

# HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY MEETING & SEMINAR



Combined with:

## 18<sup>th</sup> BANTAO CONGRESS

October 19-22, 2023

Makedonia Palace Hotel THESSALONIKI, GREECE



## Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού και Χρόνια Νεφρική Νόσος

Μαρία Στάγκου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεφρολογίας Α.Π.Θ.

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

## Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού και Χρόνια Νεφρική Νόσος

1. Η συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ΣΕΛ, μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι:
  - A. Υποτροπή της νόσου
  - B. Κίνδυνος επιταχυνόμενης αθηρωσκλήρωσης
  - Γ. Λοιμώξεις
  - Δ. Επιδείνωση των εξωνεφρικών εκδηλώσεων

## Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού και Χρόνια Νεφρική Νόσος

2. Ασθενείς με ΣΕΛ όταν φτάσουν σε ΤΣ-ΧΝΝ, και ενταχθούν σε αιμοκάθαρση, σε σχέση με την ένταξη σε ΣΦΠΚ ή μεταμόσχευση, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο:

A. Καρδιαγγειακής θνητότητας

B. Λοιμώξεων

Γ. Υποτροπής

Δ. Όλα τα παραπάνω

**Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού και  
Χρόνια Νεφρική Νόσος**

**3. Πότε είναι ο κατάλληλος χρόνος μεταμόσχευσης σε ασθενείς με**

**ANCA- αγγειίτιδα που έχουν φτάσει σε ΤΣ-ΧΝΝ?**

A. Μέσα στον πρώτο χρόνο από την ένταξη

B. Μετά τον πρώτο χρόνο από την ένταξη

Γ. Μετά τον πρώτο χρόνο από την ένταξη και μόνο αν αρνητικοποιηθούν τα ANCA στον ορό

Δ. Δεν ενδείκνυται η μεταμόσχευση σε ασθενείς με ANCA-αγγειίτιδα

## **Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού και Χρόνια Νεφρική Νόσος**

**4. Παράγοντες που προδιαθέτουν σε υποτροπή της νεφρίτιδας του λύκου  
μετά τη μεταμόσχευση νεφρού**

A. Θετικά anti-dsDNA αντισώματα στο ορό

B. Χαμηλός τίτλος του C3 κλάσματος του συμπληρώματος

Γ. Ύπαρξη του αντιπηκτικού του λύκου στον ορό

Δ. Όλα τα παραπάνω

# Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού με Νεφρική προσβολή

---

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Αγγειίτιδες

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Μικτή Νόσος του συνδετικού ιστού

Σκληρόδερμα

Σύνδρομο Sjogren

Πολυμυοσίτιδα-Δερματομυοσίτιδα

**ΧΝΝ ⇒ Μεταβολές του Ανοσοποιητικού συστήματος**



# Φυσική και Επίκτητη Ανοσολογική απάντηση

**Φυσική ανοσία: Ταχεία μη ειδική απάντηση**

➤ Neutrophils, macrophages, eosinophils, basophils, mast cells, Natural killer cells

**Επίκτητη Ανοσία: Βραδεία, συστηματική, στοχευμένη απάντηση**

➤ CD4, CD8, Tregs, B cells

## Στενή σύνδεση μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας

### Γενετικά καθορισμένη

#### Soluble factors

complement proteins  
cells

#### Defined receptors

TLRs, NOD-like

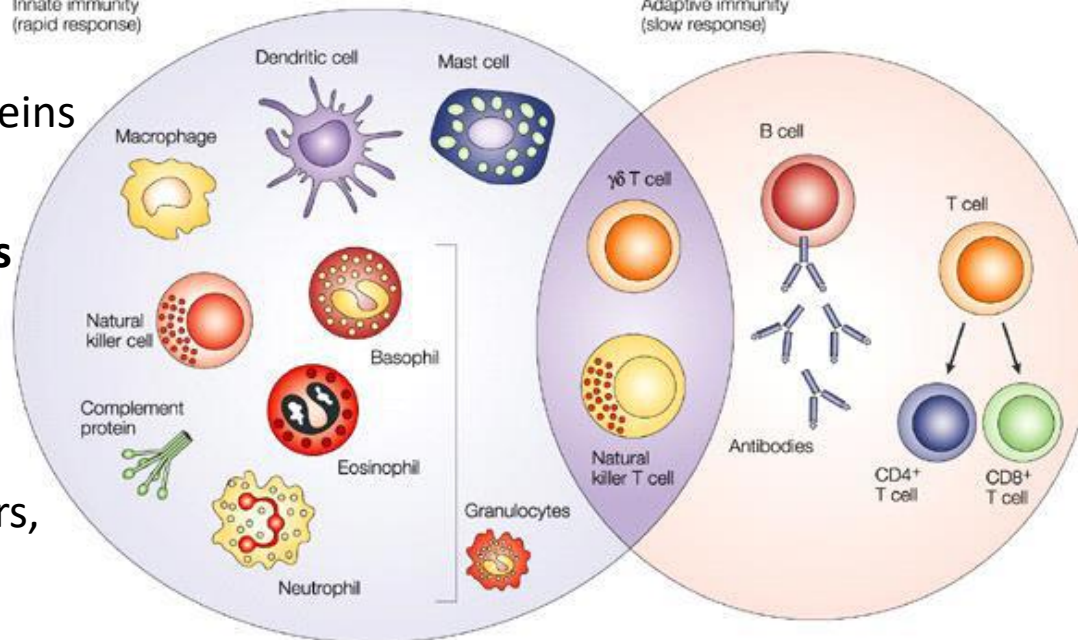
receptors,

RIG-I-like receptors,

C-type lectin,

scavenger receptors

Innate immunity  
(rapid response)



### Καθορίζεται από Ag

#### Antigen receptors

microbial-derived

proteins, peptides

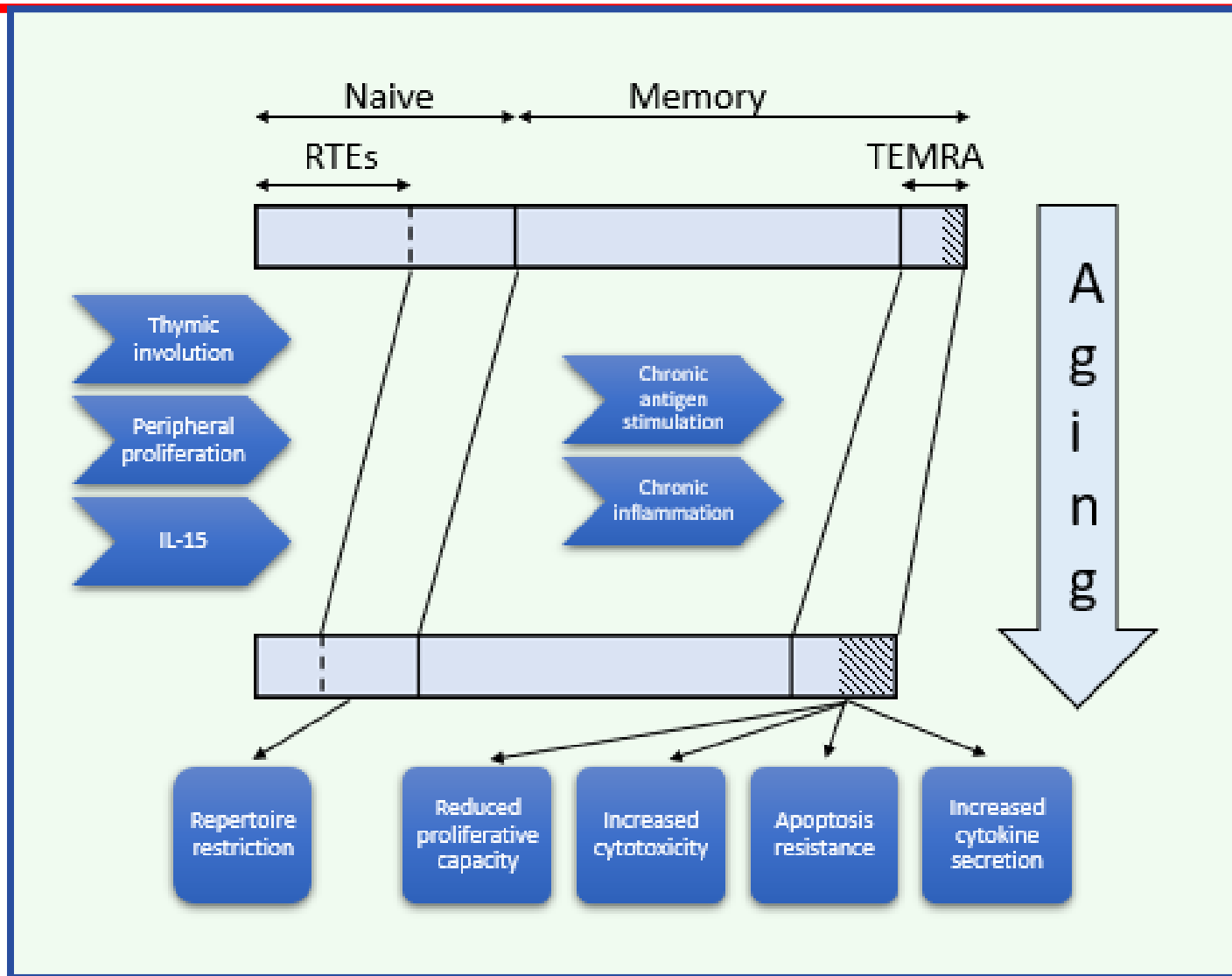
presented in

association with

MHC class I or

MHC class II

# T cell markers recount the course of immunosenescence in healthy individuals and chronic kidney disease



➤ επίδραση ουραιμίας

*Lioulios G, Clin Immunol 2021*



# T cell markers recount the course of immunosenescence in healthy individuals and chronic kidney disease

## Μεταβολές σε Φυσική και Επίκτητη Ανοσία

↓ δενδριτικών κυττάρων

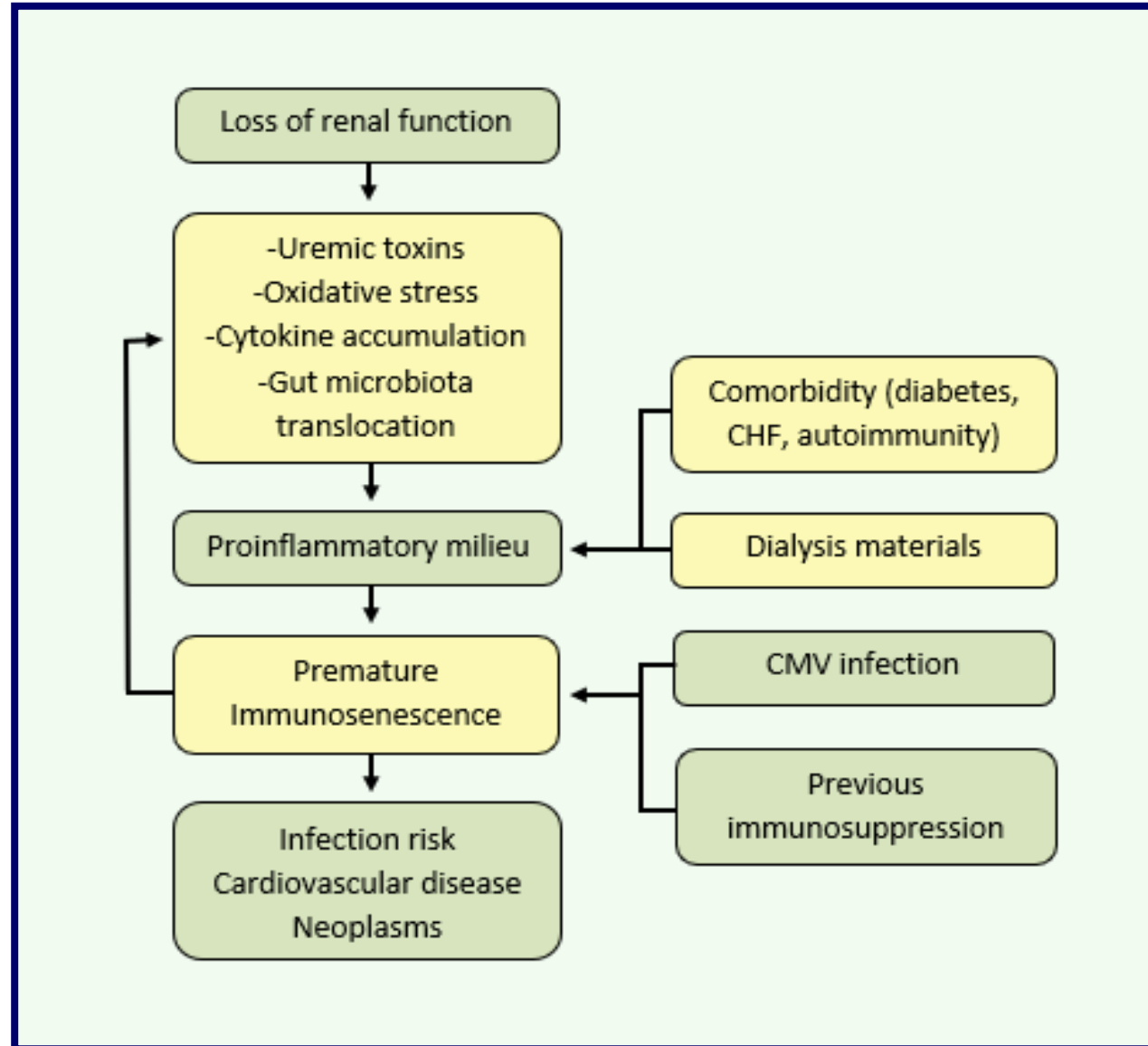
↓ φαγοκυτταρικής

ικανότητας ουδετερόφιλων

και μακροφάγων

Μεταβολές υποπληθυσμών

T και B λεμφοκυττάρων



## T λεμφοκύτταρα με σημαντικό ρόλο στη ΧΝΝ

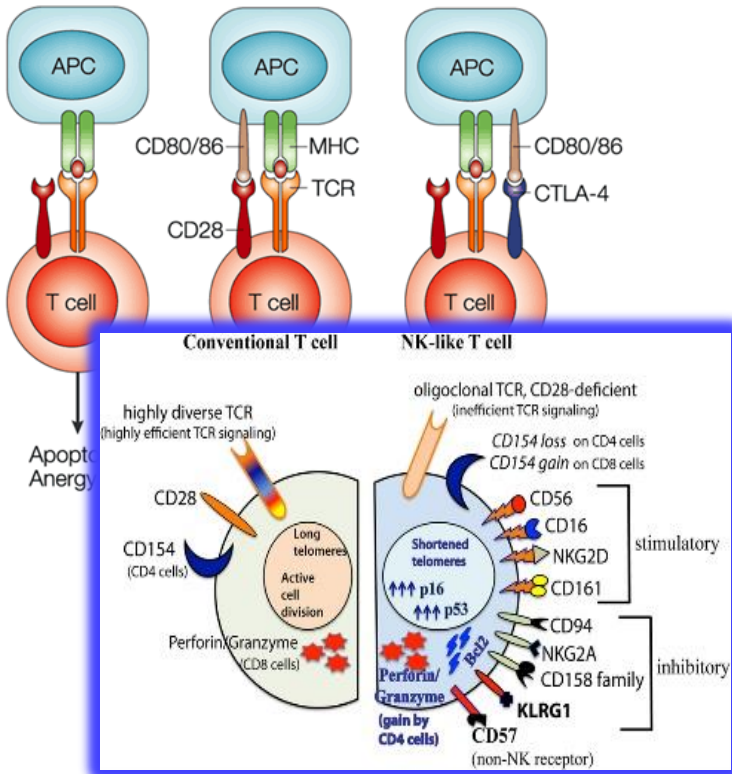
---

- ↑ κυτταρικών υποπληθυσμών τελικής ωρίμανσης
- ↑ CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> cells
- ↑ CD8<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> cells
- ↓ T regulatory cells

# CD28 is the requisite co-stimulatory molecule in the generation of immune responses

## Ενεργοποίηση των naïve T cells

1. Αναγνώριση Ag στο APC (DC)
2. Αντίδραση B7+CD28



Χρόνια Φλεγμονή  
Γήρανση



**Απώλεια CD28**

Δημιουργία CD4+ και CD8+CD28null cells



Φαινότυπος που μοιάζει στα NKs cells

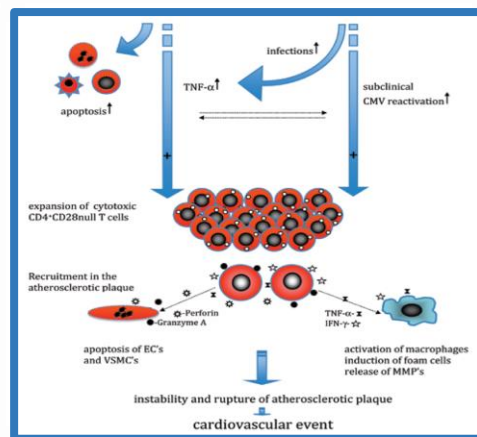
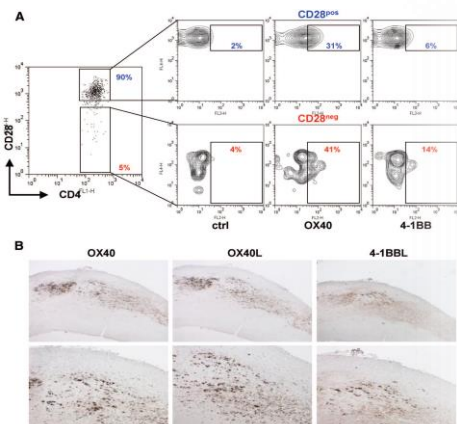
1. ↑ INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2
2. ↑ Cytolytic enzymes
3. ↑ Killer Ig Receptor family (KIR)
4. ↑ CX3CR1
5. ↓ CD40 ligand

# Κλινική σημασία των $CD4^+CD28^{null}$ και $CD8^+CD28^{null}$ T cells

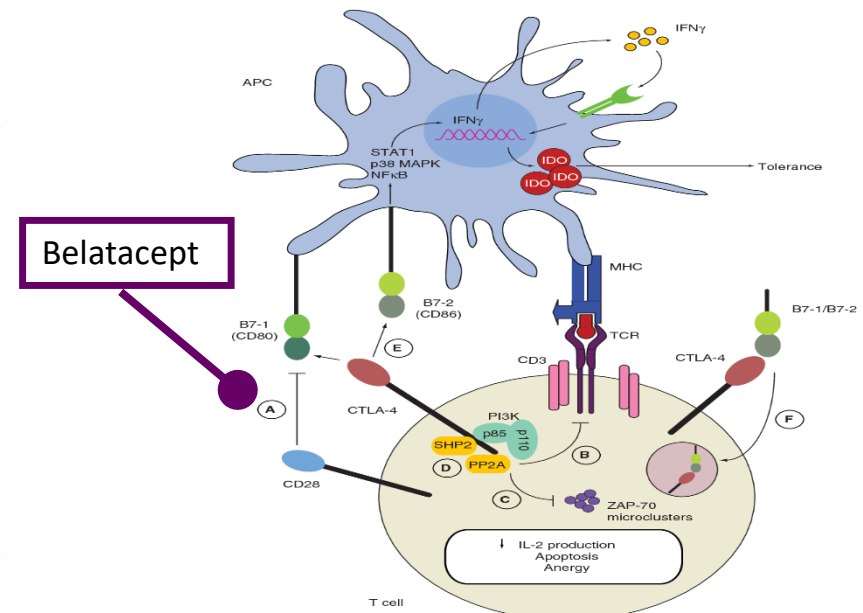
1. Ελαττωμένη απάντηση σε παθογόνους οργανισμούς
2. Αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση
3. Συσσώρευση σε αθηρωματική πλάκα, καταστροφή ενδοθηλιακών κυττάρων

## Συσχέτιση με αύξηση καρδιοαγγειακού κινδύνου

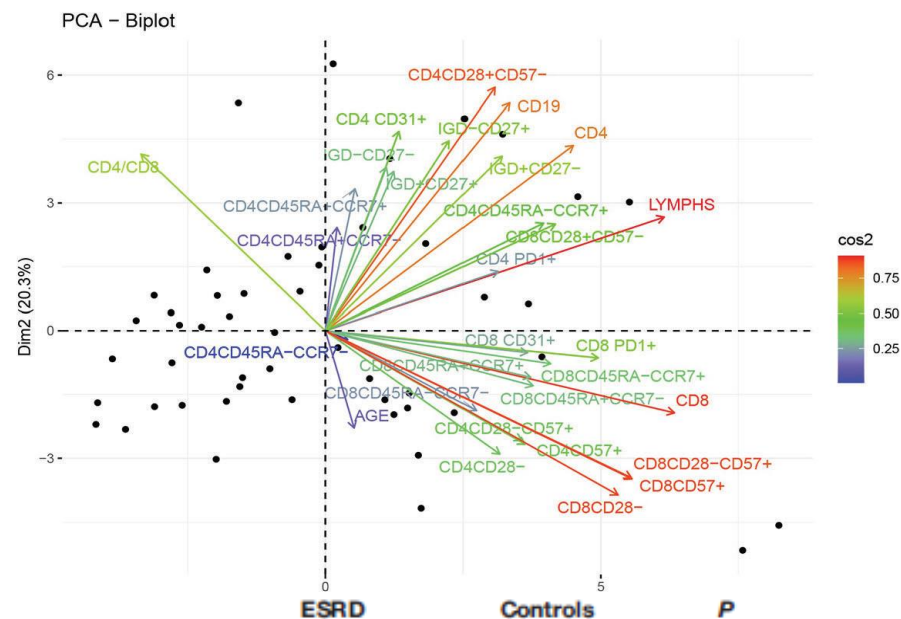
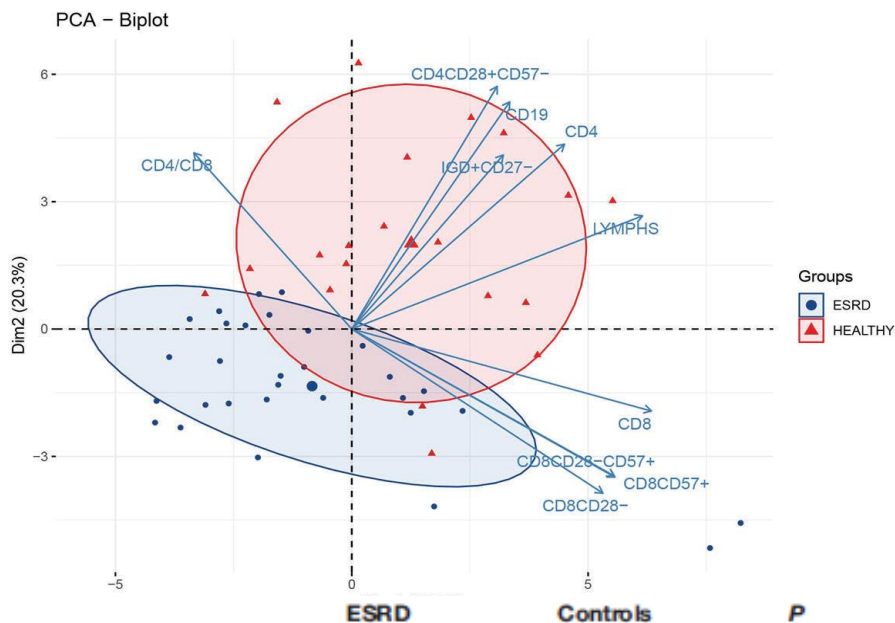
4. Οξεία και χρόνια απόρριψη, Belatacept resistant rejection
5. Πρώιμη εμφάνιση ανοσο-γήρανσης



Direct role in plaque destabilization



# Clustering of ESRD Patients by Dimensionality Reduction Algorithms According to Lymphocyte Senescence Markers

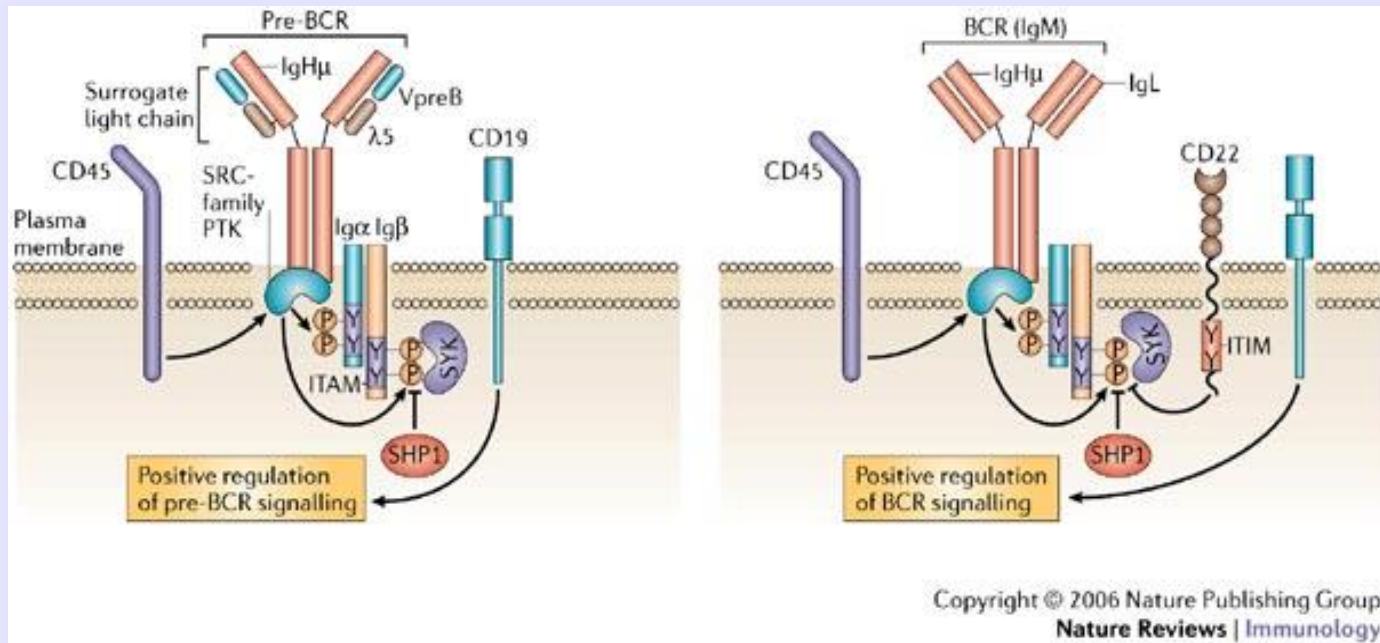
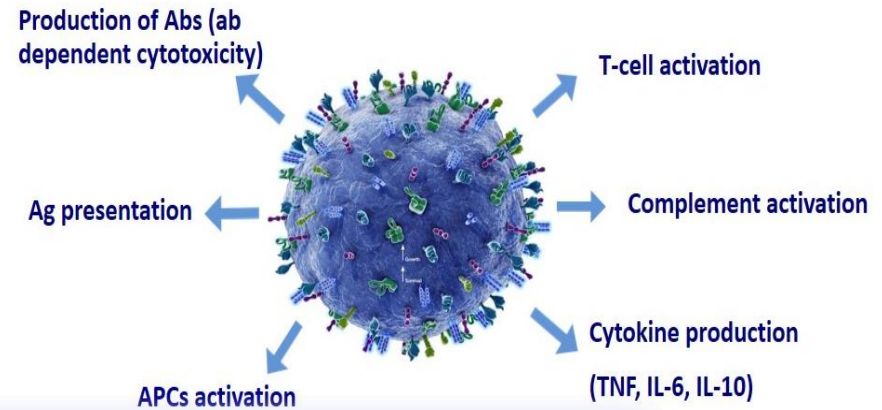


n	ESRD	Controls	P
<b>CD4 subsets (cells/<math>\mu</math>l)</b>			
CD4+	693 (483-815)	1002 (916-1306)	<b>&lt;0.001</b>
CD45RA+CCR7+	200 (150-328)	426 (260-585)	<b>0.001</b>
CD45RA-CCR7+	351 (271-498)	591 (476-722)	<b>0.001</b>
CD45RA-CCR7-	10 (5-18)	9 (1-24)	0.54
CD45RA+CCR7-	16 (7-29)	16 (5-31)	0.86
CD45RA+CD31+	127 (87-209)	251 (138-354)	<b>0.001</b>
CD28+CD57-	605 (416-703)	988 (777-1185)	<b>&lt;0.001</b>
CD28-CD57+	20 (12-47)	25 (4-46)	0.94
CD28-	46 (26-104)	31 (11-58)	<b>0.05</b>
CD57+	29 (15-60)	27 (10-52)	0.66
PD1+	76 (46-109)	91 (56-150)	0.18

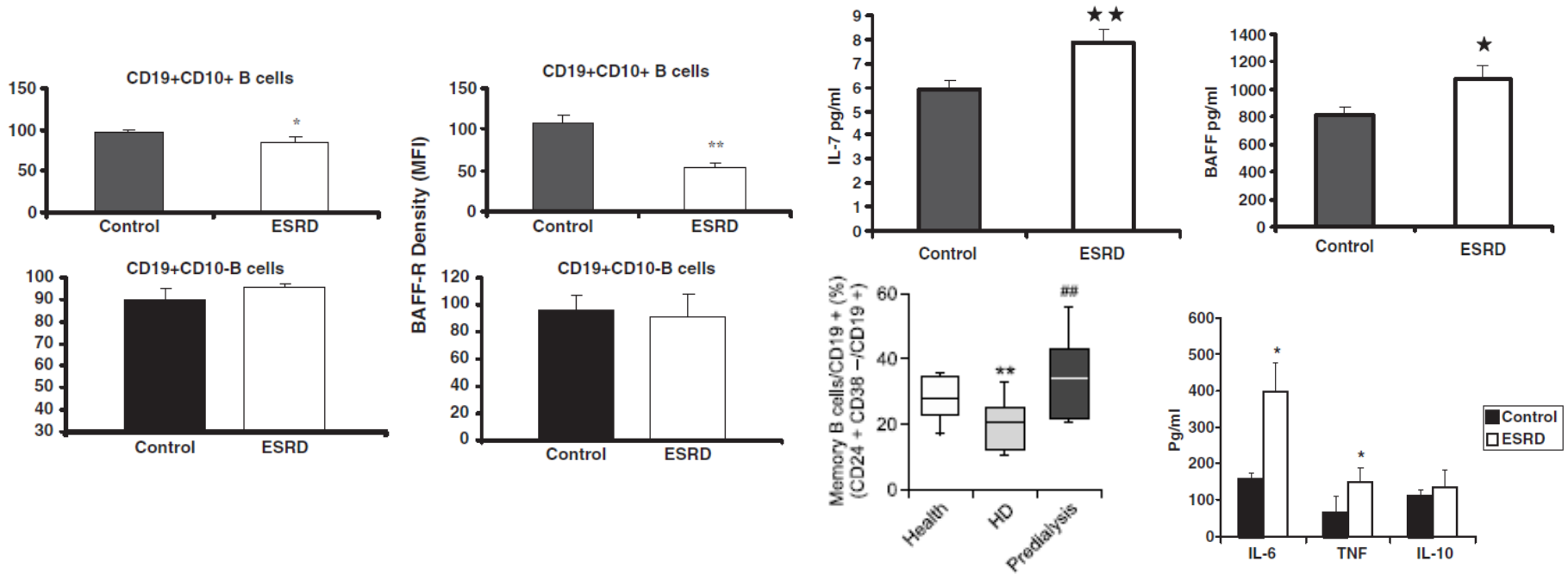
n	ESRD	Controls	P
<b>CD8 subsets (cells/<math>\mu</math>l)</b>			
CD8+	356 (230-608)	470 (355-826)	0.08
CD45RA+CCR7+	147 (59-249)	158 (94-332)	0.41
CD45RA-CCR7+	58 (15-102)	137 (18-218)	0.12
CD45RA-CCR7-	19 (1-64)	17 (1-73)	0.93
CD45RA+CCR7-	76 (41-140)	53 (21-145)	0.44
CD45RA+CD31+	159 (91-236)	203 (160-300)	0.17
CD28+CD57-	144 (106-185)	291 (191-279)	<b>&lt;0.001</b>
CD28-CD57+	105 (33-274)	120 (39-301)	0.6
CD28-	168 (84-406)	155 (67-352)	0.75
CD57+	113 (39-289)	126 (40-318)	0.69
PD1+	76 (50-142)	138 (98-260)	<b>0.004</b>

# B lymphocytes

- 10-15% of peripheral blood lymphocytes
- 50% of spleen lymphocytes
- 10% of bone marrow lymphocytes
- CD-19, CD-20



# Υποπληθυσμοί B λεμφοκυττάρων στη ΧΝΝ-ΤΣ



**ΧΝΝ-ΤΣ:** ↓ έκφρασης του υποδοχέα BAFF σε transitional Bcells



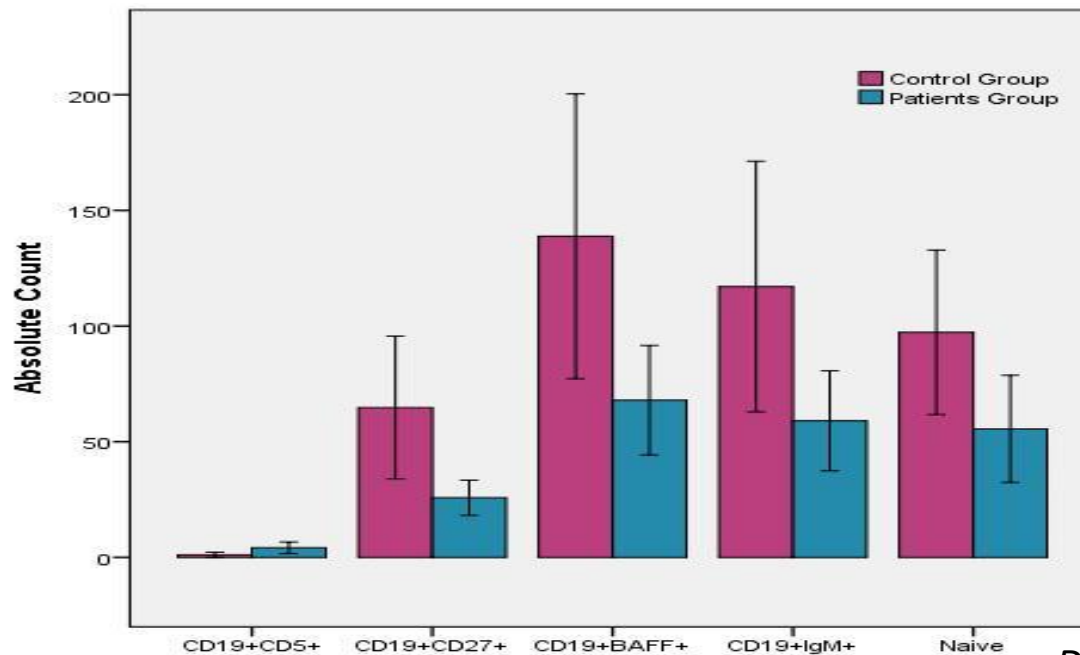
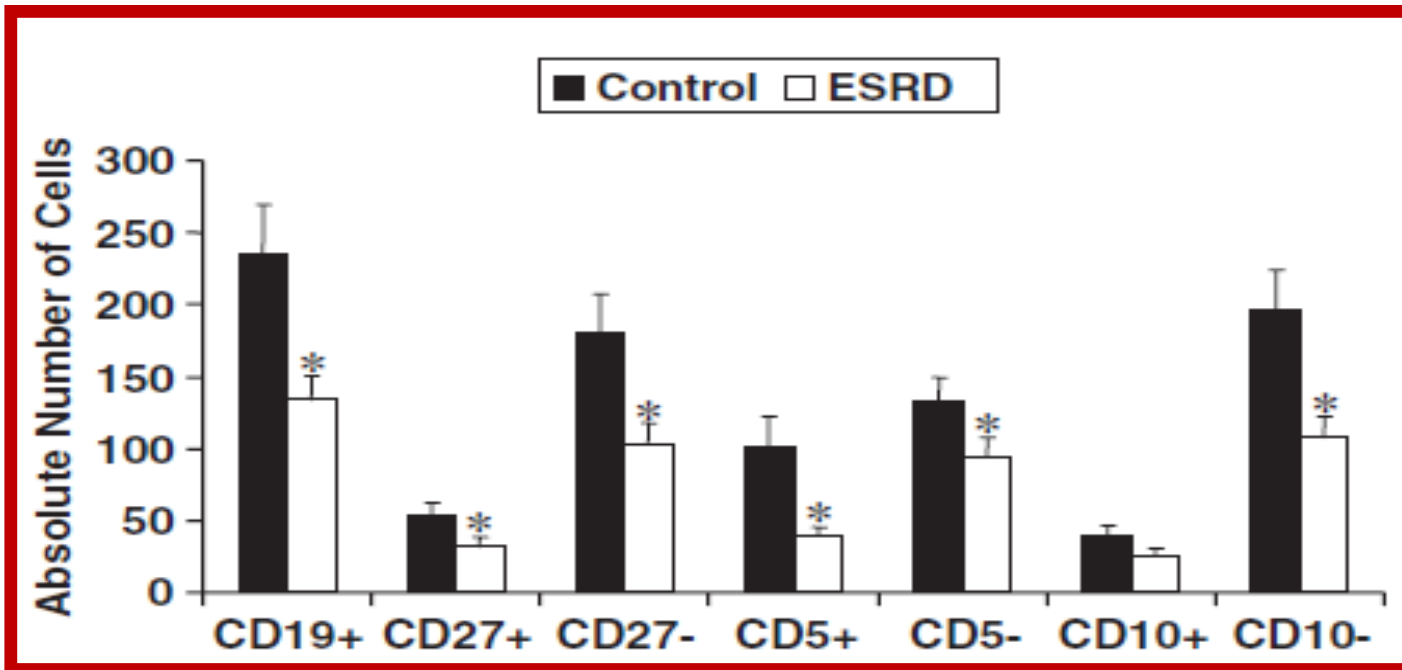
Αντίσταση των B λεμφοκυττάρων στη δράση του BAFF



↓ υποπληθυσμών των B λεμφοκυττάρων (naive, memory B-cells)  
 Αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών



↓ απάντηση σε εμβολιασμούς, ↑ επίπτωση λοιμώξεων





# Μεταβολές Ανοσοποιητικού Συστήματος σε ΧΝΝ

---

## Παράδοξο φαινόμενο

↓ ανοσολογικής αντίδρασης - ↑ φλεγμονώδους αντίδρασης

- Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων
  - Αυξημένη επίπτωση σε κακοήθη νοσήματα
    - Αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου
  - Ελαττωμένη απάντηση σε εμβολιασμούς
- **αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα**

**Νεφρική προσβολή στο  
Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο**

# Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

---

## Χαρακτηριστικά

- **Αυτοάνοσο νόσημα με πολυσυστηματική προσβολή και φλεγμονώδη αντίδραση**
- **Ετερογένεια στην παθογένεια**
- **Ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και εργαστηριακών ευρημάτων**

# 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%**

# Νεφρική προσβολή στο ΣΕΛ

---

## Κλινικές εκδηλώσεις

Λευκωματουρία	100%
Νεφρωσικό σύνδρομο	45-65%
Μικροσκοπική αιματουρία	80%
Μακροσκοπική αιματουρία	1-2%
Μείωση GFR	40-80%
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	1-2%



**Δεν υπάρχουν εμφανείς κλινικές**

**εκδηλώσεις 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:

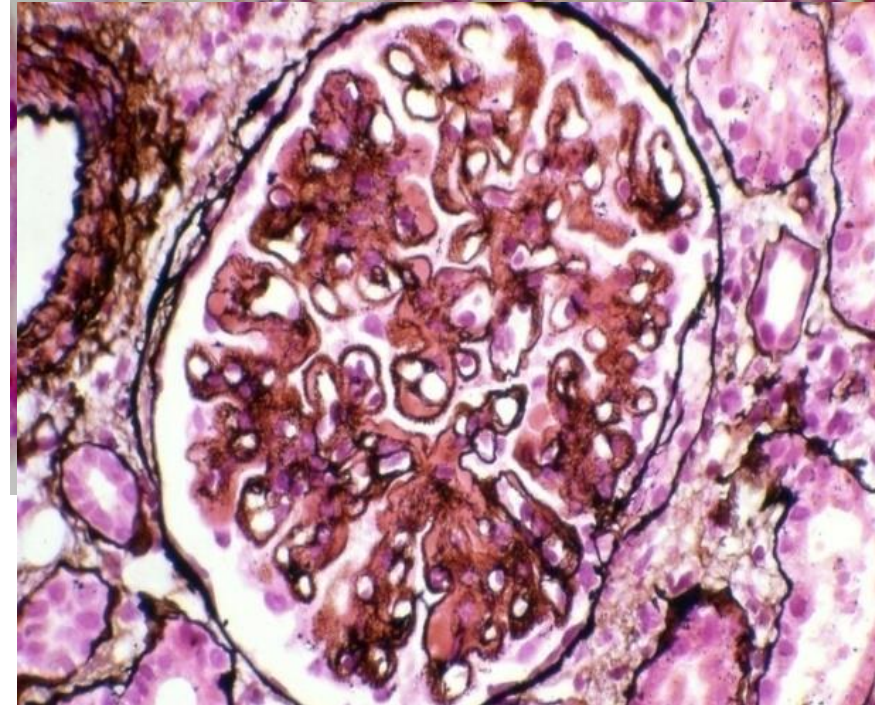
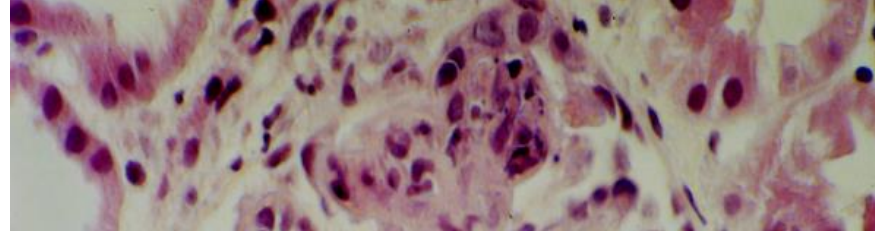
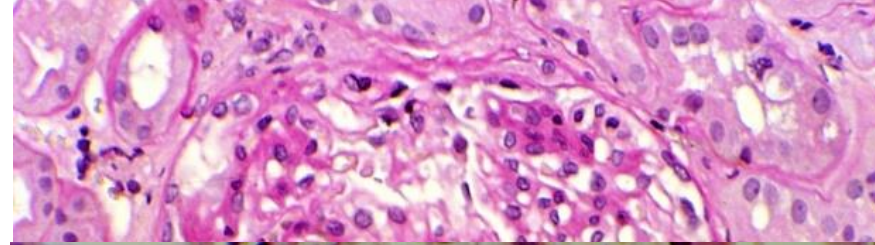
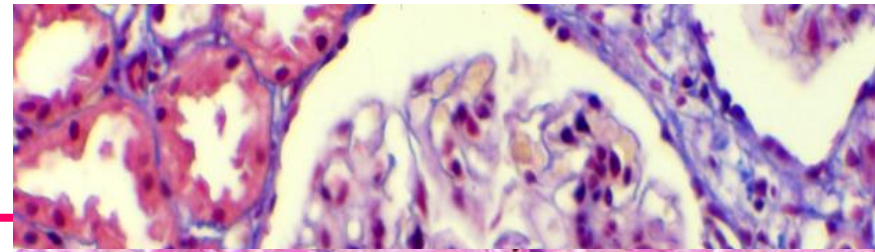
Διάχυτη υπερπλαστική ΣΝ  
(>50% σπειραμάτων)

## Στάδιο V:

Μεμβρανώδης ΣΝ

## Στάδιο VI:

Καθολική σκλήρυνση σπειραμάτων



## ★ Ενεργείς αλλοιώσεις

Ενδοτριχοειδική υπερπλασία

Νέκρωση

Ουδετερόφιλα/καρυορρηξία

Κυτταρικοί μηνοειδείς σχηματισμοί

Θρόμβοι υαλίνης

Φλεγμονώδης διήθηση ΔΙ

## ★ Χρόνιες αλλοιώσεις

Σπειραματοσκλήρυνση

Σωληναριακή ατροφία

Ίνωση ΔΙ

Ινώδεις μηνοειδείς σχηματισμοί

# Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΤΣ-ΧΝΝ

## Κλινικοί

Μαύρη φυλή

Ανδρικό φύλο

Νεαρή ηλικία

Αρτηριακή Υπέρταση

Νεφρωσικό σύνδρομο

Καθυστέρηση θεραπείας ή Μη ύφεση στη θεραπεία επαγωγής

## Εργαστηριακοί

Επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία

Αντιφωσφολιπιδικά Abs

Ιστολογική ταξινόμηση

Διάμεση νεφρίτιδα

- 20-70% των ασθενών με LN εμφανίζουν ανθεκτική νόσο
- χειρότερη πρόγνωση

### 10ετής επιβίωση ασθενών

### 10ετής νεφρική επιβίωση

Πλήρης ύφεση 95%

94%

Μερική ύφεση 76%

45%

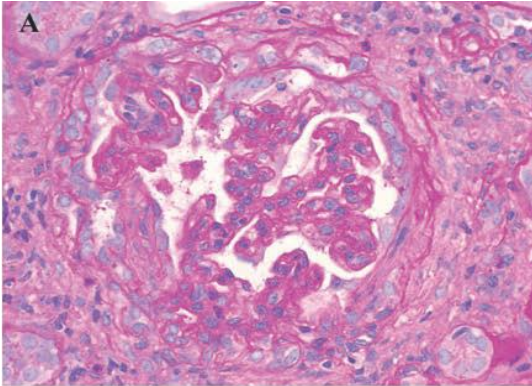
Μη απάντηση 46%

19%

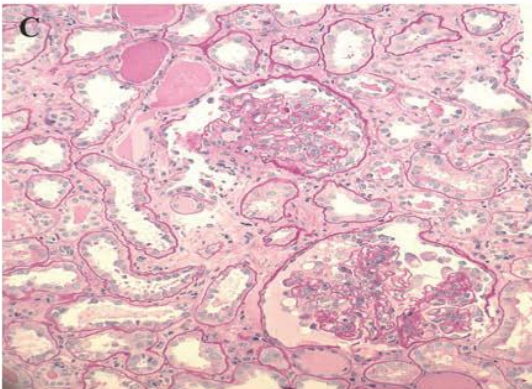
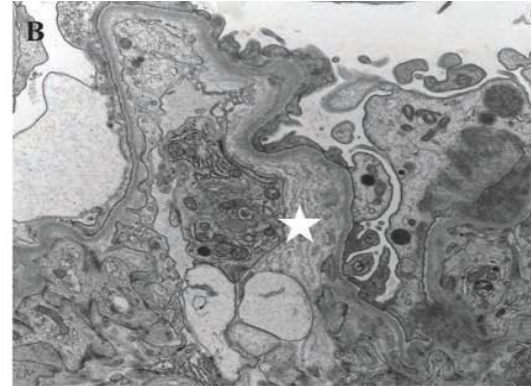


# Factors Associated With Rapid Progression to ESKD in Lupus Nephritis

endocapillary hypercellularity



thrombotic microangiopathy



collapsing glomerulopathy

The major potentially associated factors are distinct histopathologic features such as CG, anti-GBM antibodies, TMA, and severe interstitial inflammation.

# Πιθανές επιπλοκές του ΣΕΛ κατά το ΤΣ-ΧΝΝ

---

1. Λοιμώξεις
2. Θρομβώσεις
3. Καρδιαγγειακές επιπλοκές
4. Ενεργοποίηση του ΣΕΛ

# Πιθανές επιπλοκές του ΣΕΛ κατά το ΤΣ-ΧΝΝ

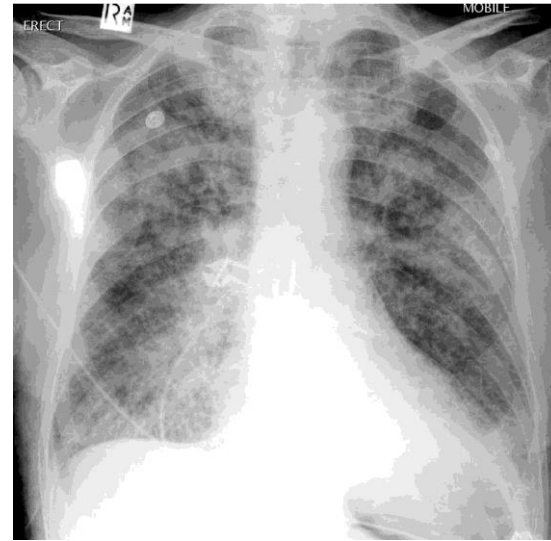
---

- 1. Λοιμώξεις**
2. Θρομβώσεις
3. Καρδιαγγειακές επιπλοκές
4. Ενεργοποίηση του ΣΕΛ

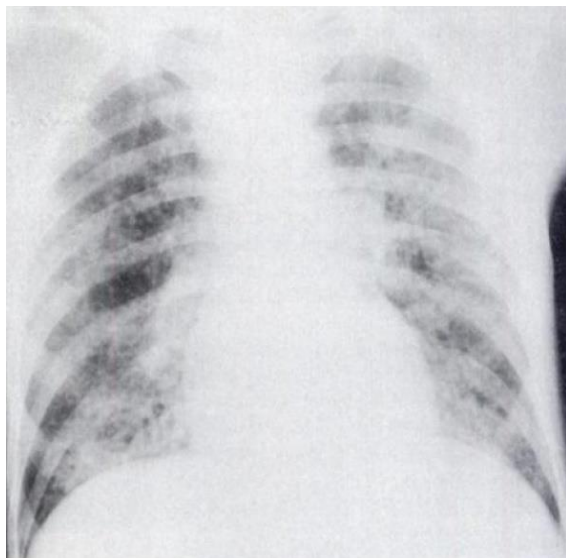
# HOW TO DISTINGUISH BETWEEN SLE FLARES AND INFECTIONS?



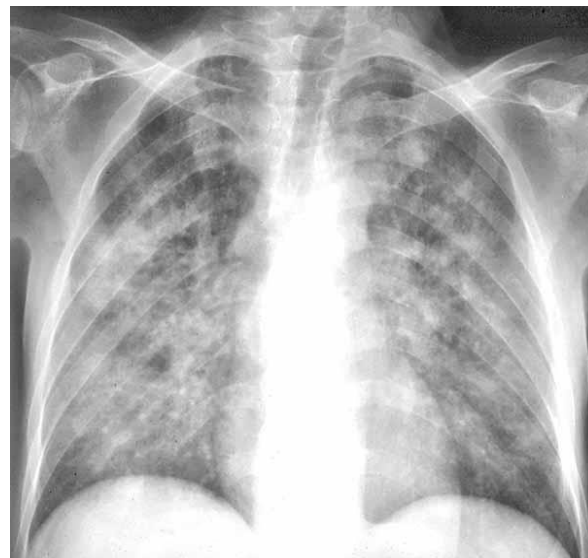
**Πνευμονίτιδα του λύκου**



**Πνευμονικό οίδημα**



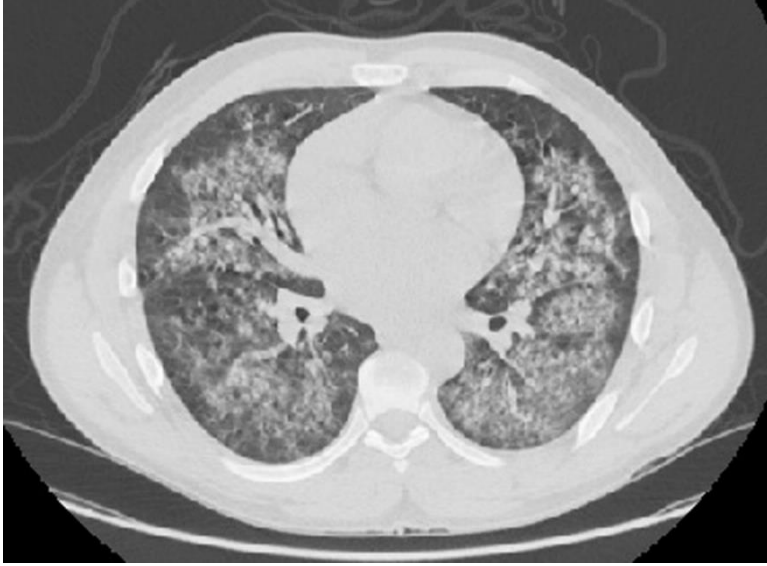
**CMV**



**Pneumocystis Carinii**



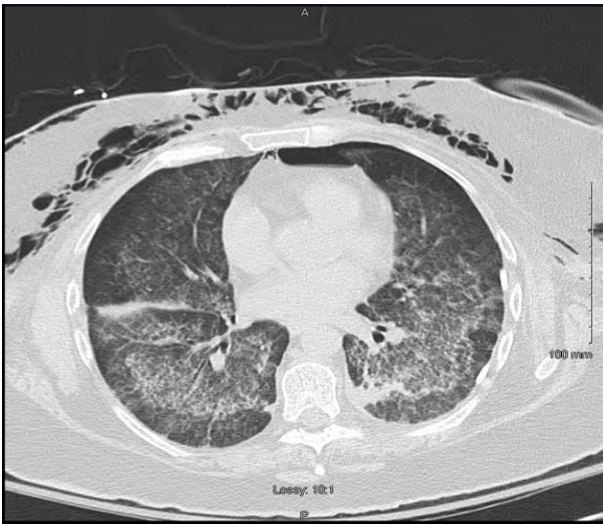
**Covid-19**



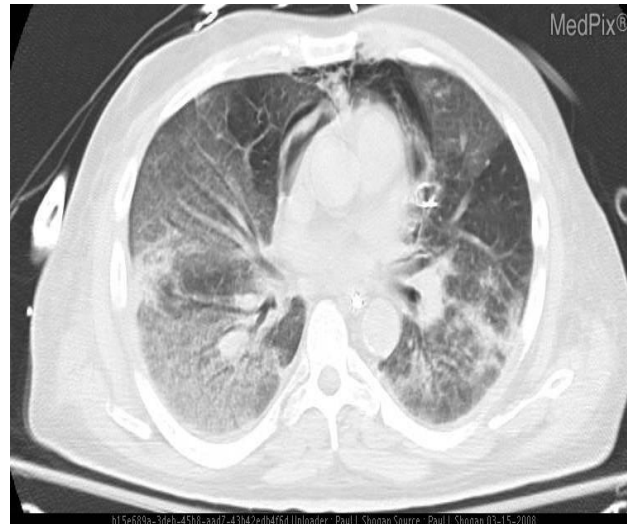
**Πνευμονίτιδα του λύκου**



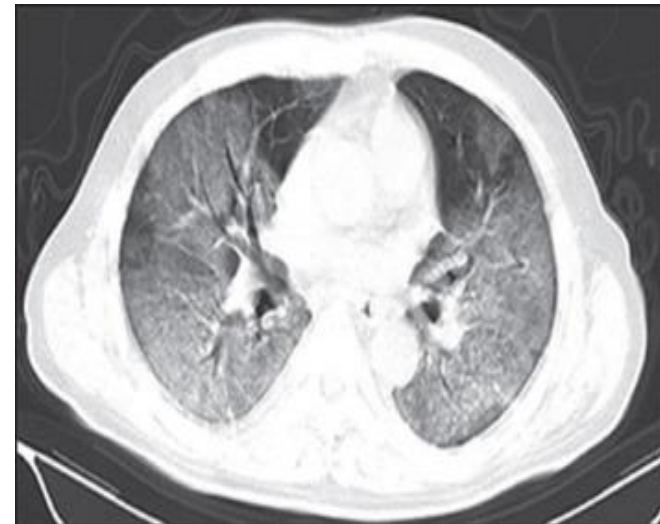
**Πνευμονικό οίδημα**



**CMV**



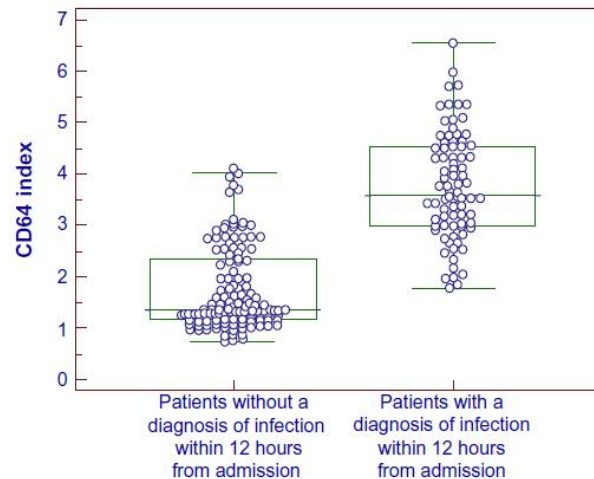
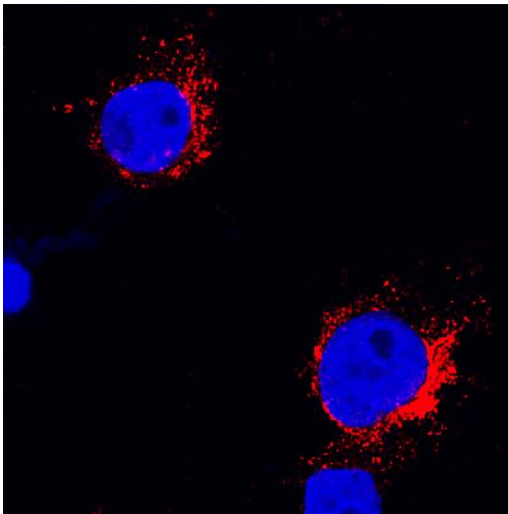
**Pneumocystis Carinii**



**Covid-19**

# Η Διαφορική Διάγνωση θα στηριχτεί σε

- Ιστορικό του ασθενούς
- Κλινικές εκδηλώσεις/σημειολογία
- Εργαστηριακά ευρήματα
  - **C3, C4:** ↓ σε έξαρση ΣΕΛ
  - **CRP:** ↑ σε λοιμώξεις,  
**ΟΧΙ σε ΣΕΛ, εκτός από πλευρίτιδες και αρθρίτιδες**
  - **Προκαλσιτονίνη (PCT):** ↑ σε βακτηριακές λοιμώξεις
  - ↑ σε ΧΝΝ-ΤΣ, συνδυασμός CRP  $\geq 20$  και PCT  $\geq 0.685$ ng/mL
  - **CD64:** R1 υποδοχέας του Fc κλάσματος της IgG ανοσοσφαιρίνης  
πρώιμη ↑ βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις



# Πιθανές επιπλοκές του ΣΕΛ κατά το ΤΣ-ΧΝΝ

---

1. Λοιμώξεις
- 2. Θρομβώσεις**
3. Καρδιαγγειακές επιπλοκές
4. Ενεργοποίηση του ΣΕΛ

## Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

---

- Lupus anticoagulant (LA),
- Anticardiolipin antibodies (ACA)
- Anti-beta 2 glycoprotein 1 (anti-β2 GPI),
- Anti-prothrombin,
- “false-positive” test for syphilis

**Κλινικές εκδηλώσεις:** Θρομβωτικά επεισόδια  
Αποβολές  
Θρομβοπενία

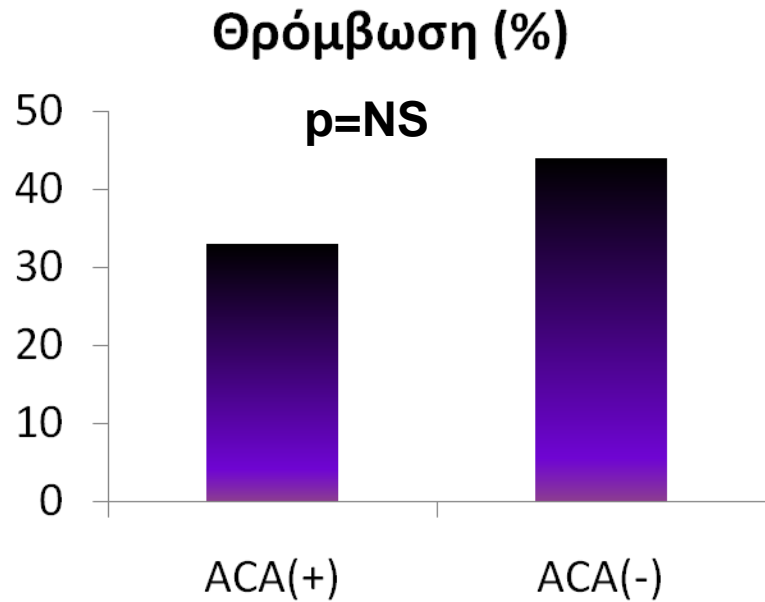
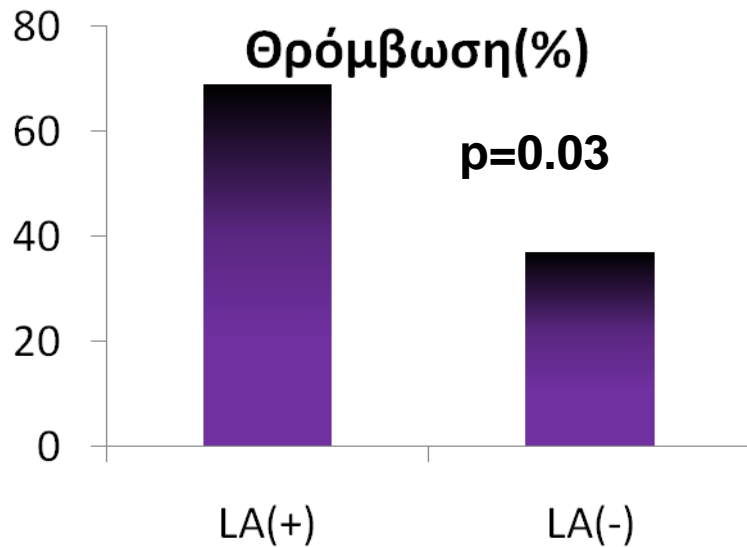
**XNN-ΤΣ: Lupus anticoagulant**

Προ-ένταξης στάδιο: 11%

Αιμοκάθαρση: 30%



# Risk of vascular access thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus on hemodialysis.

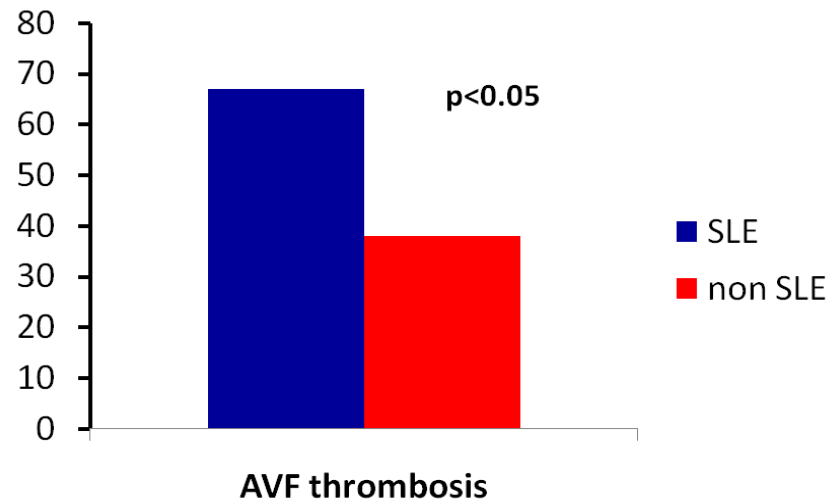


**Η ύπαρξη APS συνοδεύεται από**

Θρόμβωση της AVF

Αρτηριακή θρόμβωση

Φλεβική θρόμβωση



# Πιθανές επιπλοκές του ΣΕΛ κατά την αιμοκάθαρση

---

1. Λοιμώξεις
2. Θρομβώσεις
- 3. Καρδιαγγειακές επιπλοκές**
4. Ενεργοποίηση του ΣΕΛ

# Μηχανισμοί επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης

---

Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Von Willebrand factor

Δυσλειτουργία των HDL

Πρόσληψη οξειδωμένων LDL από μακροφάγα

Ενεργοποίηση του TGF-β

Αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου

Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο ενδοθήλιο των αγγείων

$\uparrow$ CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>,  $\uparrow$ CD8<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>

# cD19+ B-cells, a new Biomarker of Mortality in hemodialysis Patients

Variable	Alive (49)	Deaths (55)	p-Value
Total lymphocytes (cells/ $\mu$ L) <sup>b</sup>	1,299 (905–1,862)	1,132 (855–1,560)	0.36
CD3 <sup>+</sup> T-cells (cells/ $\mu$ L) <sup>b</sup>	1,005 (683–1,481)	839 (568–1,256)	0.24
CD4 <sup>+</sup> T-cells (cells/ $\mu$ L) <sup>b</sup>	641 (341–808)	558 (317–651)	0.25
CD8 <sup>+</sup> T-cells (cells/ $\mu$ L) <sup>b</sup>	366 (237–598)	279 (179–455)	0.20
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ratio <sup>a</sup>	1.6 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 0.9	0.43
CD19 <sup>+</sup> B-cells (cells/ $\mu$ L) <sup>b</sup>	99 (53–158)	67 (34–81)	0.02
CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> NK (cells/ $\mu$ L) <sup>b</sup>	173 (99–284)	199 (109–352)	0.54
IgG (mg/dL) <sup>a</sup>	1,153 $\pm$ 492	1,183 $\pm$ 382	0.81
IgA (mg/dL) <sup>a</sup>	279 $\pm$ 128	313 $\pm$ 179	0.34
IgM (mg/dL) <sup>b</sup>	77 (53–123)	77 (51–136)	0.88
C3 (mg/dL) <sup>a</sup>	91 $\pm$ 22	91 $\pm$ 18	0.95
C4 (mg/dL) <sup>a</sup>	22.7 $\pm$ 5	20 $\pm$ 6	0.06

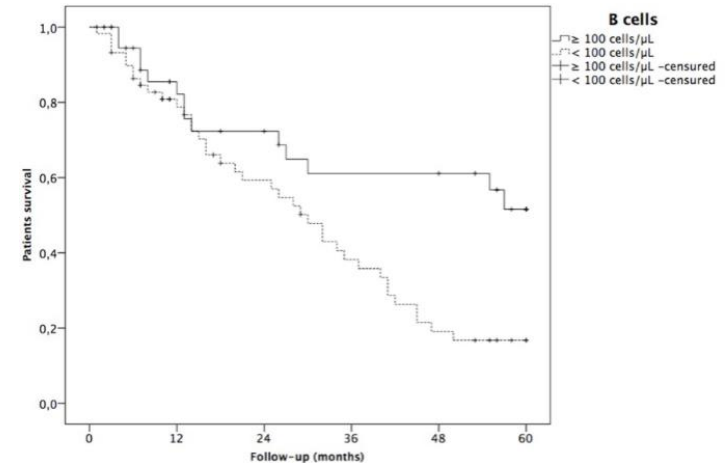


TABLE 5 | Multivariate analysis for cardiovascular deaths.

Variables	HR	95% CI	p-Value
CD19 <sup>+</sup> B-cells $<$ 100 cells/ $\mu$ L	4.1	1.18–14.6	0.02
Ischemic heart disease	3.5	1.4–9	0.008
Charlson index	1.16	1.02–1.3	0.02
Age	1.04	1.006–1.1	0.02

**B-cell lymphopenia could be a predictor of all-cause and CV mortality in HD patients**

# Αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων

---

**SLE+LN >>> SLE-LN>>>controls**

- ↑ Αγγειακή φλεγμονή,
  - ↑ Αρτηριακή σκληρία,
  - ↑ Διαταραχές του ενδοθηλίου,
  - ↑ Αθηρωματικές πλάκες
- 
- **Αυξημένη συχνότητα εμφράγματος**
  - **Αύξηση Καρδιαγγειακής Θνητότητας**

# Πιθανές επιπλοκές του ΣΕΛ κατά την αιμοκάθαρση

---

1. Λοιμώξεις
2. Θρομβώσεις
3. Καρδιαγγειακές επιπλοκές
- 4. Ενεργοποίηση του ΣΕΛ**

# Ενεργότητα του ΣΕΛ σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση

## Προδιαθεσικοί παράγοντες υποτροπής του ΣΕΛ στην αιμοκάθαρση

Νεαρή Ηλικία

Μαύρη φυλή

Νευρολογική σημειολογία

Ελαττωμένο C3

## Συνήθεις εκδηλώσεις υποτροπής

Πολυαρθρίτιδα, Περικαρδίτιδα

Εμπύρετο, Δερματικό εξάνθημα

↓CH50, ↑ANA

Interestingly, in the majority of patients, the activity of SLE decreases when patients with LN progress to ESKD, though the pathophysiology is not very clear

**“Burn out”** phenomenon: Εξασθένηση ενεργότητας νόσου μέσα σε 10 χρόνια

**Κλινικά ενεργής νόσος**

**Ορολογικά ενεργής νόσος**

**1<sup>ος</sup> χρόνος:**

55,4%

80%

**5<sup>ος</sup> χρόνος:**

6,5%

60%

**10<sup>ος</sup> χρόνος:**

0%

22%

*Internal Medicine 2001*

**Πως εξηγείται η σταδιακή ελάττωση της ενεργότητας**

**του ΣΕΛ**

**στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ?**



# Ανοσολογικές διαταραχές στο ΣΕΛ

---

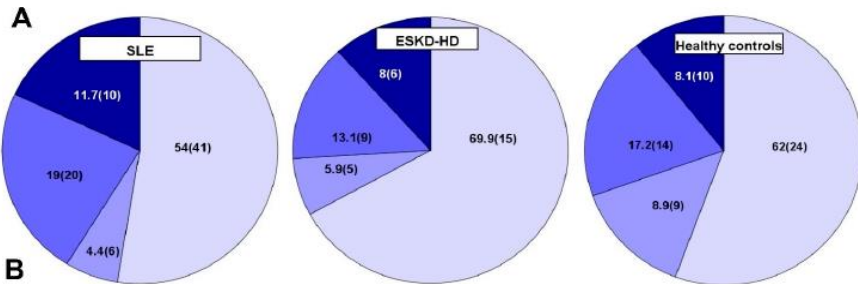
**B cells:** Διαταραχή της 'ανοσοανεκτικότητας', παραγωγή Abs

**T cells:**

- Διέγερση B cells: ↑ διαφοροποίηση, Πολ/μός, ↑ παραγωγή Abs
- Φαινοτυπικές και λειτουργικές διαταραχές
  - ↓ Treg (CD4CD25<sup>+</sup>), ↓ FoxP3 στα Tregs, ↑ T17
  - ↑ NK cells, ↑ γδ, ↑ νβ8 Tcells
  - αδυναμία ελάττωσης των φλεγμονωδών αντιδράσεων από CD4<sup>+</sup> και CD8<sup>+</sup> T λεμφοκυττάρων

# Different Types of Chronic Inflammation Engender Distinctive Immunosenescent Profiles in Affected Patients

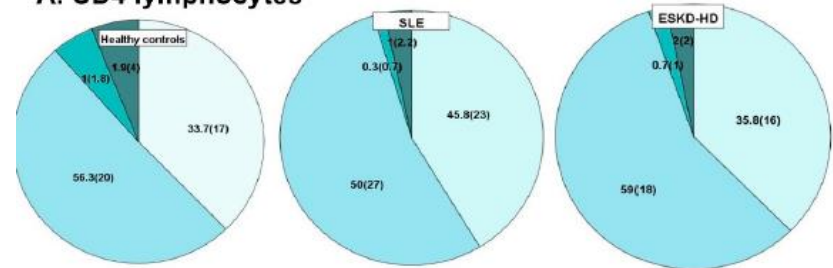
	SLE	ESKD-HD	HC	<i>p</i> *
n	30	53	31	KW Test
CD19 **	75.4 (14.4–520.8)	97 (32–341)	214 (84–576)	<0.001
IgD+CD27–	37.71 (0.26–434.84)	73 (2–303)	117 (5–364)	<0.001
IgD+CD27+	5.12 (0.13–17.55)	5 (0–31)	23 (2–700)	<0.001
IgD–CD27+	18.58 (0.47–89.58)	13 (1–75)	38 (11–258)	<0.001
IgD–CD27–	10.84 (0.93–122.91)	8 (1–132)	21 (3–202)	<0.001



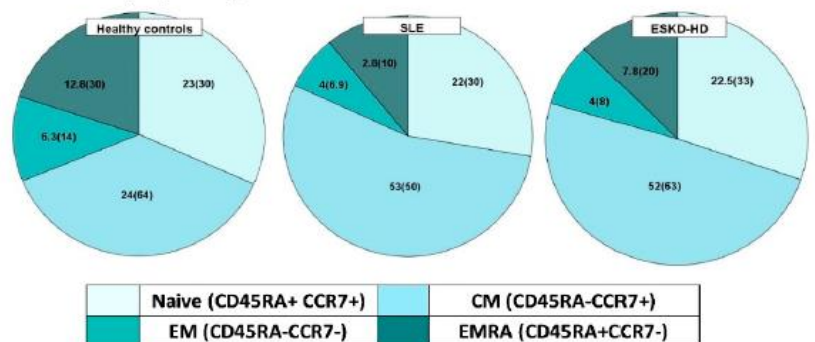
**B**

	CD19 cells	KW test	SLE vs. HC	ESKD-HD vs. HC	SLE vs. ESKD-HD
IgD+CD27–		0.018	NS	0.03	0.01
IgD+ CD27+		0.024	0.01	0.03	NS
IgD–CD27+		0.04	NS	0.03	0.04
IgD–CD27–		NS			

## A. CD4 lymphocytes



## B. CD8 lymphocytes

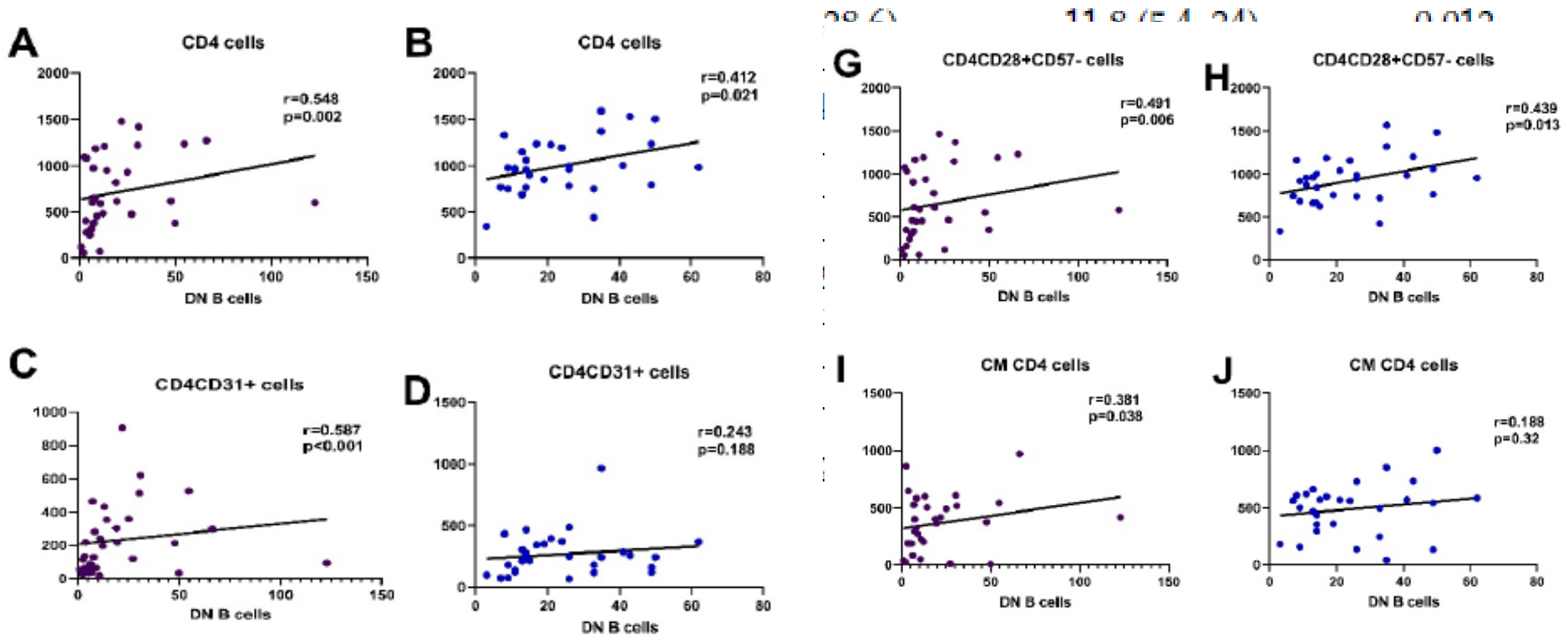


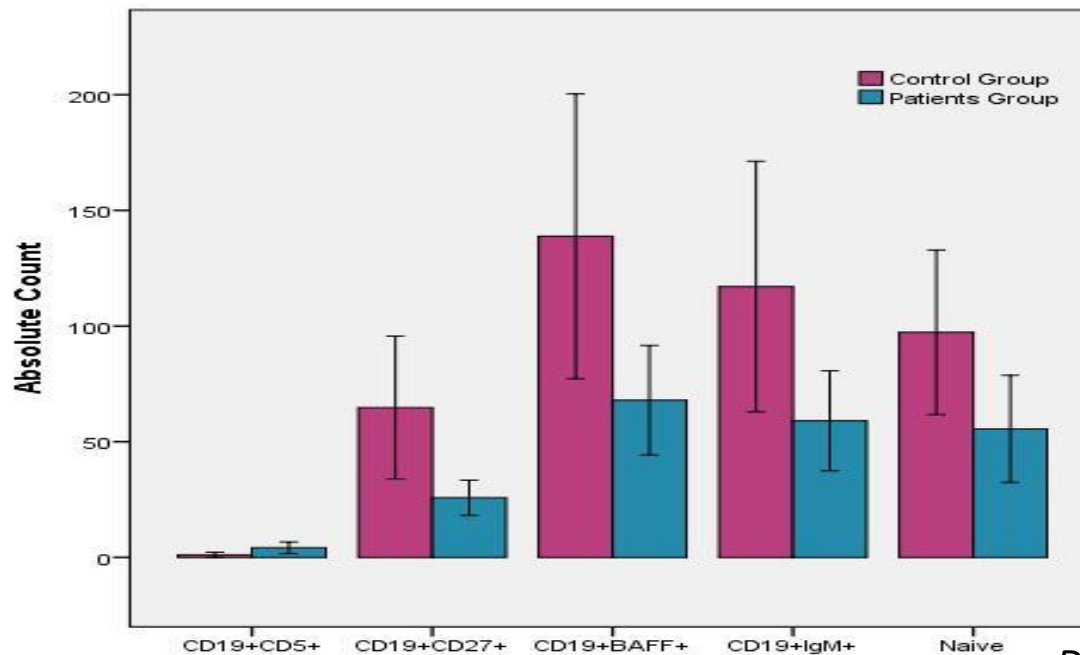
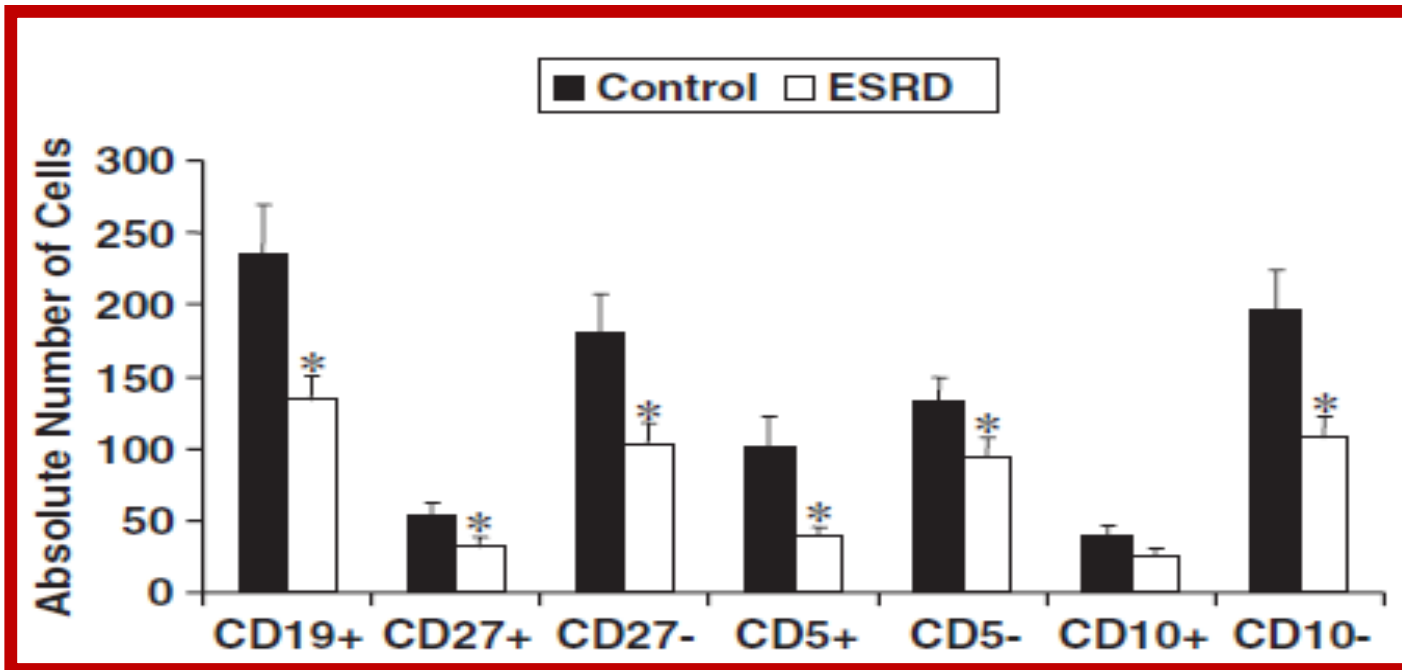
- Increased proportion of central memory CD4 and CD8 cells in CKD and SLE
- Reduced senescent phenotype in SLE
- Reduced naïve phenotype in ESKD-HD
- Increase of DN B cells in SLE

Moysidou E et al, *Int J Mol Sci* 2022  
 Lioulios G et al, *Frontiers Immunol* 2022

# Increase in Double Negative B Lymphocytes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Remission and Their Correlation with Early Differentiated T Lymphocyte Subpopulations

	SLE	HC	<i>p</i>
<i>n</i>	30	31	

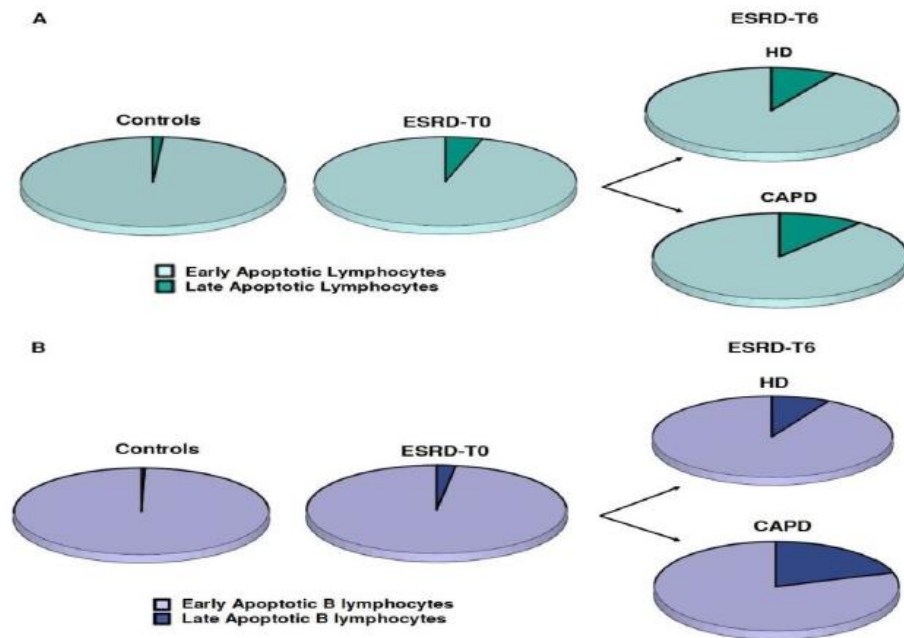




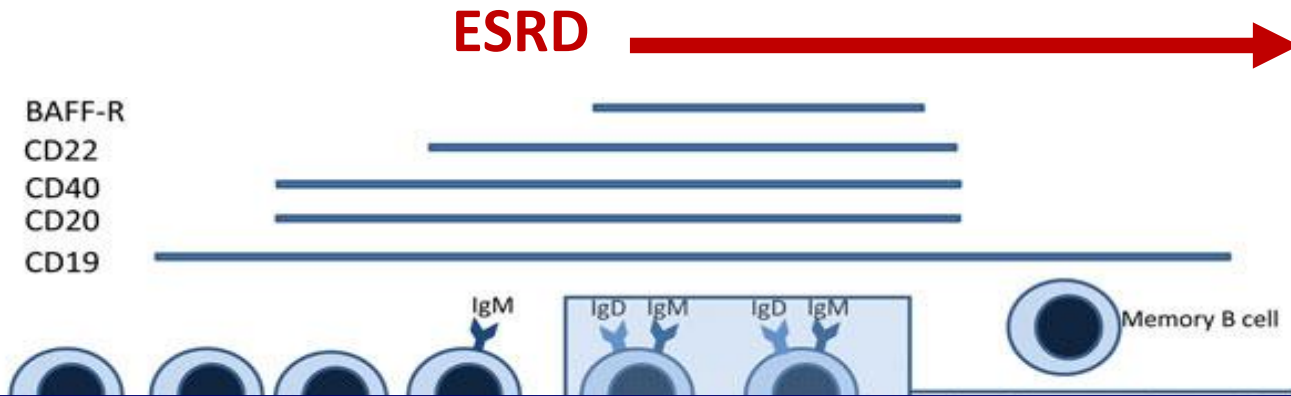
# Prospective Analysis of B Lymphocyte Subtypes, before and after Initiation of Dialysis, in Patients with ESRD

	CAPD			HD		
	T0	T6	<i>p</i> -Values	T0	T6	<i>p</i> -Values
CD19+ cells (%)	5.1(5.1)	3.3(4.6)	0.05	6.3(5.8)	4(2.4)	0.05
CD19+ cells (K/ $\mu$ L)	60.6(64.9)	59.1(60)	NS	77.2(35.2)	68(48.4)	NS
Innate B1 cells (%)	2.6(4)	1.5(4)	NS	3.2(5.4)	1.7(2)	0.02
Innate B1 (K/ $\mu$ L)	1.4(1.5)	0.77(1.2)	NS	2.3(4.9)	0.9(1)	0.004
Conventional B2 cells (%)	97.3(3.9)	98.4(4.1)	NS	96.7(5.3)	98.3(2)	0.02
Conventional B2 cells (K/ $\mu$ L)	58.9(51.4)	55.4(57.8)	NS	74.6(26.4)	60.1(56.7)	NS
Ratio B1/ B2 cells	0.02(0.04)	0.01(0.04)	NS	0.03(0.06)	0.01(0.02)	0.03
Naive cells (%)	63.2(36)	96(4.1)	<0.0001	64.6(32.1)	95.6(4.3)	<0.0001

- Reduced conventional B2 cells, naïve, memory, CD19+BAFF+ and CD19+IgM+ cells.
- Increase in innate B1 cells.
- Late apoptotic lymphocytes, further accelerated after starting HD.



# Η επίδραση της ΧΝΝ στα Β λεμφοκύτταρα



Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στο ΣΕΛ έως ΤΣ-ΧΝΝ επιφέρει ανοσολογικές διαταραχές που οδηγούν σε σταδιακή ελάττωση της ενεργότητας, με σύγχρονη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, αθηρωματικής νόσου, θρομβώσεων, λοιμώξεων

# Ανοσοκατασταλτική αγωγή στους ασθενείς με ΣΕΛ και ΤΣ-ΧΝΝ

---

## Επιπλοκές

**Λοιμώξεις:** Αυξημένη επίπτωση στους 3 μήνες από την έναρξη του TN

**Υποτροπές:** Σταδιακή εξασθένηση της ενεργότητας

**Καρδιαγγειακές επιπλοκές**

**Η ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να καθορίζεται από τις εξωνεφρικές εκδηλώσεις και ορολογικούς δείκτες**

# Αιμοκάθαρση ή ΣΦΠΚ στο ΣΕΛ?

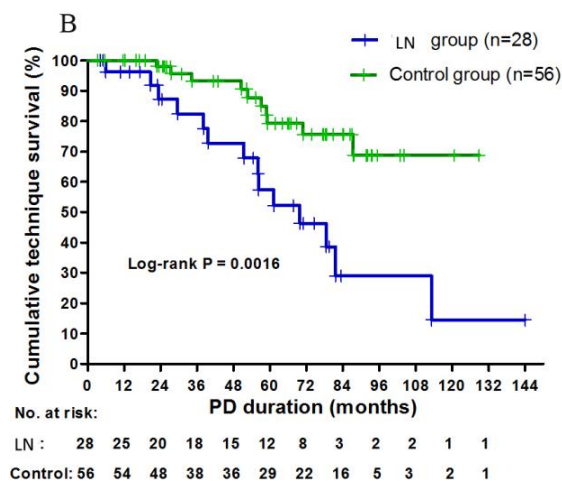
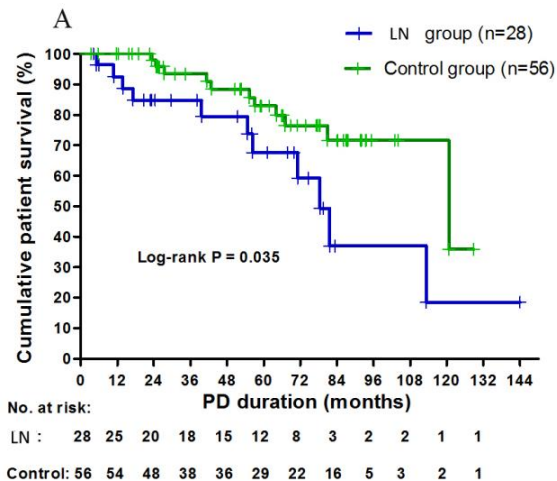
Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που υποστηρίζουν κάποια μέθοδο

## ΣΦΠΚ:

- αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων
- η περιτονίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση του ΣΕΛ
- η ορογονίτιδα του ΣΕΛ προδιαθέτει σε σκληρυντική περιτονίτιδα

## Αιμοκάθαρση:

- αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος
- παραγωγή αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων



Στη ΣΦΠΚ οι

Λοιμώξεις υπεύθυνες για:

- 63% των θανάτων σε ΣΦΠΚ
- 64% της αλλαγής μεθόδου



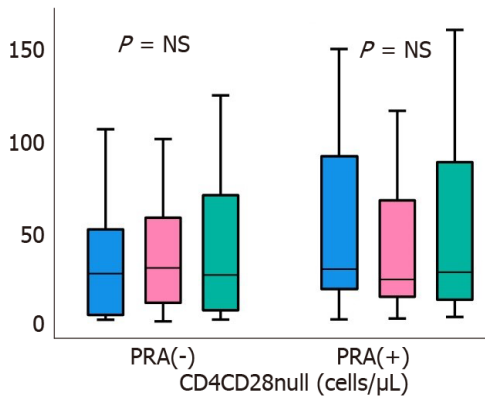
# Lupus Nephritis and Kidney Transplantation: Where Are We Today?

## SPECIAL CONSIDERATIONS PRIOR TO KIDNEY TRANSPLANTATION FOR LN

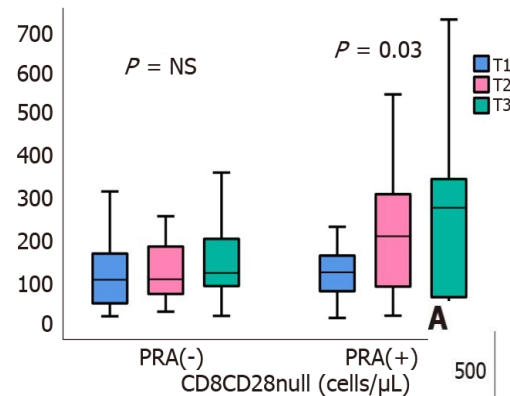
### 1. Καρδιαγγειακή νόσος

Η επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας μετά από νεφρική μεταμόσχευση στο ΣΕΛ

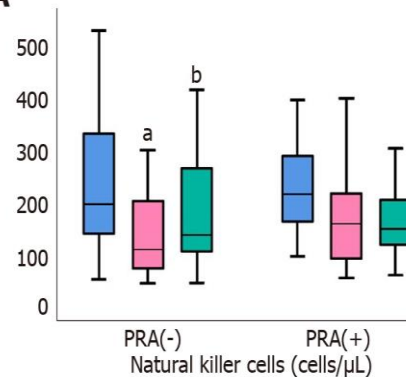
A



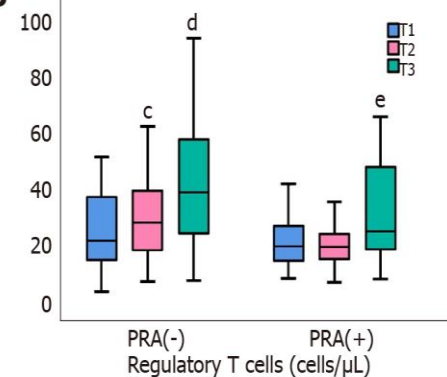
B



DOI: 10.5500/wjt.v12.i10.313 Copyright ©The Author(s)



B



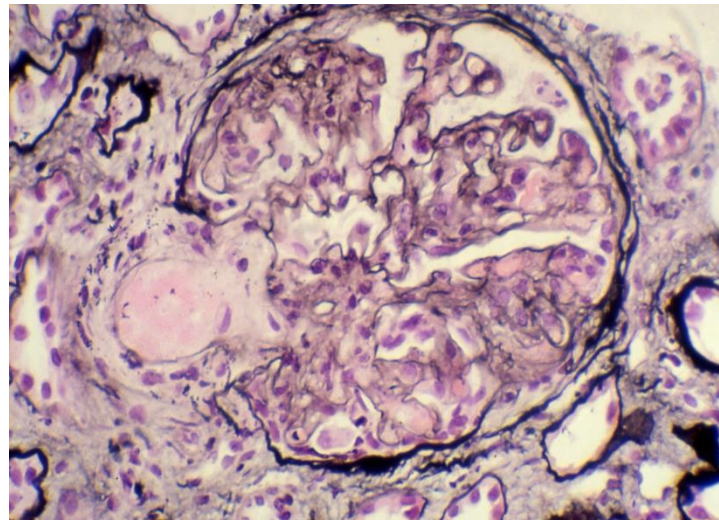
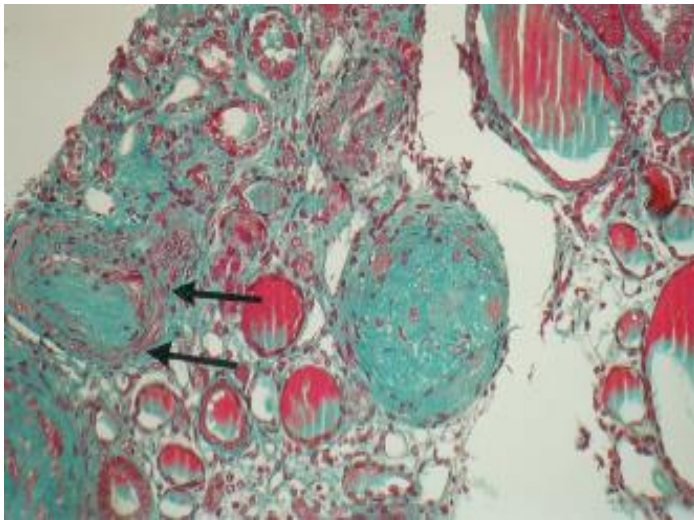
DOI: 10.5500/wjt.v12.i10.313 Copyright ©The Author(s) 2022.

# Lupus Nephritis and Kidney Transplantation: Where Are We Today?

## SPECIAL CONSIDERATIONS PRIOR TO KIDNEY TRANSPLANTATION FOR LN

### 2. Antiphospholipid antibody (aPL) syndrome LA, anti-CLs, anti-β2GPI

- Εμβολή ή θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας
- Θρομβωτική μικροαγγειόπάθεια (TMA)
- Απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος



⇒ Χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής

# Lupus Nephritis and Kidney Transplantation: Where Are We Today?

## SPECIAL CONSIDERATIONS PRIOR TO KIDNEY TRANSPLANTATION FOR LN

### 3. Υποτροπή της Νεφρίτιδας του Λύκου

#### Συχνότητα εμφάνισης υποτροπής

- 2-11% κλινικά

- 0-44% ιστολογικά (ενδείξεις βιοψίας, ανοσοκαταστολή)

5ημέρες -16 χρόνια (Μέσος χρόνος 4,3χρόνια) μετά τη μεταμόσχευση

#### Προδιαθεσικοί παράγοντες υποτροπής

- Μαύρη φυλή
- Ηλικία < 33χρ
- Ύπαρξη αντιπηκτικού του λύκου

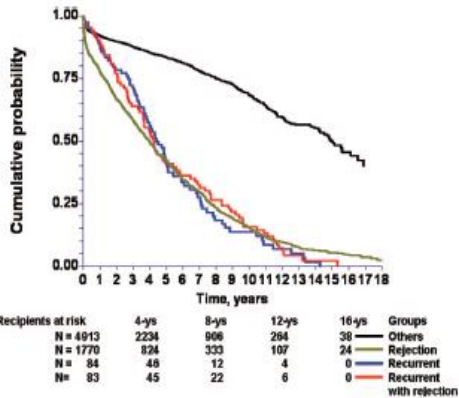
Η ύπαρξη anti-dsDNA, ή ↓C3, C4  
δεν σχετίζονται με την έκβαση της  
μεταμόσχευσης

**Ιστολογική εικόνα:** συνήθως στάδιο II, ηπιότερη της εμφάνισης

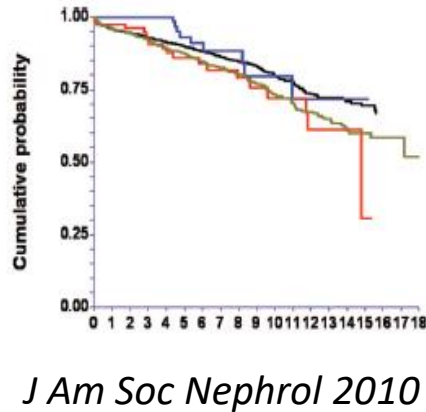
- Προδιαθέτει σε οξεία απόρριψη
- 7% της απώλειας μοσχεύματος οφείλεται σε υποτροπή

# Έκβαση μεταμόσχευσης νεφρού σε ασθενείς με ΣΕΛ

## Kidney survival



## patient survival



## 65 μεταμοσχεύσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ-νεφρίτιδα

Επιβίωση μοσχεύματος	ασθενούς (%)
1μήνας	95
1χρ	92
5χρ	83
10χρ	79
15χρ	71

## Επιβίωση μοσχεύματος

1. Χρονικό διάστημα μετά την ένταξη σε TN
  2. Ύπαρξη ΑΡΑ
- Οξεία απόρριψη  
 Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

## Επιβίωση ασθενούς

1. Χρονικό διάστημα σε TN  
(θνητότητα ↑1.3% για κάθε μήνα σε TN)
2. Προηγούμενες εγκυμοσύνες
3. Προηγηθείσα μεταμόσχευση
4. Μαύρη φυλή

*Sem in Arthritis Rheum 2016*

*Adv Chronic Kidney Dis. 2019*

*Lupus 2017*

**Νεφρική προσβολή στις  
Συστηματικές αγγειίτιδες**

# ANCA αγγειίτιδες- Ορισμοί

## Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (CHCC 2012)

### **ANCA-associated vasculitis (AAV)**

Νεκρωτική αγγειίτιδα κυρίως μικρού μεγέθους αγγείων (τριχοειδή, φλεβίδια, αρτηριόλια) με ελάχιστες ή καθόλου εναποθέσεις, σχετιζόμενη με MPO-ANCA ή PR3-ANCA

#### ➤ **Microscopic polyangiitis (MPA)**

Σπάνια η κοκκιωματώδης φλεγμονή

#### ➤ **Granulomatosis with polyangiitis (GPA)**

Νεκρωτική, κοκκιωματώδης φλεγμονή, Συχνή προσβολή ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

#### ➤ **Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)**

Εωσινοφιλική, κοκκιωματώδης, νεκρωτική φλεγμονή, άσθμα, εωσινοφιλία

#### ➤ **Renal-limited vasculitis**

# Εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με/ή χωρίς μηνοειδείς σχηματισμούς

## Βιοψία νεφρού:

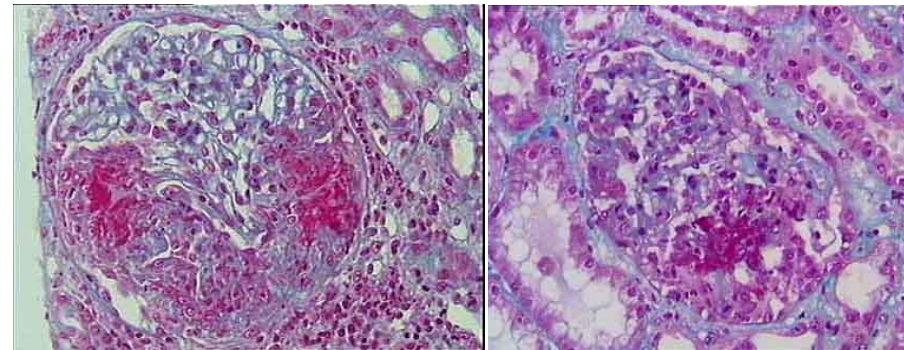
- **Σπειράματα**

Απόφραξη τριχοειδών σπειράματος

Ινιδοειδής νέκρωση

Φλεγμονώδης διήθηση - ουδετερόφιλα

Μηνοειδείς σχηματισμοί (κυτταρικοί, ινώδεις)

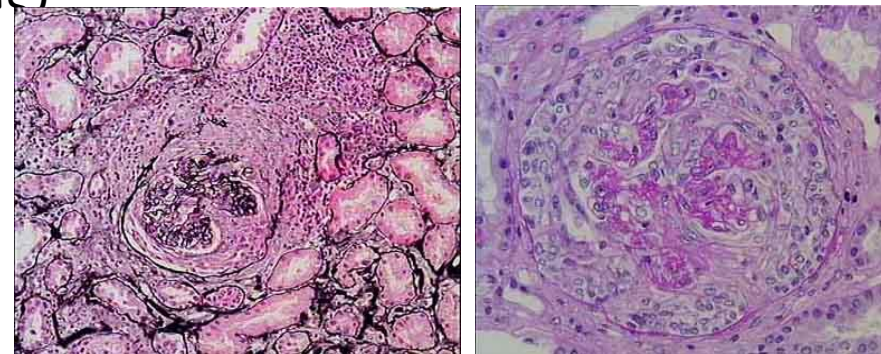


- **ΤΙΝ**

Διήθηση διάμεσου ιστού

Σωληναριακή ατροφία/ίνωση

Αγγεία: ινιδοειδής νέκρωση, θρόμβοι, υαλίνωση



# Ασθενείς με αγγειίτιδα σε ΤΣ-ΧΝΝ

---

5ετής Επιβίωση ασθενών: 60-80%

20-30%: ΤΣ-ΧΝΝ

**Μετά την ένταξη σε μέθοδο υποκατάστασης**

Επιβίωση ασθενών

Έκβαση της αγγειίτιδας, Υποτροπές, λοιμώξεις

Ανοσοκαταστολή

**Μεταμόσχευση νεφρού?**

Προϋποθέσεις

Επιβίωση μοσχεύματος, Επιβίωση ασθενών

Υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα



# Ασθενείς με αγγειίτιδα σε ΤΣ-ΧΝΝ

---

**5ετής Επιβίωση ασθενών: 60-80%**

**20-30%: ΤΣ-ΧΝΝ**

**Μετά την ένταξη σε μέθοδο υποκατάστασης**

**Επιβίωση ασθενών**

**Έκβαση της αγγειίτιδας, Υποτροπές, λοιμώξεις**

**Ανοσοκαταστολή**

**Μεταμόσχευση νεφρού?**

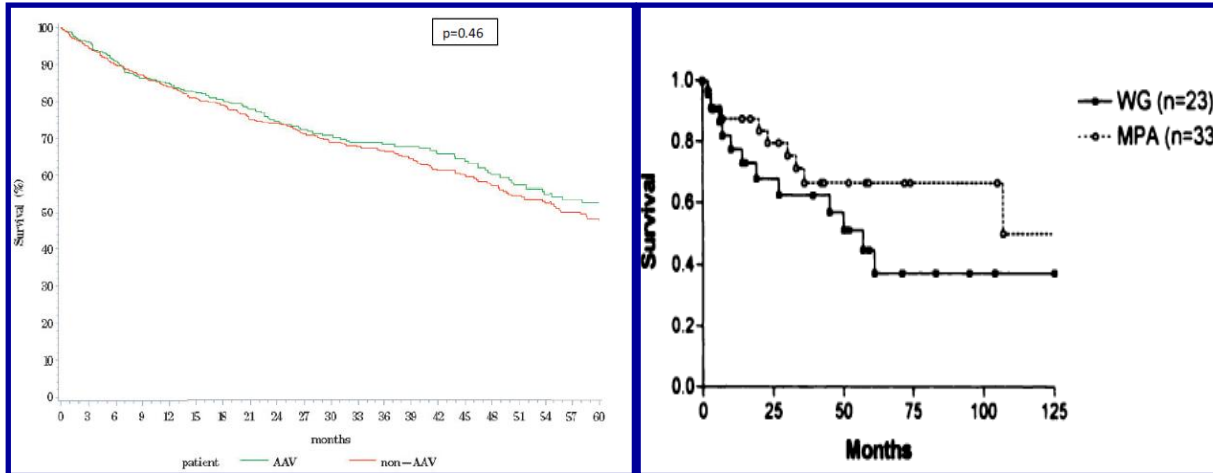
Προϋποθέσεις

Επιβίωση μοσχεύματος, Επιβίωση ασθενών

Υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα

# Επιβίωση ασθενών με ANCA (+) αγγειίτιδα σε ΤΣ-ΧΝΝ

Δεν υπάρχουν διαφορές στην επιβίωση μεταξύ AAV και ΧΝΝ άλλης αιτιολογίας



Παράγοντες κινδύνου

Ηλικία,

Περιφερική αγγειακή νόσος,

Αδυναμία, καχεξία (Frailty)

**REIN study: Αιτίες Θανάτου μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης**

	AAV N=425	Άλλες αιτίες ΧΝΝ N=794	p
Καρδιαγγειακά αίτια	42 (29)	74 (27)	NS
Λοιμώξεις	<b>29 (20)</b>	23 (8)	0,001
Καχεξία	18 (13)	19 (7)	NS
Κακοήθεια	6 (4)	40 (15)	0,001
Υποτροπή AAV	3 (2)		
Άλλες αιτίες	27 (17)	58 (22)	NS

# Recurrences and Infections During Continuous Immunosuppressive Therapy After Beginning Dialysis in ANCA-Associated Vasculitis

---

- Μέσος χρόνος εμφάνισης λοίμωξης μετά την ένταξη: 61 ημέρες
- Βαρύτερες λοιμώξεις, με χειρότερη έκβαση σε ηλικιωμένους ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή

	Εστίες λοιμώξεων
	<b>N=106</b>
ΚΦΚ	31
Αναπνευστικό σύστημα	32
Περιτονίτιδα	10
Ενδοκαρδίτιδα	3
Οστεομυελίτιδα	2
Κυτταρίτιδα	4
Ουρολοίμωξη	6
Άλλες λοιμώξεις	18

# Recurrences and Infections During Continuous Immunosuppressive Therapy After Beginning Dialysis in ANCA-Associated Vasculitis

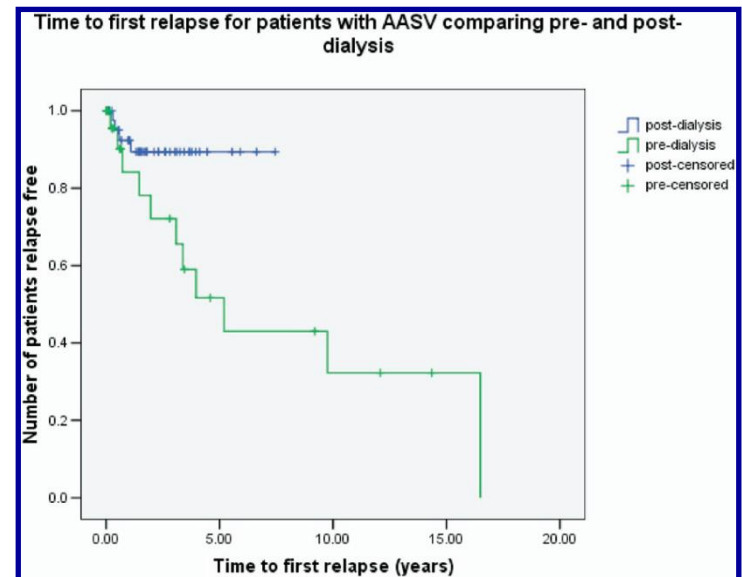
- Ελάττωση του κινδύνου υποτροπής μετά την ένταξη σε TN
- Διαφορές μεταξύ ασθενών με GPA και MPA

**Σύσταση:** Συνέχιση μικρής δοσολογίας ανοσοκαταστολής

σε ασθενείς με

- ANCA (+)
- εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- αυξημένο κίνδυνο υποτροπής

**Μικρή δόση κορτικοστεροειδών?**



# Ασθενείς με αγγειίτιδα σε ΤΣ-ΧΝΝ

---

5ετής Επιβίωση ασθενών: 60-80%

20-30%: ΤΣ-ΧΝΝ

Μετά την ένταξη σε μέθοδο υποκατάστασης

Επιβίωση ασθενών

Έκβαση της αγγειίτιδας, Υποτροπές, λοιμώξεις

Ανοσοκαταστολή

## Μεταμόσχευση νεφρού?

Προϋποθέσεις

Επιβίωση μοσχεύματος, Επιβίωση ασθενών

Υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα

# Μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με ANCA (+) αγγειίτιδα

## Επιβίωση ασθενών

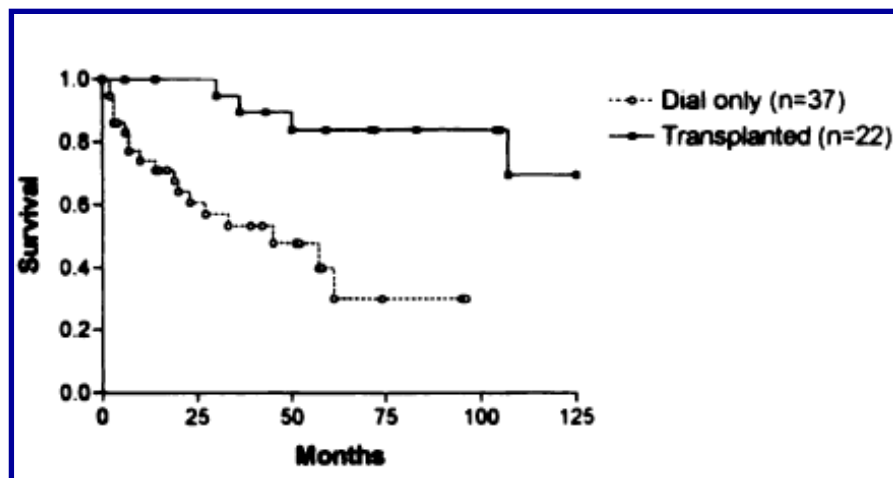
TN                      Τx νεφρού

1<sup>ο</sup> έτος: 82%

100%

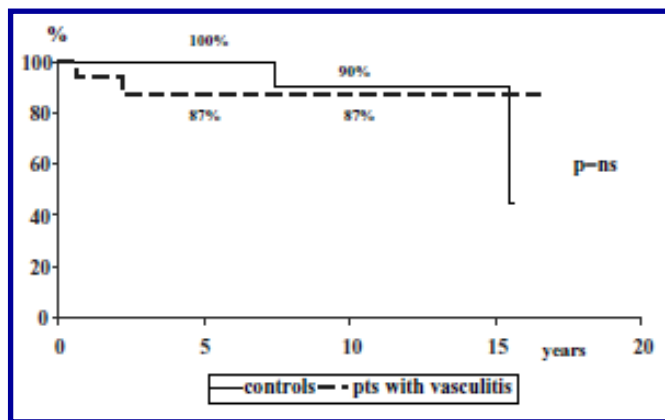
5<sup>ο</sup> έτος: 55%

85-90%

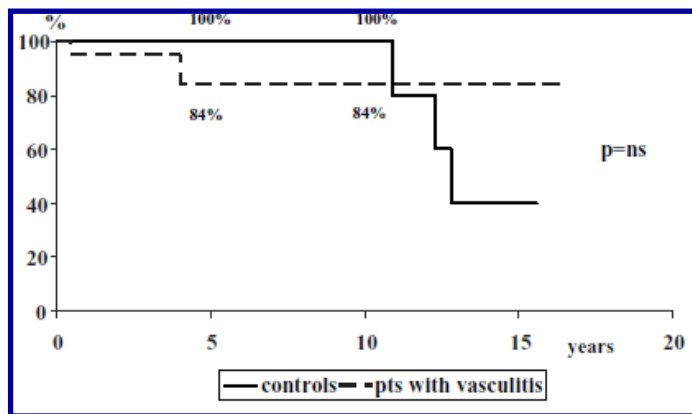


*Nephrol Dial Transplant 1999*

## Διαφορές μεταξύ AAV και controls μετά από Τx νεφρού



Επιβίωση ασθενών

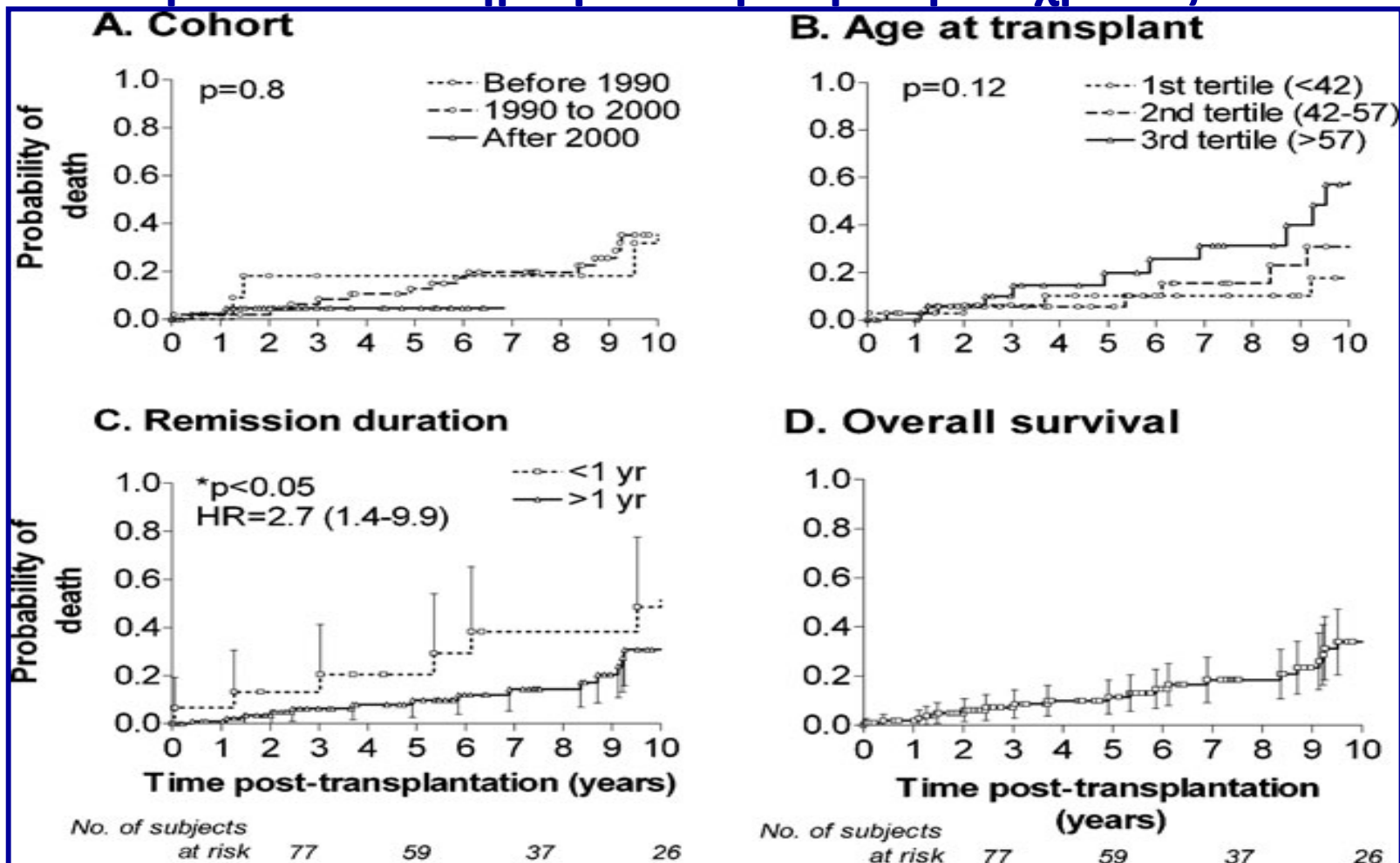


Επιβίωση μοσχεύματος

*Am J Transplant 2007*

# Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe?

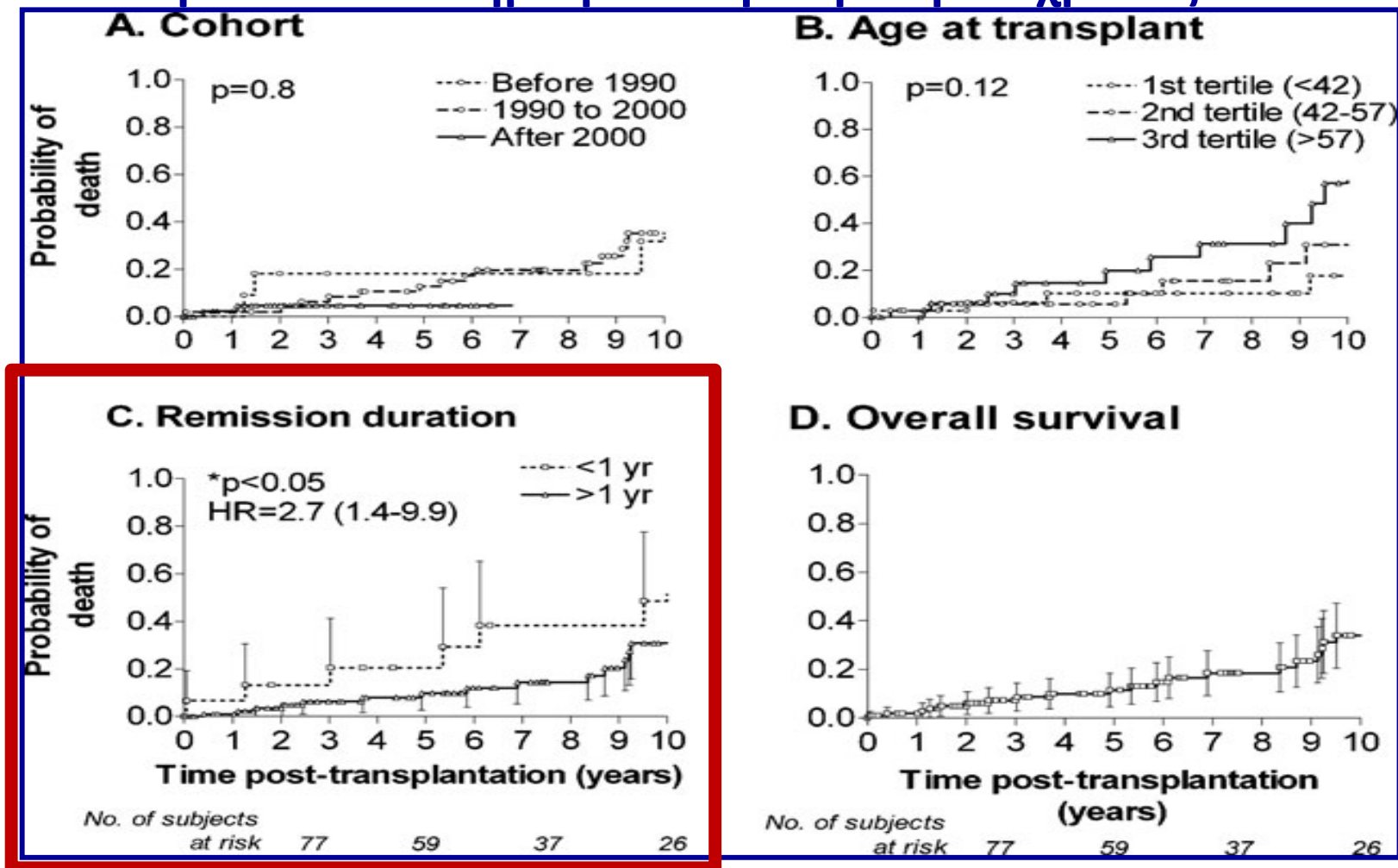
## Χρονικό διάστημα μετά την ύφεση > 1 χρόνος



**Επιβίωση ασθενών:** συσχέτιση μόνο με το χρονικό διάστημα ύφεσης  
αιτίες θανάτου: λοιμώξεις

# Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe?

## Χρονικό διάστημα μετά την ύφεση > 1 χρόνος



**Επιβίωση ασθενών:** συσχέτιση μόνο με το χρονικό διάστημα ύφεσης  
αιτίες θανάτου: λοιμώξεις



# Υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα

---

Ελάττωση του ρυθμού υποτροπής κατά 70-80% μετά τη μεταμόσχευση

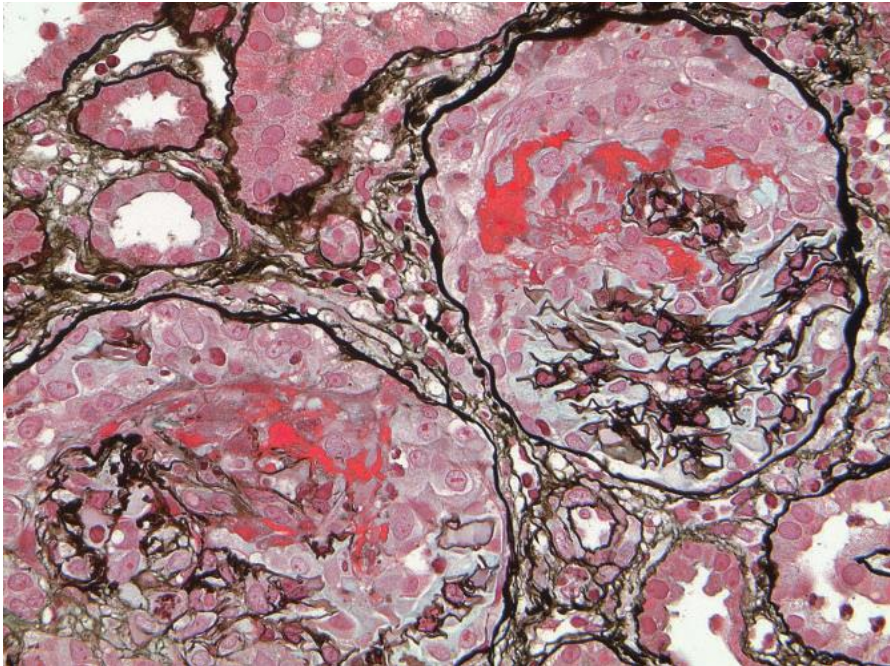
Υποτροπή της αγγειίτιδας μετά από Tx νεφρού **1999: 17%**

**2007: 9%**

Ο μέσος χρόνος υποτροπής είναι 31μήνες (5ημέρες-13χρόνια)

38% αφορούν το μόσχευμα

48% εκδηλώνουν μόνο εξωνεφρικές εκδηλώσεις



↑ συχνότητα υποτροπής σε GPA

**Βιοψία νεφρού 5 μέρες  
μετά τη μεταμόσχευση**

## Υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα

---

Ελάττωση του ρυθμού υποτροπής κατά 70-80% μετά τη μεταμόσχευση

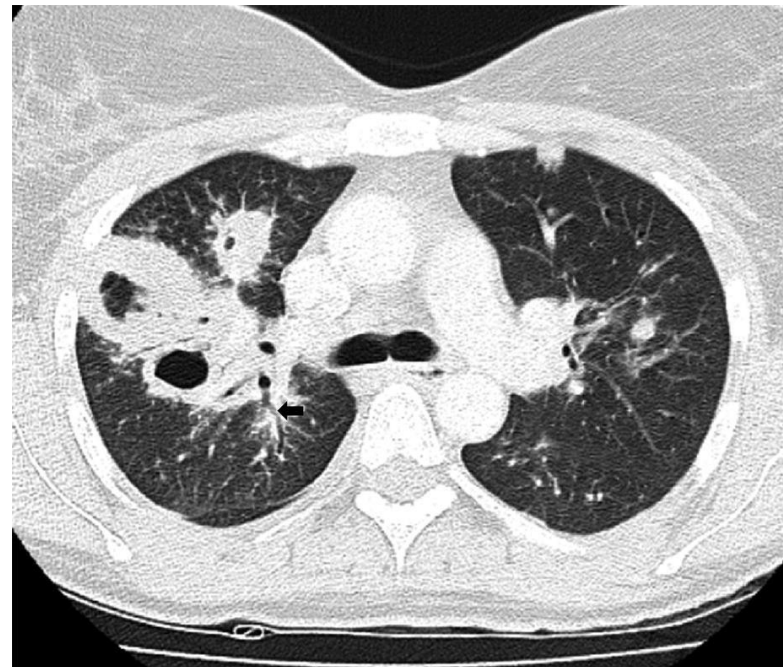
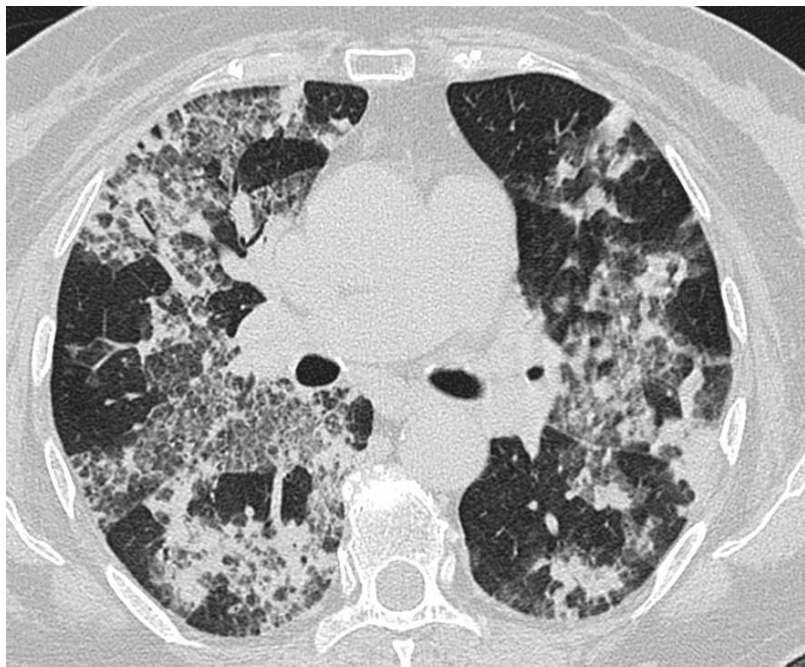
Υποτροπή της αγγειίτιδας μετά από Tx νεφρού **1999: 17%**

**2007: 9%**

Ο μέσος χρόνος υποτροπής είναι 31μήνες (5ημέρες-13χρόνια)

38% αφορούν το μόσχευμα

48% εκδηλώνουν μόνο εξωνεφρικές εκδηλώσεις



# Πιθανοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε υποτροπή της νόσου

---

1. Χρονικό διάστημα σε μέθοδο υποκατάστασης

**ΟΧΙ – εφόσον έχει επιτευχθεί ύφεση**

2. Ανοσοκατασταλτική αγωγή στη μεταμόσχευση

**ΔΕΝ σχετίζεται με την ανοσοκατασταλτική αγωγή**

3. Παραμονή ή αύξηση των ANCA (+) μετά τη μεταμόσχευση

**Ναι σχετίζονται με ↑ υποτροπή**

4. Τύπος ANCA

**PR3-ANCA**

## Πιθανοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε υποτροπή της νόσου

	Patients with recurrent renal vasculitis: 7	Nonrecurrent patients 12	p
Age at tx (years) mean $\pm$ SD	53 $\pm$ 10.3	55.3 $\pm$ 11.8	ns
Sex (male/female)	5/2	8/4	ns
Months between diagnosis of vasculitis and ESRD mean $\pm$ SD	70.6 $\pm$ 108.2	25 $\pm$ 34.6	ns
Duration of dialysis (months) mean $\pm$ SD	49.8 $\pm$ 21.4	72.3 $\pm$ 42.1	ns
Patients with recurrence of vasculitis during dialysis N <sup>o</sup> (%)	1 (14%)	6 (50%)	ns
Type of dialysis HD/CAPD	5/1	11/1	ns
Follow-up post-tx (months) mean $\pm$ SD	66.6 $\pm$ 67	52.4 $\pm$ 52.1	ns
Deceased/living donors	6/1	8/4	ns
HCV positivity (yes/no)	2/5	0/12	ns
Immunosuppressive therapy 1/2/3/4	1/4/2/0	2/6/0/4	ns
HLA mismatches (number)	2.4 $\pm$ 1.14	2.7 $\pm$ 1.5	ns
Panel reactive antibodies (N <sup>o</sup> positive)	1	1	ns
Arterial hypertension yes/no	7/0	11/1	ns
Acute rejection yes/no	4/3	1/11	0.04
Chronic rejection number	1	1	ns
Unspecific sclerosing lesions number	1	3	ns
N <sup>o</sup> patients with infections yes/no	6/1	8/4	ns

## Πιθανοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε υποτροπή της νόσου

	Patients with recurrent renal vasculitis: 7	Nonrecurrent patients 12	p
Age at tx (years) mean ± SD	53 ± 10.3	55.3 ± 11.8	ns
Sex (male/female)	5/2	8/4	ns
Months between diagnosis of vasculitis and ESRD mean ± SD	70.6 ± 108.2	25 ± 34.6	ns
Duration of dialysis (months) mean ± SD	49.8 ± 21.4	72.3 ± 42.1	ns
Patients with recurrence of vasculitis during dialysis N <sup>o</sup> (%)	1 (14%)	6 (50%)	ns
Type of dialysis HD/CAPD	5/1	11/1	ns
Follow-up post-tx (months) mean ± SD	66.6 ± 67	52.4 ± 52.1	ns
Deceased/living donors	6/1	8/4	ns
HCV positivity (yes/no)	2/5	0/12	ns
Immunosuppressive therapy 1/2/3/4	1/4/2/0	2/6/0/4	ns
HLA mismatches (number)	2.4 ± 1.14	2.7 ± 1.5	ns
Panel reactive antibodies (N <sup>o</sup> positive)	1	1	ns
Arterial hypertension yes/no	7/0	11/1	ns
Acute rejection yes/no	4/3	1/11	0.04
Chronic rejection number	1	1	ns
Unspecific sclerosing lesions number	1	3	ns
N <sup>o</sup> patients with infections yes/no	6/1	8/4	ns

# Αντιμετώπιση της υποτροπής αγγειίτιδας μετά από μεταμόσχευση

## Τα ερωτήματα που προκύπτουν είναι

1. Ποια είναι ανοσοκατασταλτική αγωγή μετά τη Tx σε αγγειίτιδες?

2. Ποια θα πρέπει να είναι η αντιμετώπιση της υποτροπής?

Ο ασθενής που βρίσκεται ήδη σε ανοσοκαταστολή με CNI και MMF θα πρέπει να πάρει και Cyclo? Για πόσο χρονικό διάστημα?

Author, date and reference	n	Type of relapse	Maintenance immunosuppression	Treatment	Outcome
Steinman 1980 <sup>3</sup>	1	Renal and respiratory	PNL, Aza	CyC for 3 months and increased PNL	Remission
Nachman 1999 <sup>4</sup>	125	Renal and respiratory	Predominantly CyA-based	CyC in 12/16 Aza in 3/16 MP alone in 1/16	Remission in 11/16
Moroni 2007 <sup>5</sup>	19	Renal and respiratory	CyA/Tac + Aza/MMF + PNL	Pulse MP CyC (2–12 months) Increased oral PNL	Remission in 6/7
Tabata 2009 <sup>10</sup>	2	Renal	CyA, MMF/Aza, MP	MP, PEx	Graft loss in both
Hadaya 2010 <sup>11</sup>	1	Renal	Bas, Tac, MMF, PNL	MP, PEx, ATG	Remission
Dhaun 2010 <sup>12</sup>	1	Renal	ATG, Tac, MMF, PNL, RTX, IVIG	MP, PEx	Remission
	1	Renal and respiratory	Bas, Tac, MMF, PNL	CyC 3/12	Remission

# **Νεφρική προσβολή στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα**

# Νεφρική προσβολή στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

---

## Αιτίες νεφρικής προσβολής στη ΡΑ

1. Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση
2. Χρόνια χρήση ΜΣΑΦ – Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα
3. Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα
4. Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση
5. Αγγειίτιδα

## Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση

- Εμφανίζεται 15-20 χρόνια μετά τη διάγνωση της ΡΑ
- Οδηγεί σε ΤΣ-ΧΝΝ μέσα σε λιγότερο από 2 χρόνια
- Σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των ασθενών
- Μέσος χρόνος επιβίωσης σε ΤΝ

ΡΑ-Αμυλοείδωση                      29 (17-46)μήνες

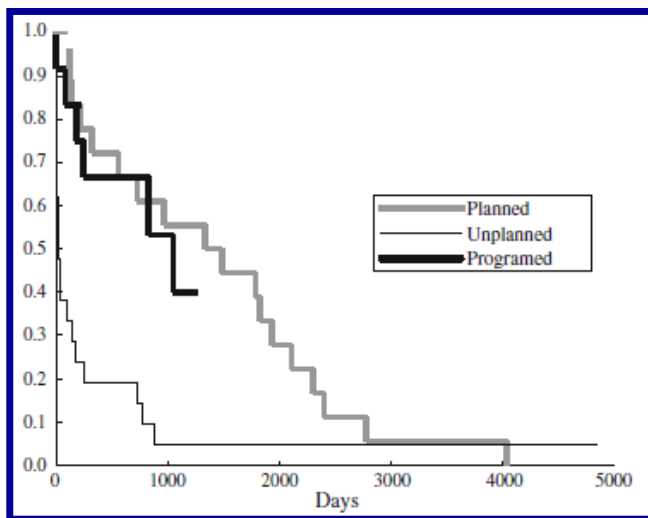
ΡΑ+Αμυλοείδωση                      11(1-30)μήνες



# Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση

## Αιτίες θανάτου

Καρδιακή ανεπάρκεια – επιδείνωση καρδιαγγειακού κινδύνου  
Λοιμώξεις  
Αιμορραγία ΓΕΣ  
Αναπνευστική ανεπάρκεια

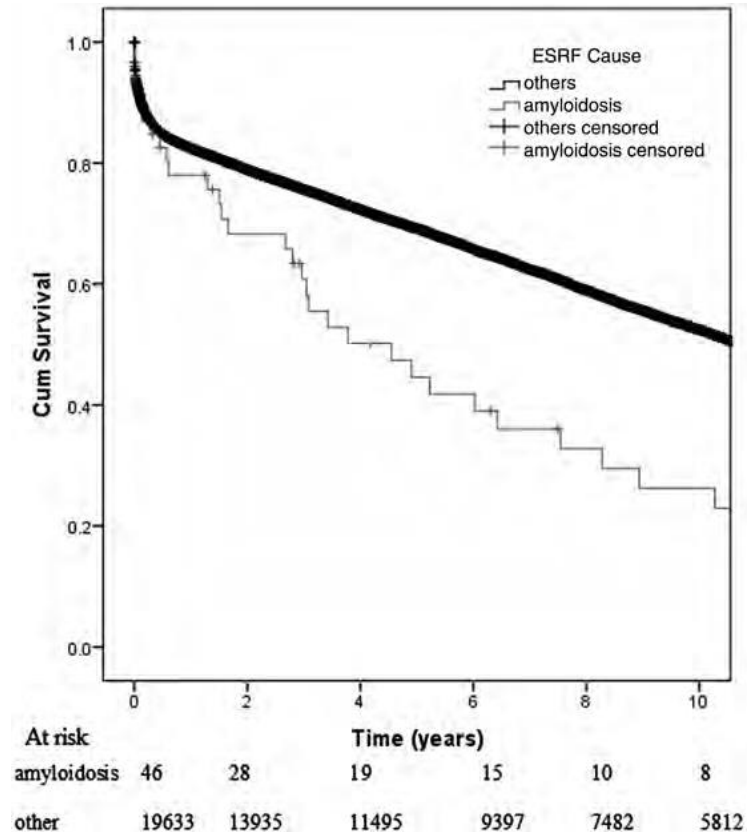
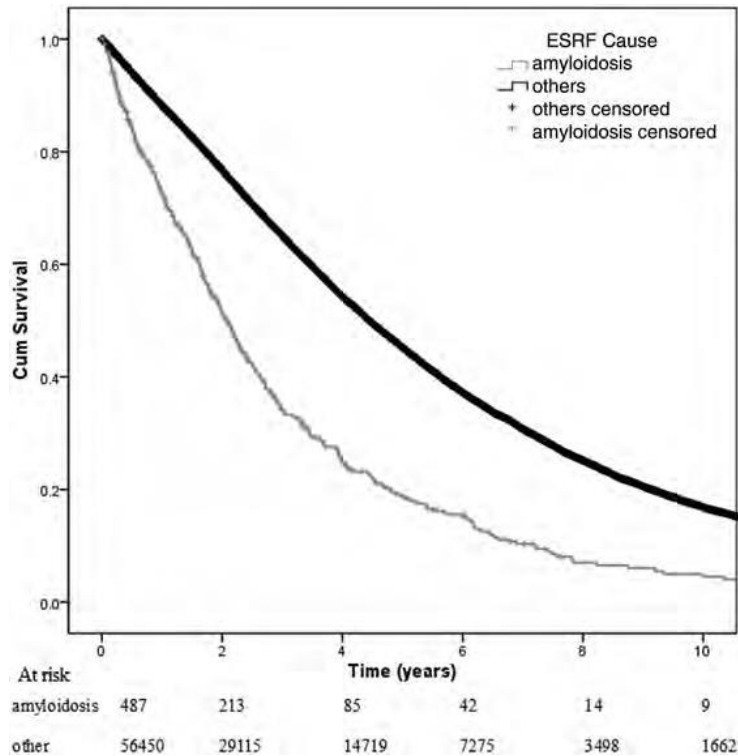


## Αντιμετώπιση

1. Διακοπή της μεθοτρεξάτης
2. Συνέχιση αγωγής με anti-TNF
3. Προγραμματισμός ένταξης σε αιμοκάθαρση

Σημαντική διαφορά στην επιβίωση ασθενών με RA + αμυλοείδωση που εντάχθηκαν προγραμματισμένα σε TN

# End-stage renal failure due to amyloidosis: outcomes in 490 ANZDATA registry cases



Μειωμένη επιβίωση ασθενών και νεφρικού μόσχευματος με αμυλοείδωση στην αιμοκάθαρση

Πιθανότητα υποτροπής στο μόσχευμα: 4,3%

# Συμπεράσματα

---

**Διαταραχές κυτταρικής και χυμικής ανοσίας των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση:**

**Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων**

**Αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών**

**Ελάττωση ενεργότητας ανοσολογικών νοσημάτων**

**Ελάττωση πιθανότητας υποτροπών**

**Αιμοκάθαρση ή ΣΦΠΚ?**

**Μεταμόσχευση νεφρού**

**Μέθοδος επιλογής, υπό προϋποθέσεις**

**Ευχαριστώ**

**για την προσοχή σας**