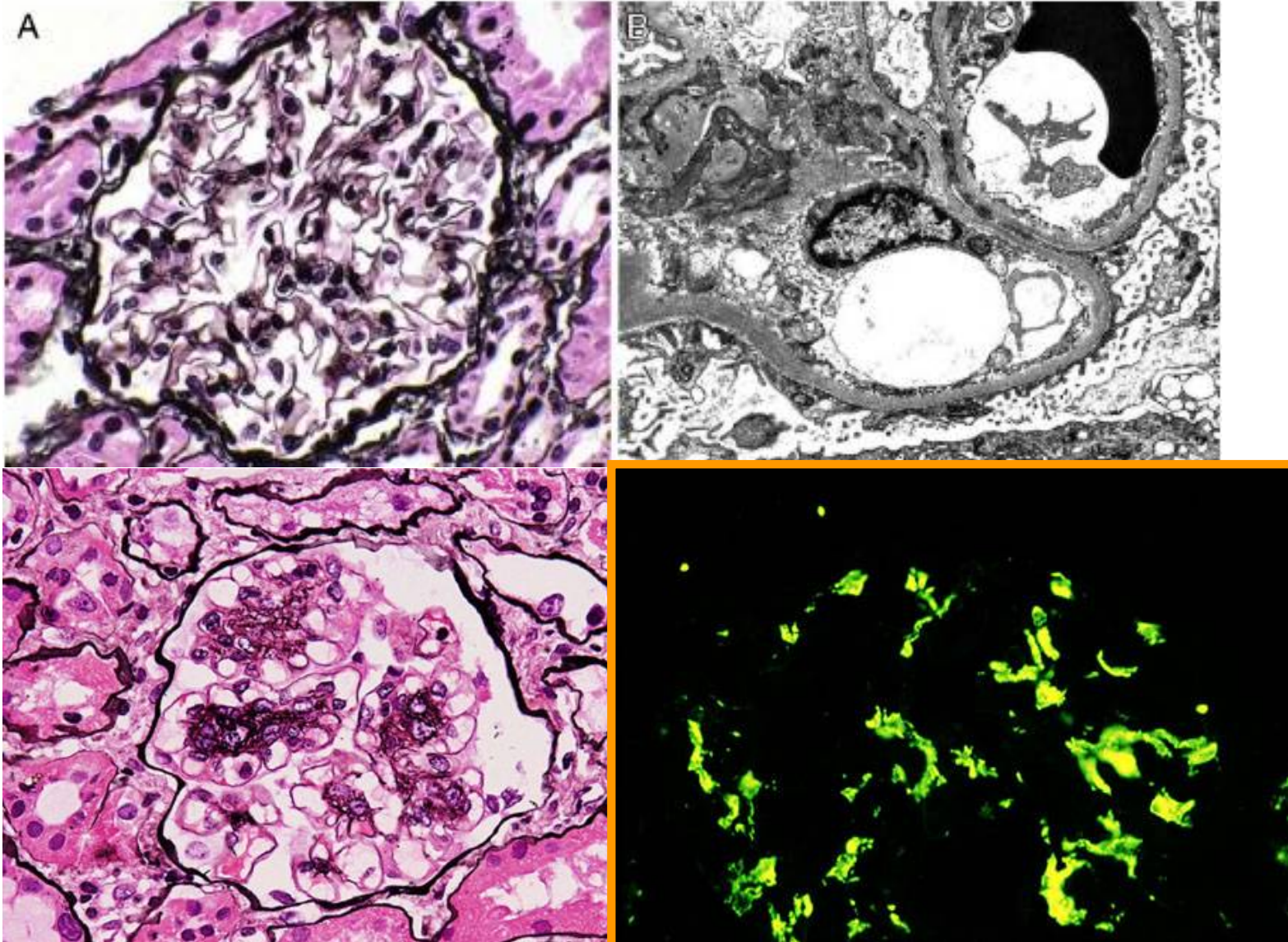


**Stage IV**

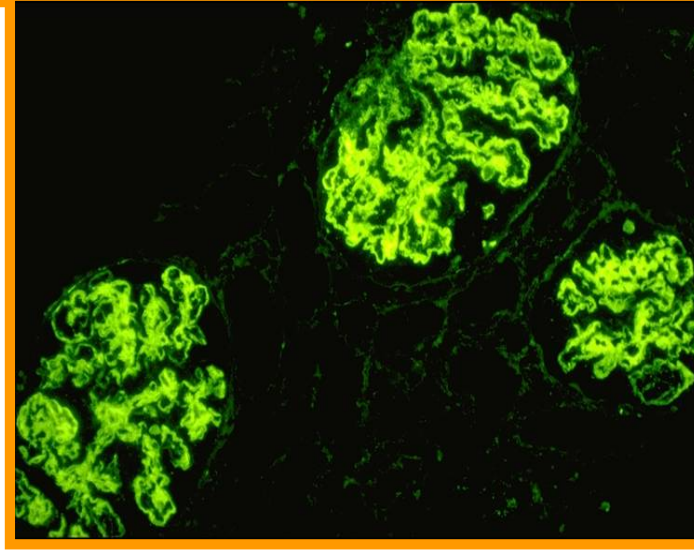
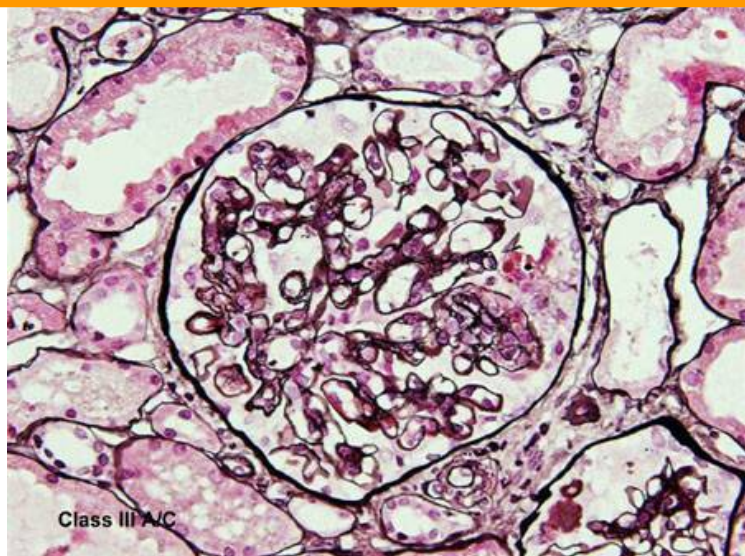
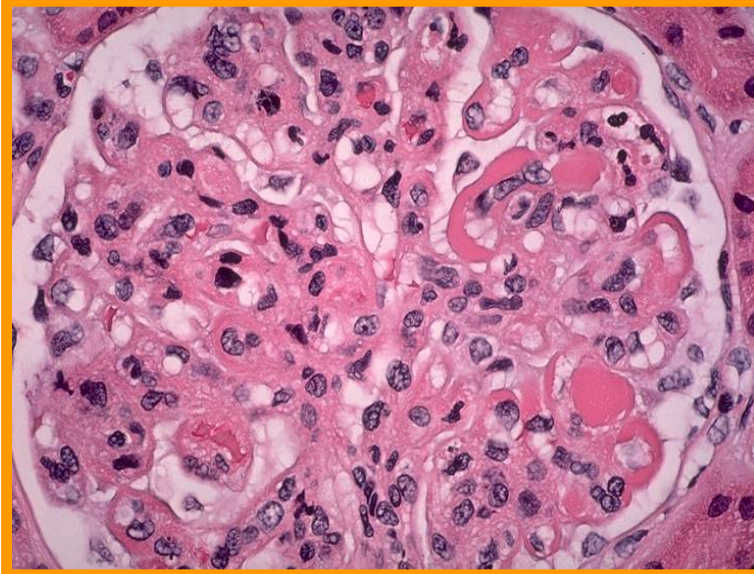


**Stage V**

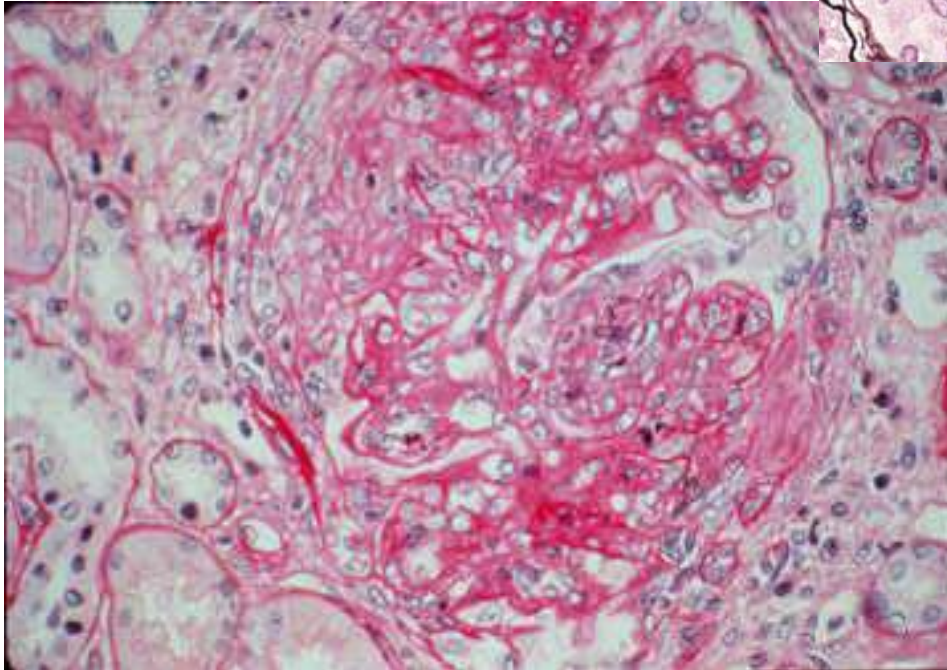
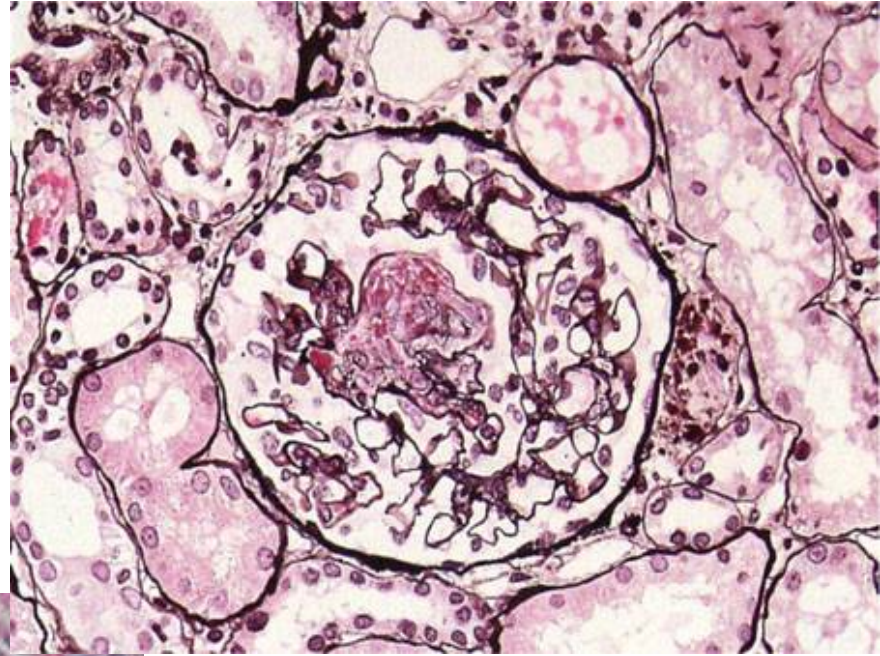
## Class II: Mesangial proliferative



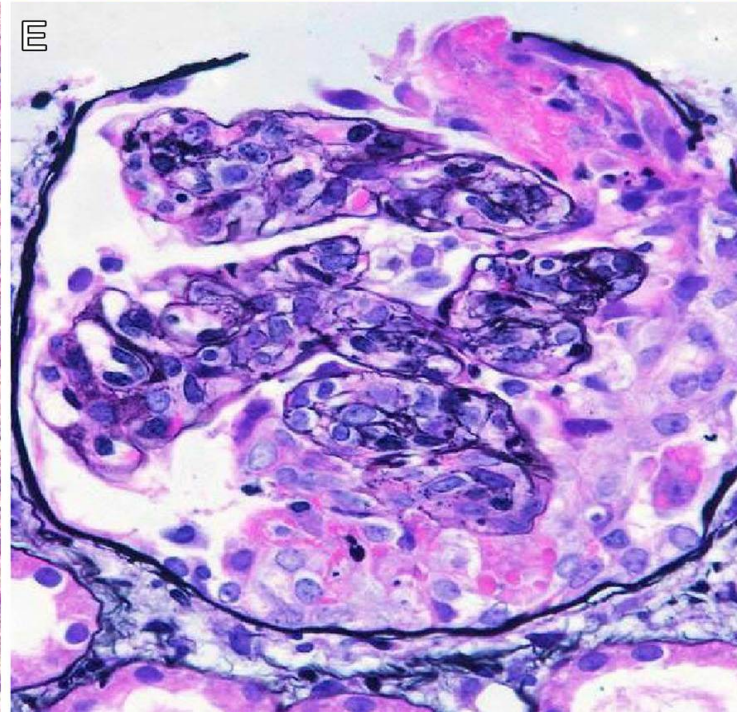
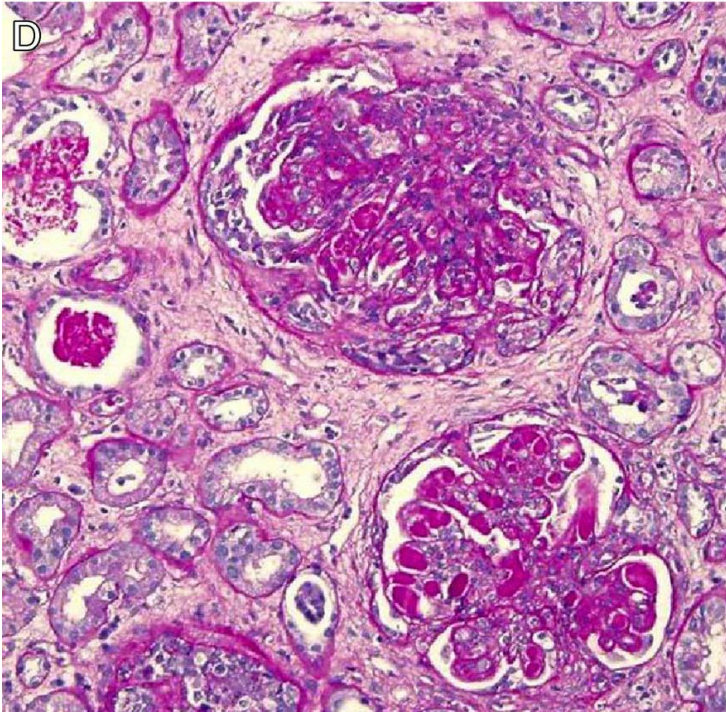
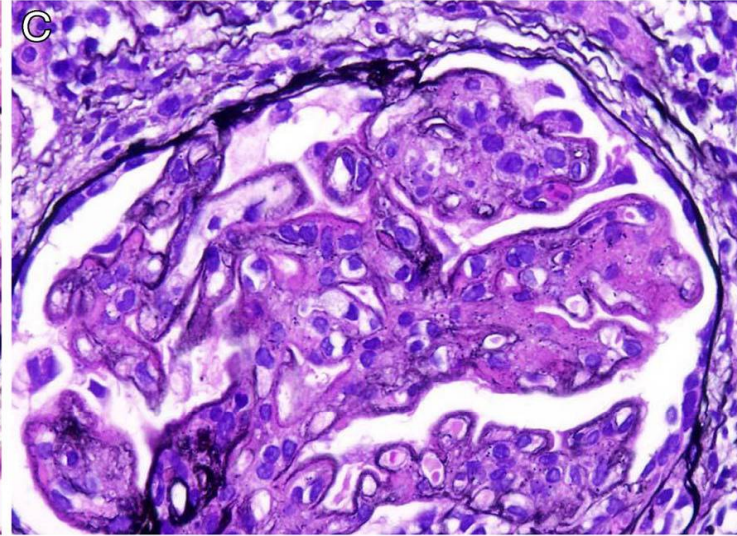
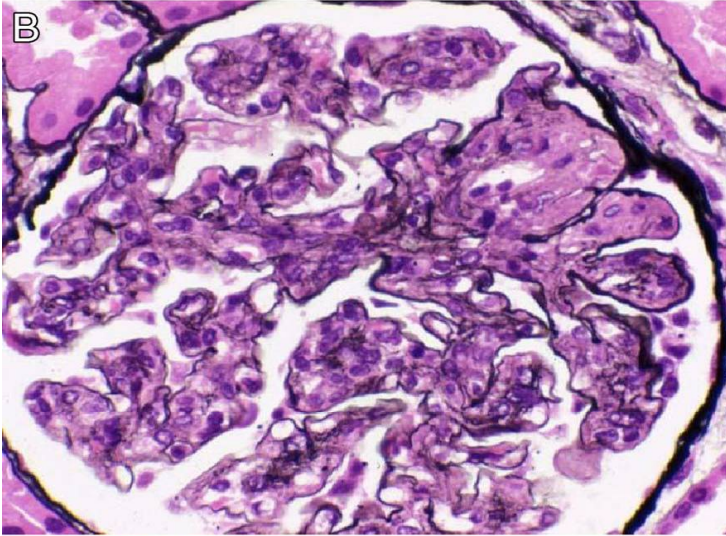
## Class III: Focal proliferative

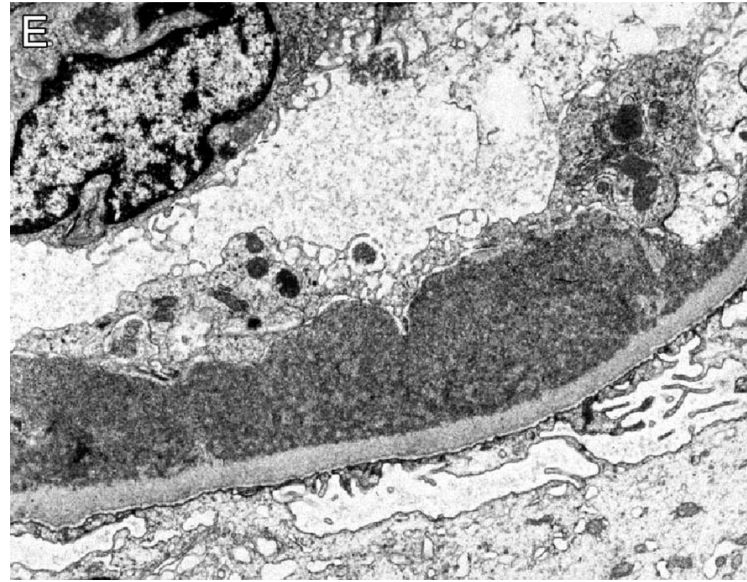
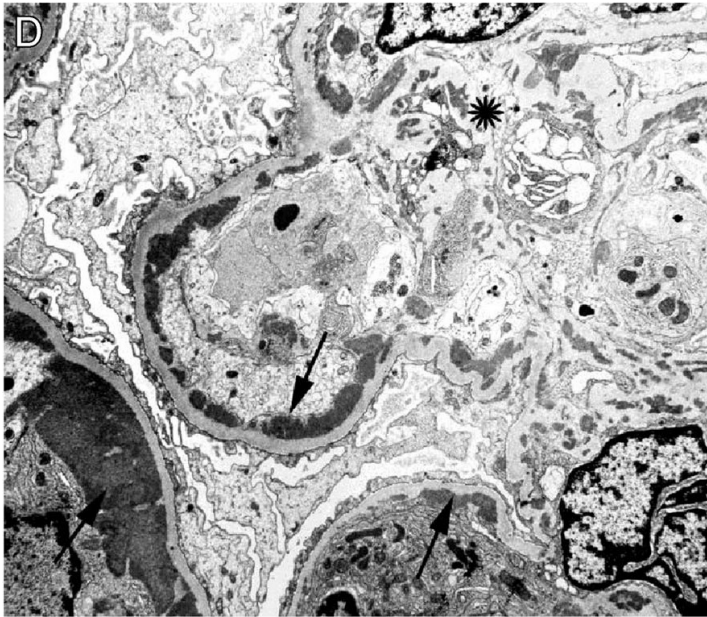
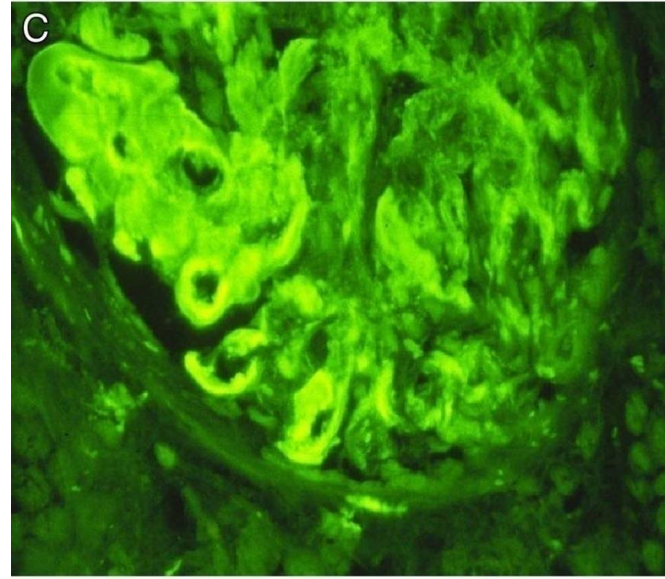
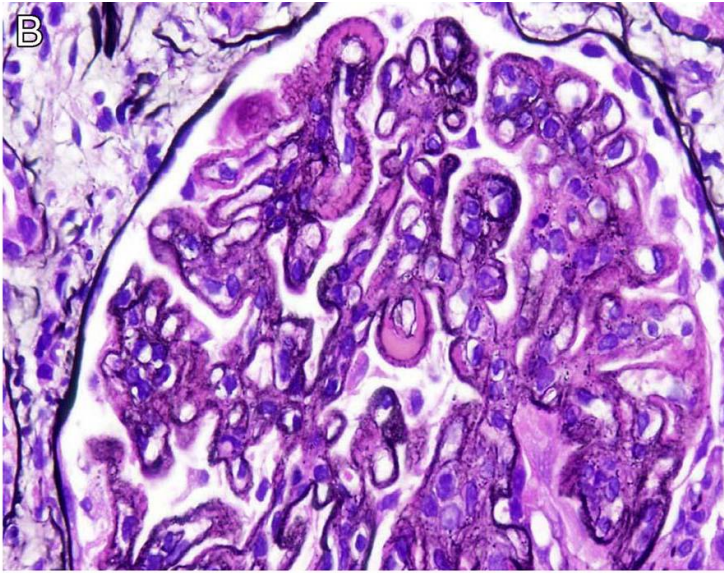


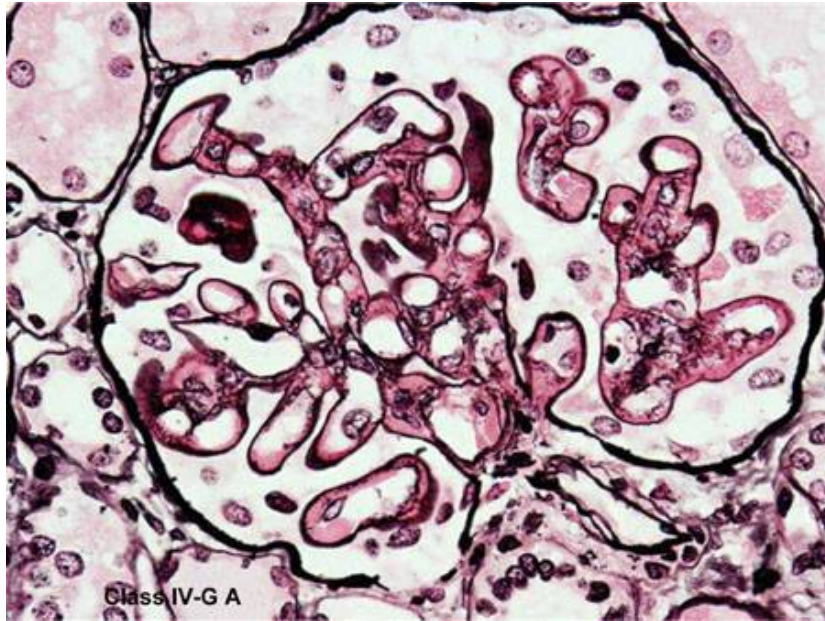




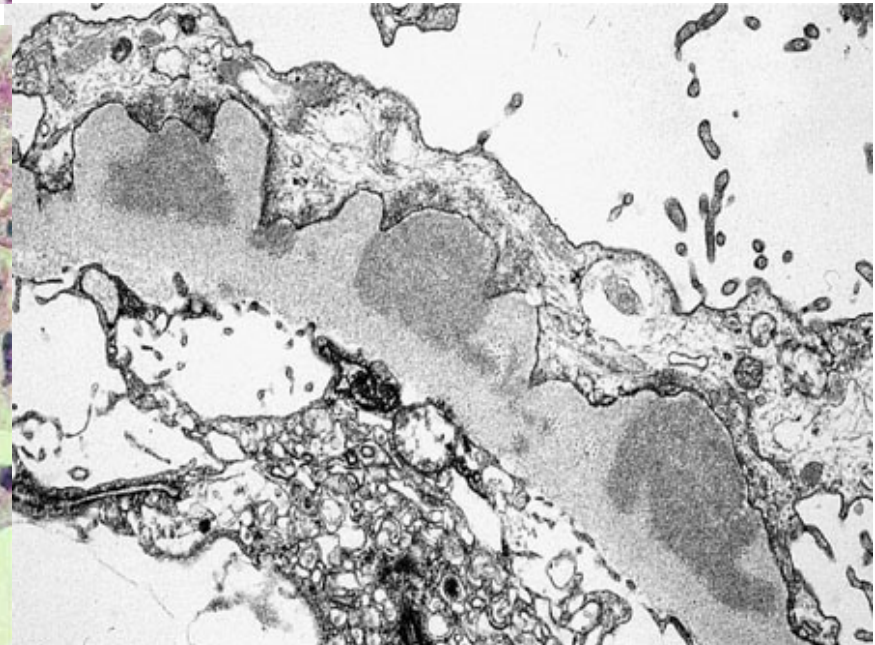
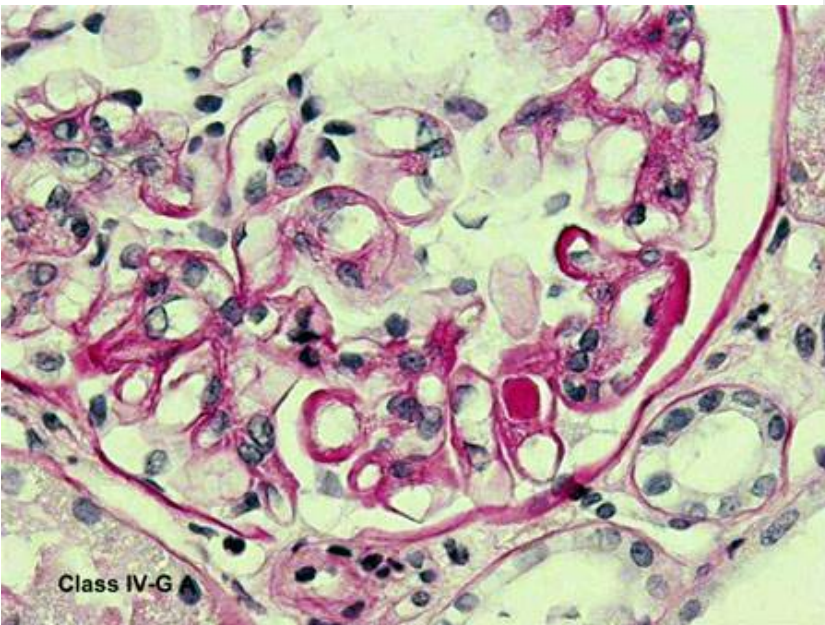
**Class IV:  
Diffuse proliferative**







**Class V:  
Membranous nephropathy**



# ΑΝΤΙ-ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (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

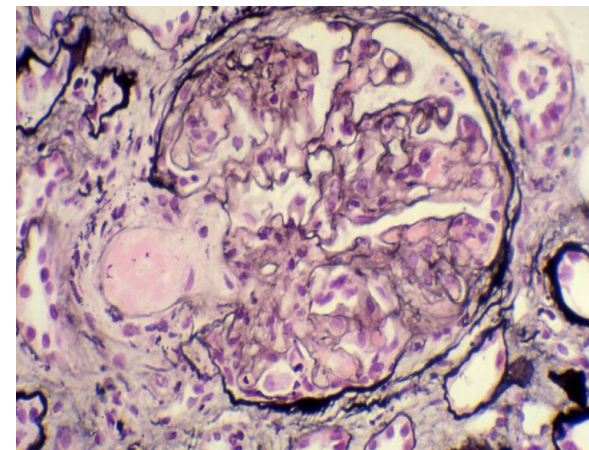
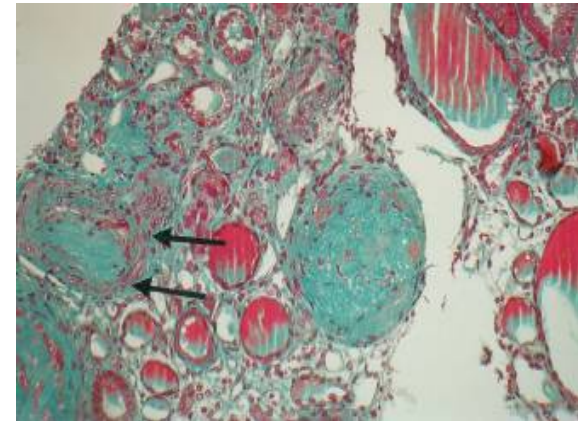
Διαταραχές των παραγόντων πήξης  
Προσβολή αγγείων – εμβολή ή θρόμβωση-  
αρτηρίες – φλέβες  
μεγάλου – μικρού μεγέθους

### Διάγνωση

(τουλάχιστον 1 κλινικό + 1 εργαστηριακό)

**Κλινικά:** Θρομβοεμβολικά επεισόδια, TTP  
Αυτόματες αποβολές

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

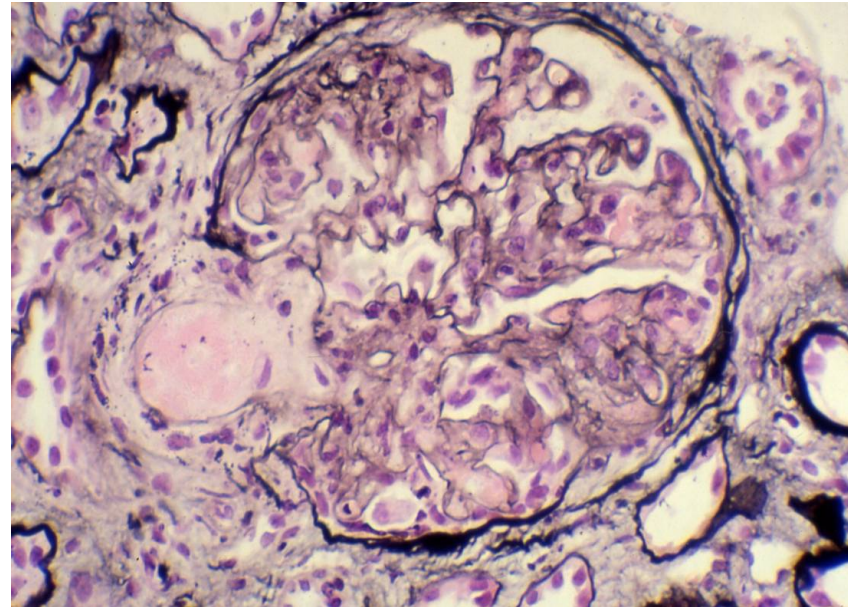
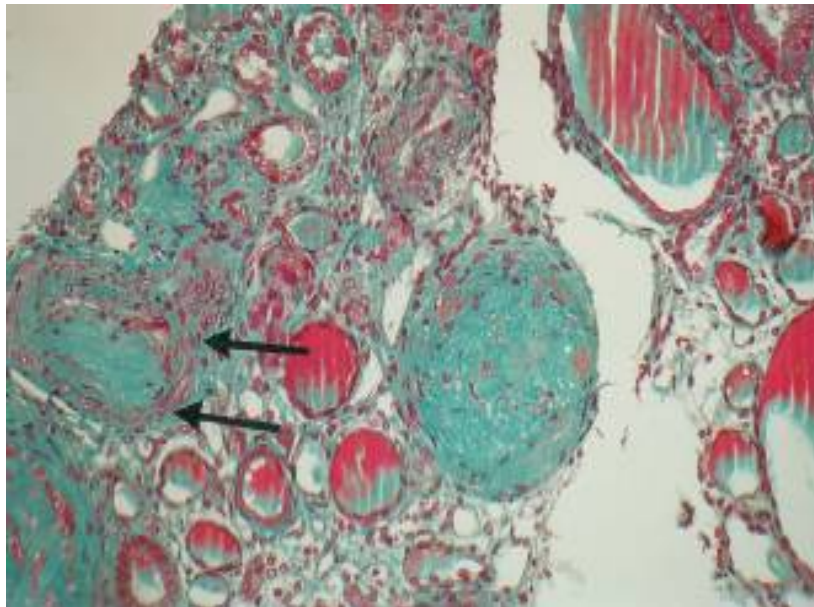


## Νεφρική προσβολή στο APS:

- Εμβολή ή θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (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 **TTP του ΣΕΛ, κυψελιδική αιμορραγία, σύνδρομο υπεργλοιότητας, κρουσφαιριναιμία**
- 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

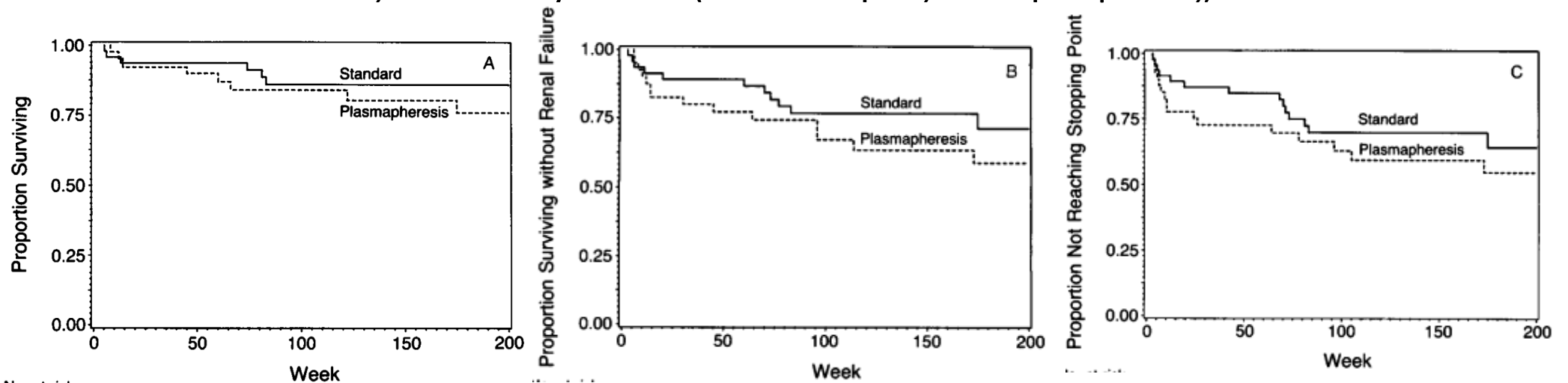
## A CONTROLLED TRIAL OF PLASMAPHERESIS THERAPY IN SEVERE LUPUS NEPHRITIS

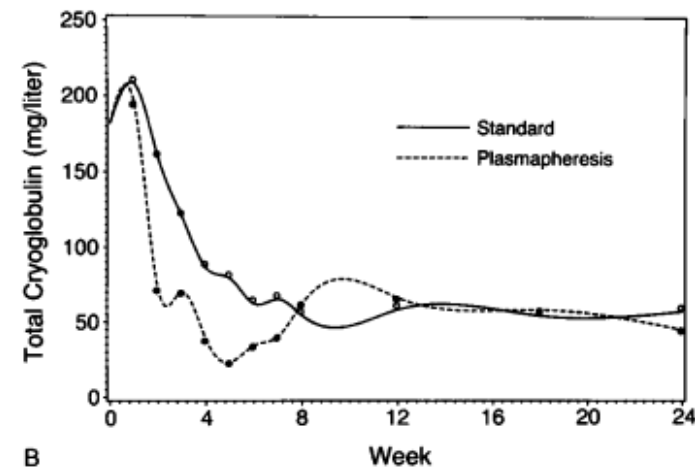
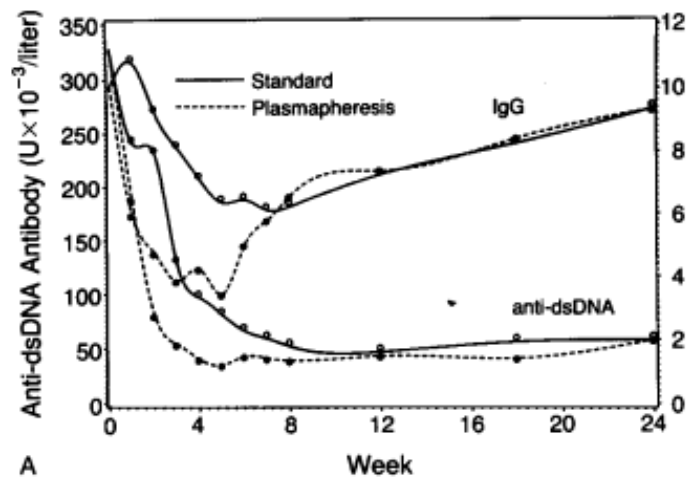
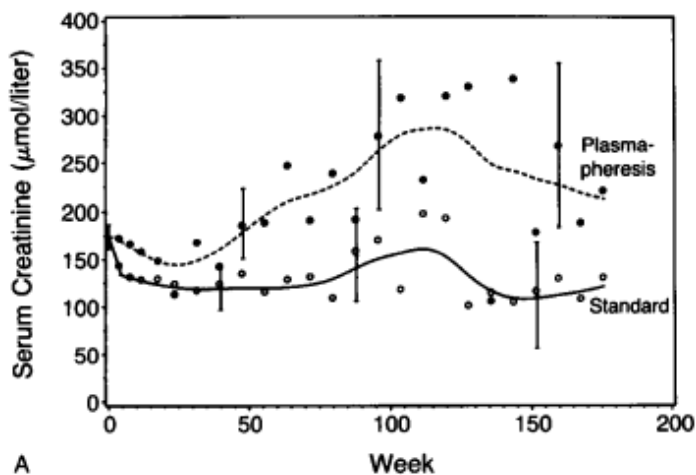
EDMUND J. LEWIS, M.D., LAWRENCE G. HUNSICKER, M.D., SHU-PING LAN, M.A., M.P.H.,  
RICHARD D. ROHDE, B.S., AND JOHN M. LACHIN, Sc.D., FOR THE LUPUS NEPHRITIS  
COLLABORATIVE STUDY GROUP\*

**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)





**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)

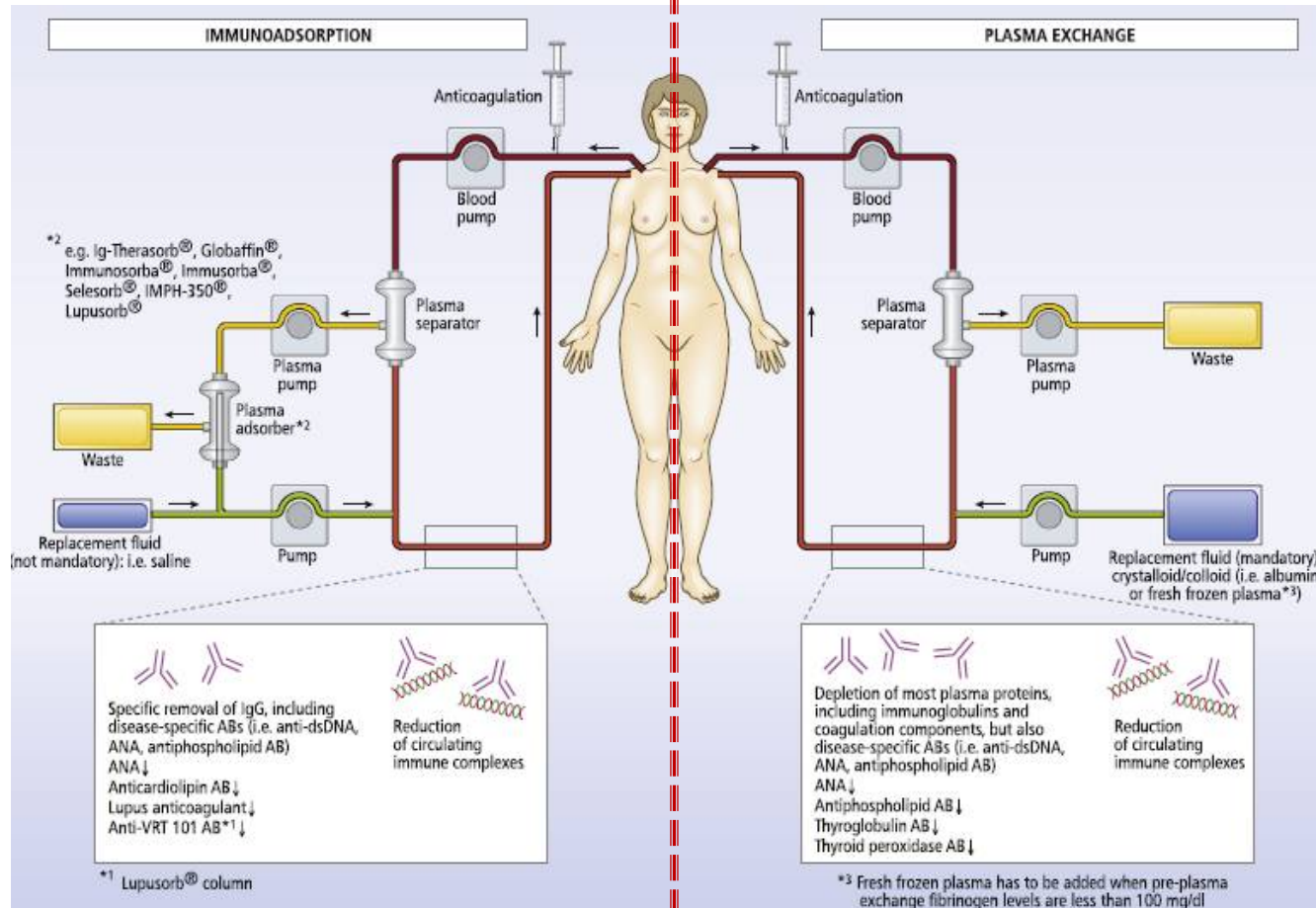
## Ανοσοπροσρόφηση

## Πλασμαφαίρεση

### 1 συνεδρία IA

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

↑ C3, C4



### 2-4 συνεδρίες PE

- ↓ Igs
- ↓ CIC,
- ↓ ANA,
- ↓ anti-dsDNA
- ↓ anti-cardiolipin
- ↓ CD4<sup>+</sup>IL-4<sup>+</sup>
- ↓ CD4<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>
- ↓ CD40L

↑ Tregs

↑ Complement R1

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

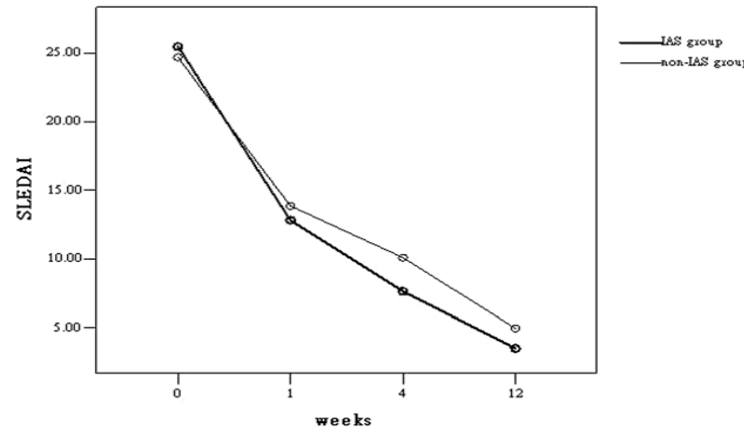
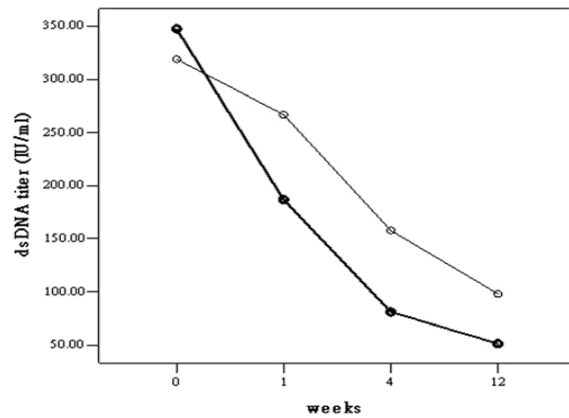
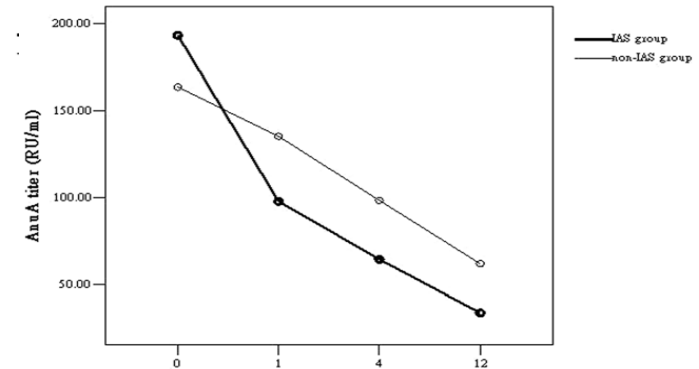
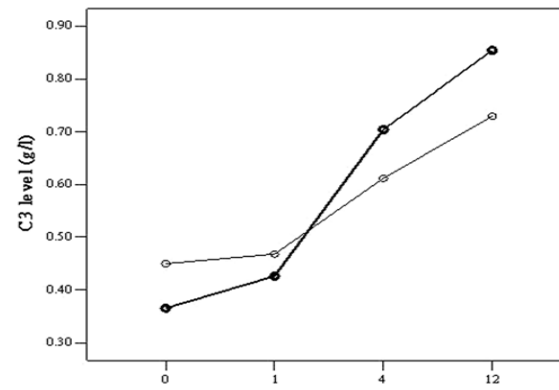
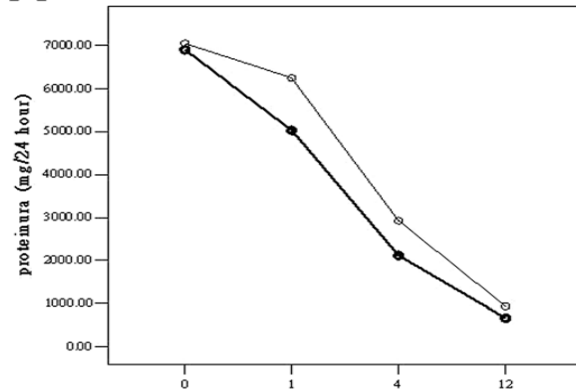
104 ασθενείς με ΣΕΛ

- CS+Cyclo
- CS+Cyclo+IA

52 ασθενείς με ΣΕΛ σε κάθε group

- 22 Νεφρίτιδα του ΣΕΛ
- 10 Θρομβοπενία
- 10 Νευροψυχιατρικές διαταραχές
- 10 Περικαρδίτιδα

**A**



## Πλασμαφαίρεση, Ανοσοπροσρόφηση σε ΣΕΛ

---

1 <sup>η</sup> ανοσοκατασταλτική επιλογή ?	ΟΧΙ
Ταχέως εξελισσόμενη ΣΝ?	ΧΩΡΙΣ ΕΠΑΡΚΗ ΣΤΟΙΧΕΙΑ
ΣΕΛ με σοβαρές επιπλοκές?	ΝΑΙ
ΣΕΛ ανθεκτικός στη θεραπεία?	ΝΑΙ
Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο σε εγκυμοσύνη?	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

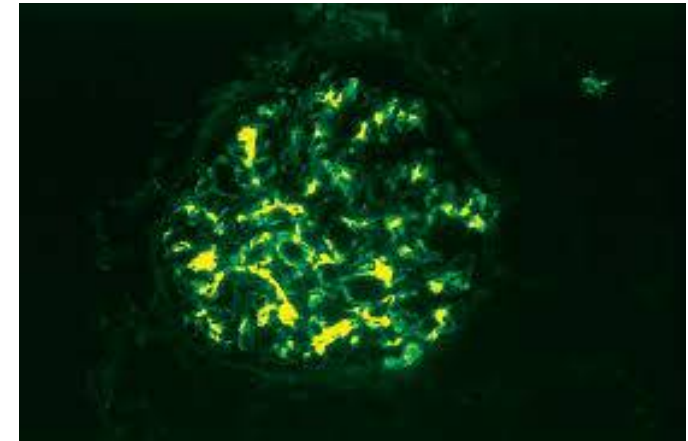
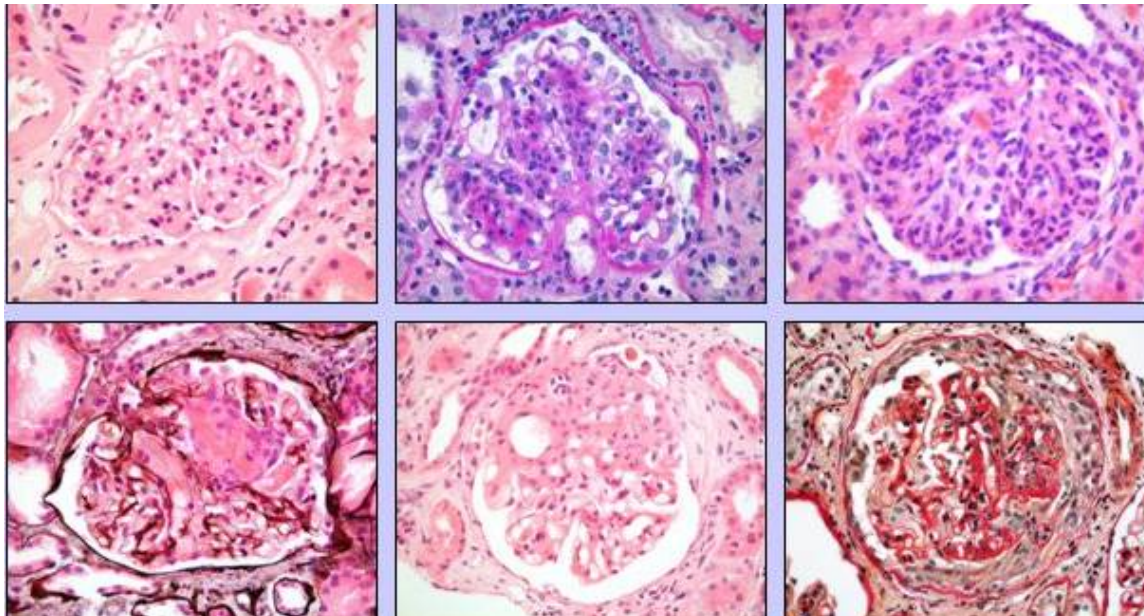
Η συνηθέστερη μορφή πρωτοπαθούς ΣΝ

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

Ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων

(μικρο-, μακροσκοπική αιματουρία έως οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο)

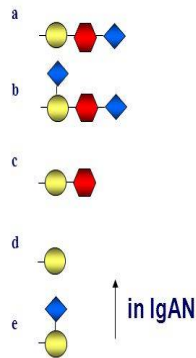
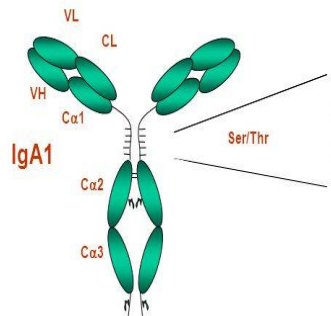
Νεφρική επιβίωση: 80% στα 10 χρόνια



# 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

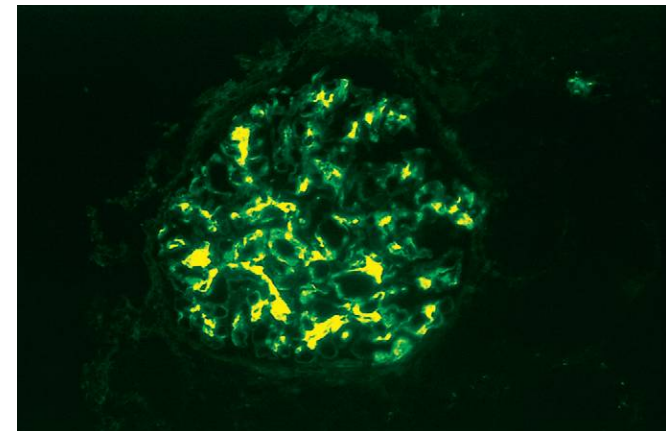
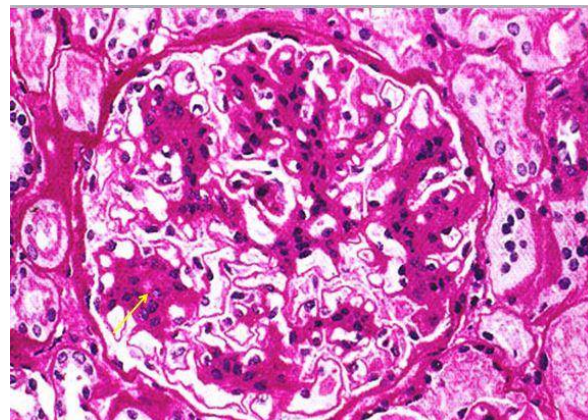
*Aberrant glycosylation of IgA1 in IgAN*



**Ανοσοσυμπλέγματα IgA1-IgA1**

IgA1-IgG

IgA1-sCD89



- Hypogalactosylation of IgA1 (Tomana et al Kidney Int 1997)
- IgA1 aggregates (Kokubo et al J Am Soc Nephrol 1997)
- 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

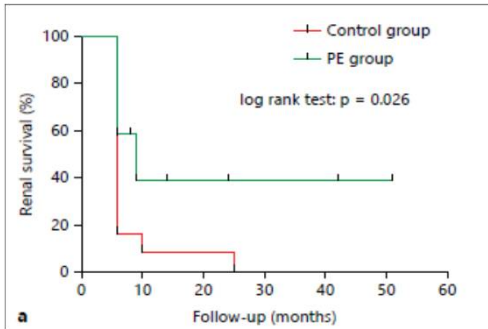
- βελτίωση σε ασθενείς με κυτταρικούς μηνοειδείς σχηματισμούς

### Plasma Exchange as an Adjunctive Therapy for Crescentic IgA Nephropathy

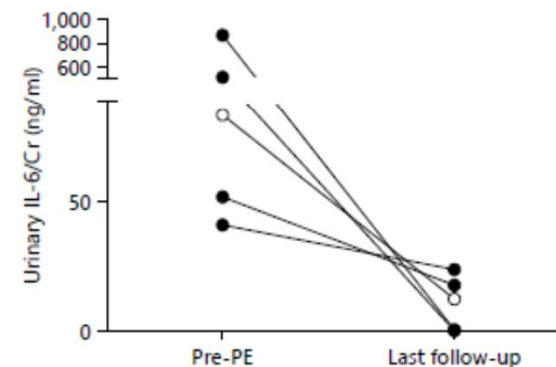
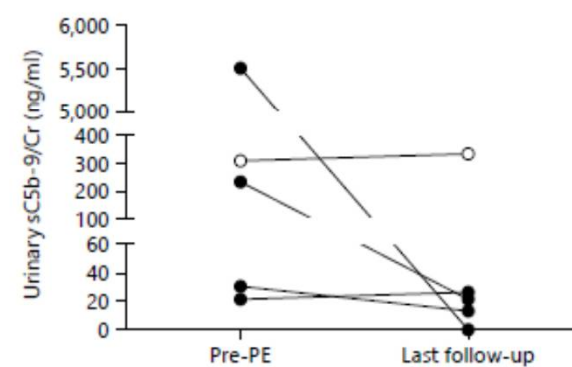
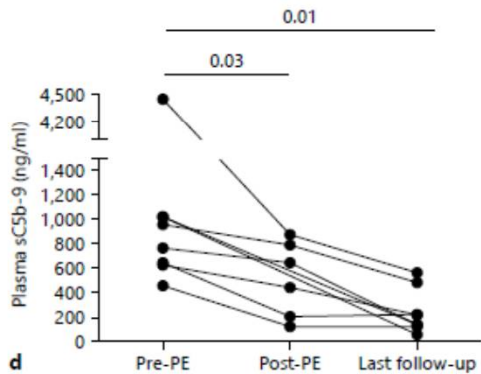
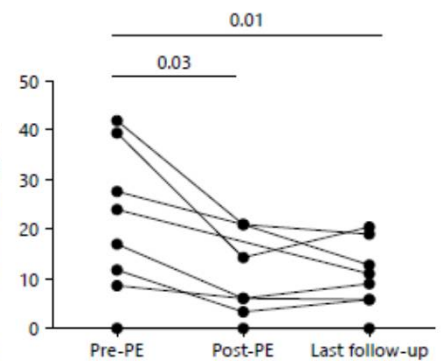
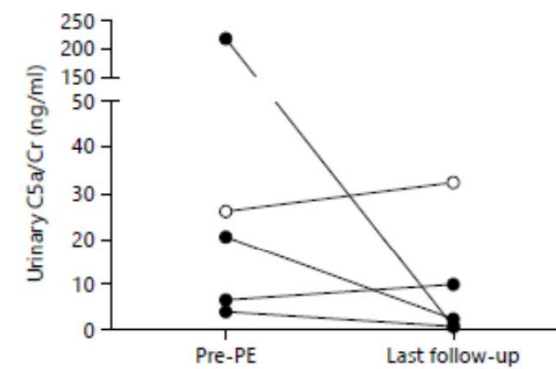
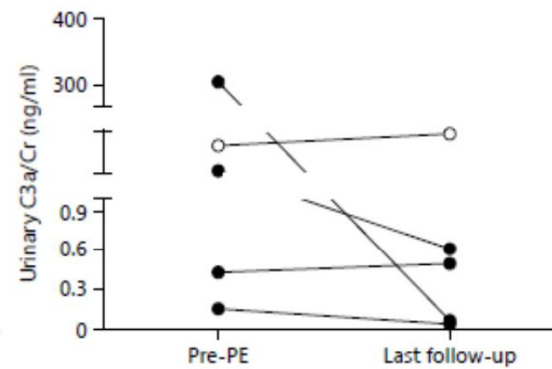
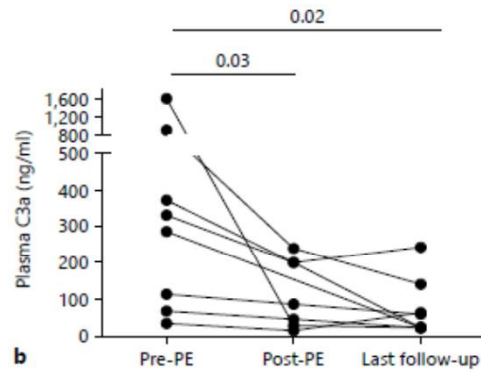
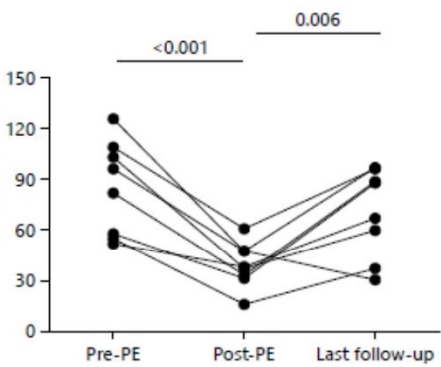
	PE group (n = 12)	Control group (n = 12)
Age, years, mean ± SD	42.7 (15.0)	40.8 (15.5)
Sex, male	9	11
History, months, median (IQR)	1.5 (1.0–5.0)	5.5 (1.3–78.0)
Macrohematuria	5	3
Hypertension	11	12
SBP, mm Hg, mean ± SD	148.3 (15.2)	152.5 (18.3)
DBP, mm Hg, mean ± SD	92.8 (13.1)	90.4 (13.9)
RPGN/ARF	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



- Σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια σφαιροκαταστολή από περισσότερο αποτελεσματικός από τη χορήγηση PE
- Η PE ελάττωσε τα κυκλοφορούντα IgA και τα προϊόντα αποδόμησης του συμπληρώματος
- Ευνοϊκή δέκβαση της νεφρικής λειτουργίας



## 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**

Ύφεση 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**

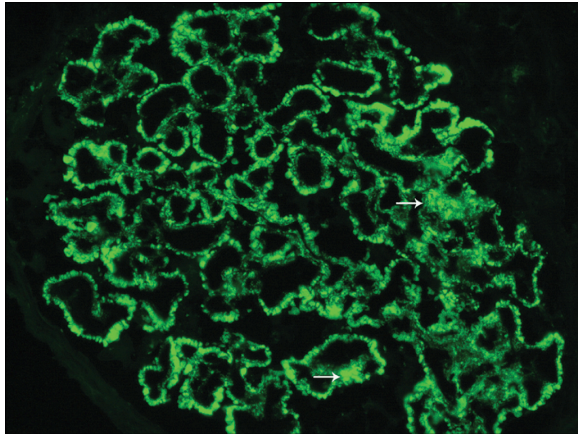
---

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

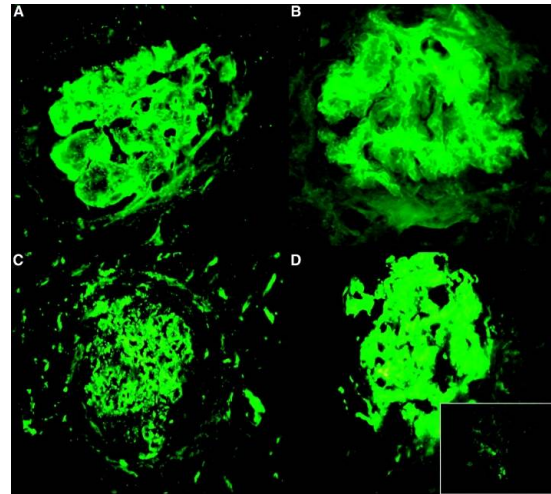
*Journal of Clinical Apheresis 31:149–338 (2016)*

# Ευχαριστώ για την προσοχή σας!!!

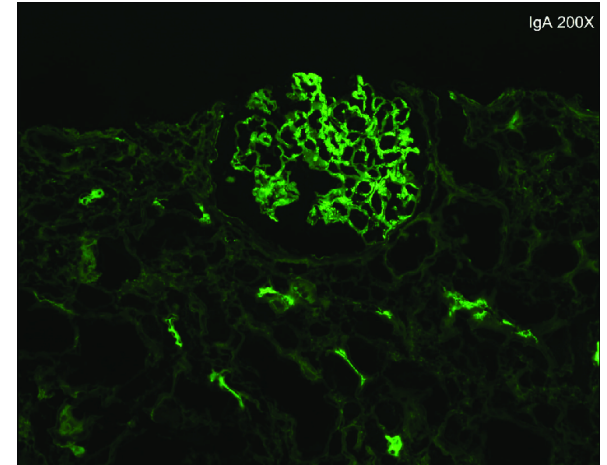
Lupus Nephritis



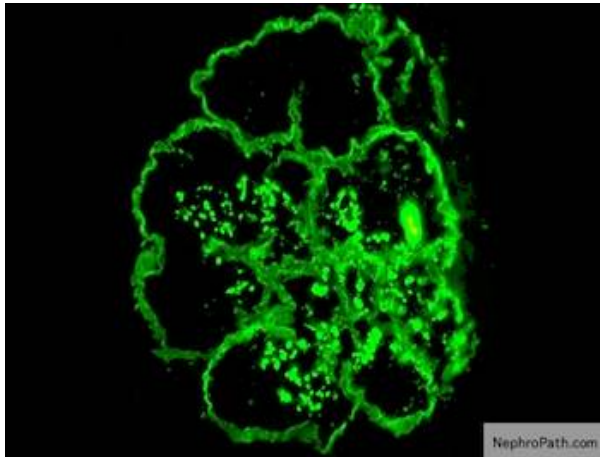
C3GN



IgAN



MPGN



HCV-MPGN

