

**16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ**

20-22/09/2023 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

Μεταμόσχευση νεφρού

Παρουσίαση περιστατικού

Σ.Μαρινάκη/Ε.Ντουνούση

Ερωτήσεις 1

Ποιο από τα παρακάτω οδηγεί σε μείωση των επιπέδων Tacrolimus (FK 506);

- α) Διαρροϊκό σύνδρομο
- β) Κακή συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία
- γ) Λήψη χυμού grapefruit
- δ) Λήψη φλουκοναζόλης
- ε) Όλα τα παραπάνω

Ερωτήσεις 2

Ποιο από τα παρακάτω μπορεί να ευθύνεται για την άνοδο της κρεατινίνης τους πρώτους 3 μήνες της μετα-μεταμοσχευτικής περιόδου;

- α) Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου
- β) Οξεία απόρριψη (κυτταρική ή μέσω αντισωμάτων)
- γ) ΒΚ νεφροπάθεια
- δ) Χειρουργικές επιπλοκές
- ε) Όλα τα παραπάνω

Ερωτήσεις 3

Ποιο από τα παρακάτω αποτελεί αίτιο εμφάνισης de novo DSAs;

- α) Χαμηλά επίπεδα Tacrolimus (FK)
- β) Διακοπή γλυκοκορτικοειδών
- γ) Αλλαγή ανοσοκατασταλτικής αγωγής από tacrolimus σε everolimus
- δ) Όλα τα παραπάνω

Ερωτήσεις 4

Ποιο από τα παρακάτω δεν αποτελεί ενδεδειγμένη θεραπεία της απόρριψης μέσω αντισωμάτων (ABMR);

- α) Πλασμαφαίρεση
- β) Rituximab
- γ) Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIG)
- δ) Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)
- ε) Κανένα από τα παραπάνω



Μεταμόσχευση νεφρού (**preemptive**) από συγγενή ζώντα δότη στις 4/04/2023

ΛΗΠΤΗΣ

- Θήλυ
- 22 ετών
- Πρωτοπαθής νόσος: C3 σπειραματοπάθεια

ΔΟΤΗΣ

- Πατέρας
- 52 ετών
- Ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό ιστορικό
- Cr:0.84mg/dl (eGFR=105ml/min/1,73m²)



Έλεγχος συμβατότητας δότη-λήπτη

ABO συμβατή μεταμόσχευση

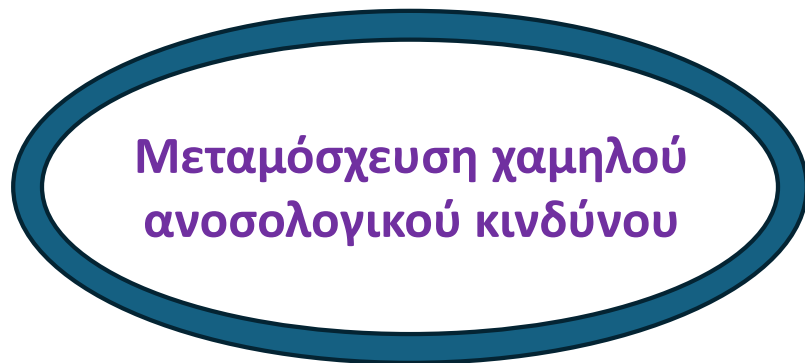
HLA τυποποίηση δότη και λήπτη: 0-mismatches

IgG AHG-CDC Crossmatch: Αρνητικό

T-flow Crossmatch: Αρνητικό

B-flow Crossmatch: Αρνητικό

1 mismatch στα DPs



ΛΗΠΤΗΣ

HLA τάξης I	HLA τάξης II
A 2; B 13,18; Cw 6,7	DR 11; DQ 7

ΔΟΤΗΣ

HLA τάξης I	HLA τάξης II
A 2,68; B 13,18; Cw 6,7	DR 11,16; DQ 7,5



Ανοσοκατασταλτική αγωγή

Basiliximab 20mg τις ημέρες 0 και 4 (θεραπεία επαγωγής)

Tacrolimus

MMF:2gr ημερησίως

Methylprednisolone: 500mg την 1η μέρα και έπειτα 20mg με σταδιακή μείωση

Άμεση μετεγχειρητική περίοδος:

Φυσιολογική διούρηση

Ταχεία πτώση κρεατινίνης

Εξιτήριο την 9^η μετεγχειρητική ημέρα με Cr:1.13mg/dl (eGFR=70ml/min/1.73m²)



Σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

5^{ος} μήνας μετά τη μεταμόσχευση

Ανοσοκατασταλτική αγωγή: MMF, Tacrolimus, Medrol

Cr=1.57mg/dl (eGFR=47ml/min/1.73m²)

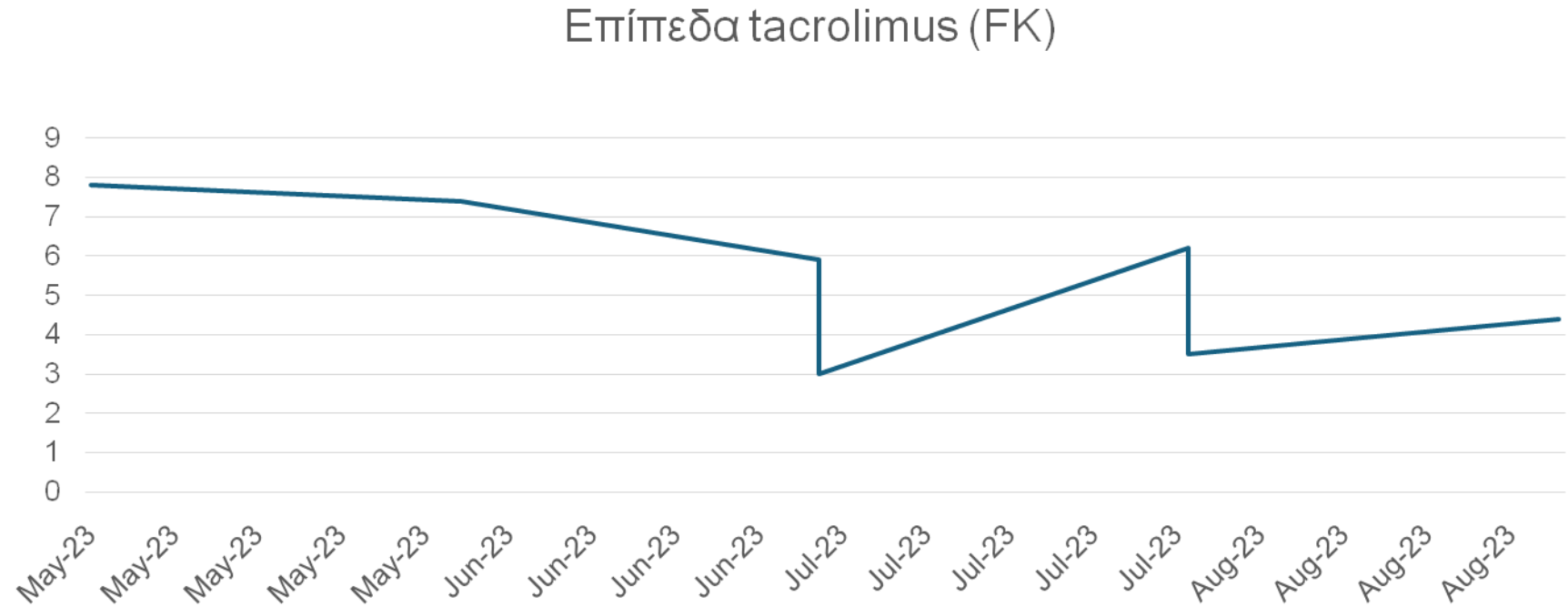
	5/23	6/23	7/23	8/23	9/23
Cr (mg/dl)	1,16	1,09	1,36	1,39	1,57
eGFR (ml/min/1,73m ²)	68	73	51	55	47
Πρωτεϊνουρία (gr/24)	0,166	0,176	0,170	0,150	0,150

Διαφορική διάγνωση
δυσλειτουργίας
νεφρικού μοσχεύματος

Period after Transplantation	Differential Diagnosis
Immediate	Ischemic renal injury Hyperacute rejection Urinary leak or urinary tract obstruction Vascular thrombosis
Early (a few days to 6 mo)	Acute rejection (cellular, humoral, or both) Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors Urinary tract obstruction Volume depletion Thrombotic microangiopathy Infections Recurrence of primary renal disease
Late (>6 mo)	Chronic allograft nephropathy Acute rejection Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors Hypertensive nephrosclerosis Recurrent or new renal disease



Σημαντική διακύμανση επιπέδων tacrolimus (FK 506):



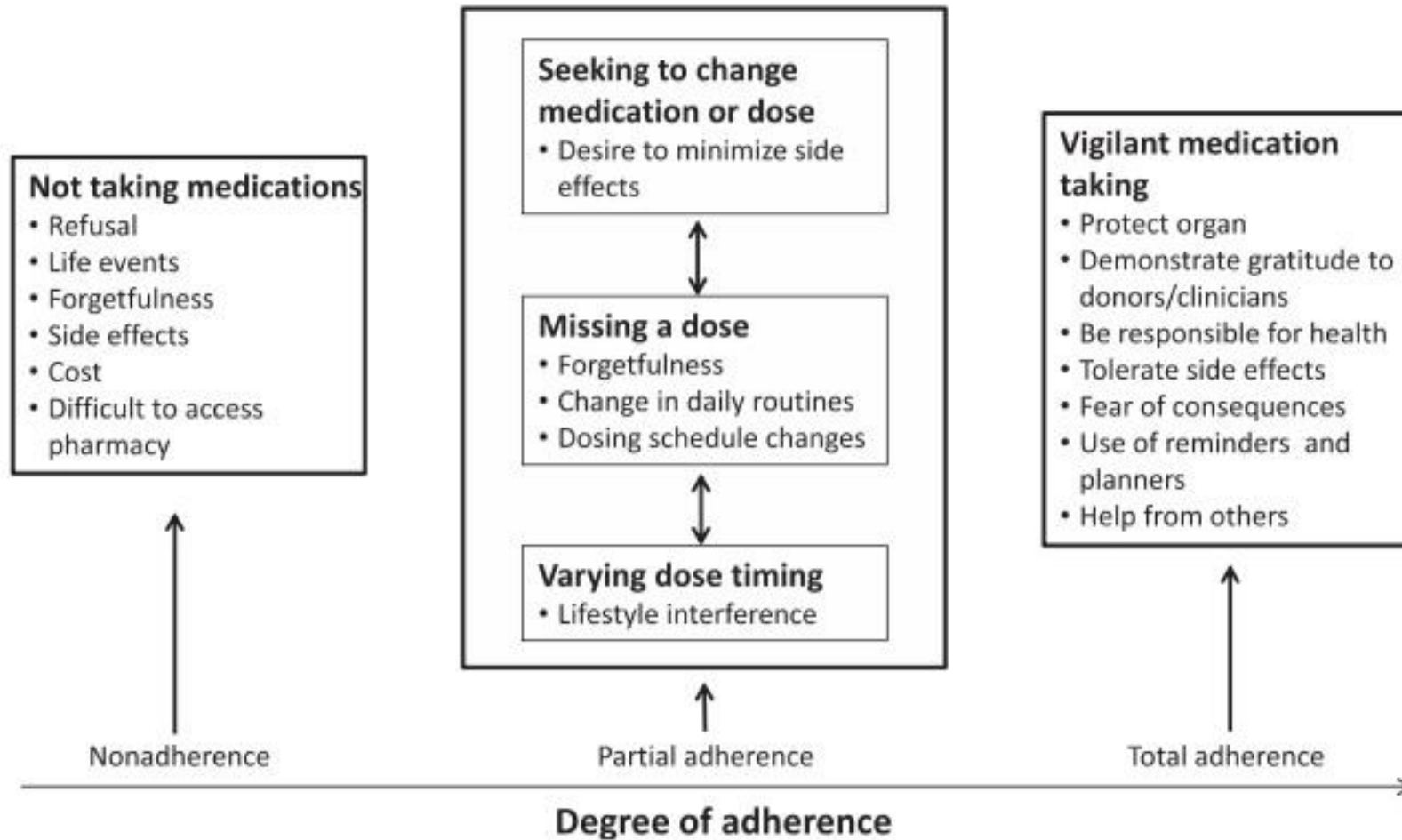
Έλεγχος για

Αλληλεπιδράσεις
Συμμόρφωση ασθενούς

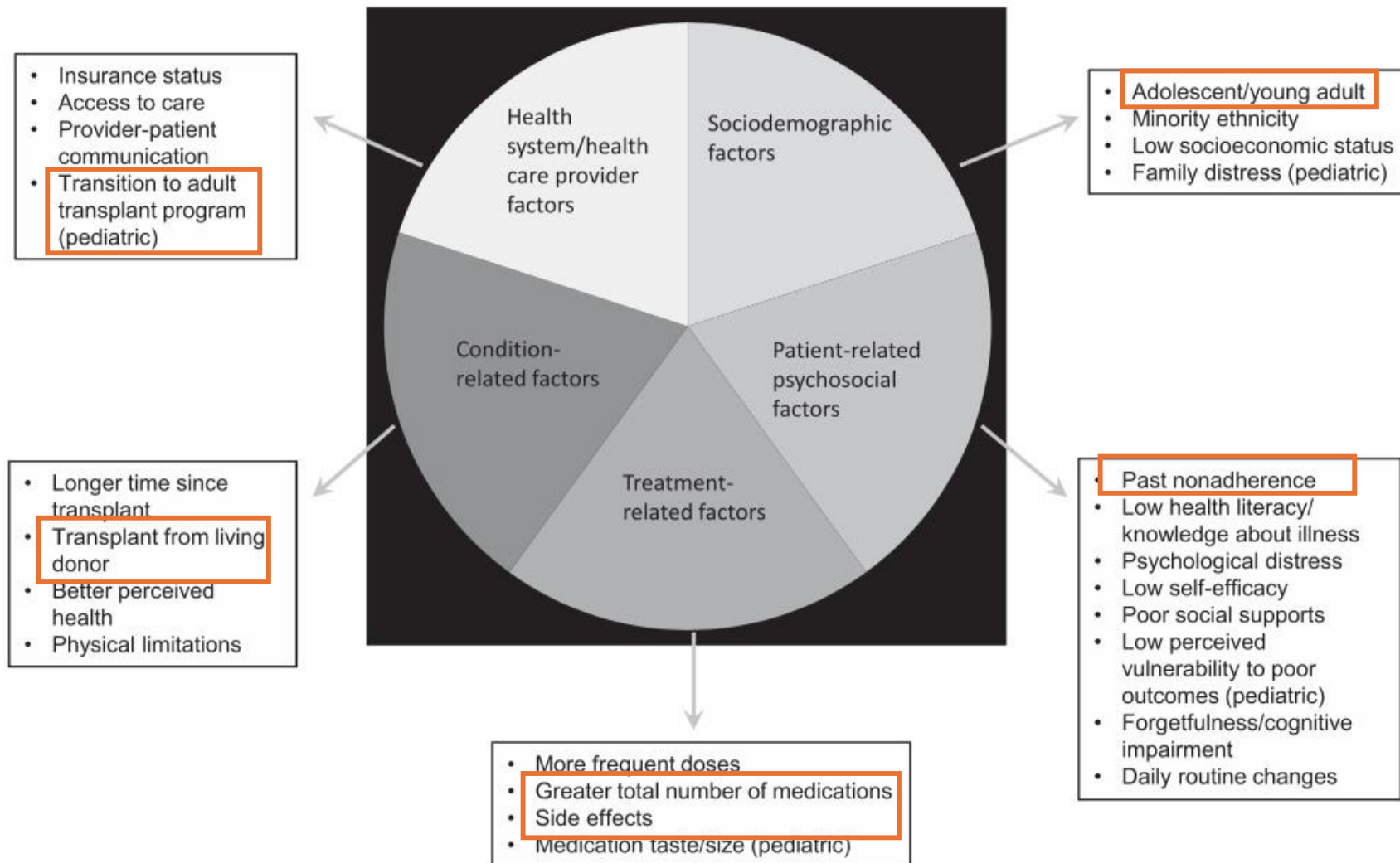
**Φάρμακα που
αλληλεπιδρούν με τους
αναστολείς της
καλσινευρίνης**

Drugs that decrease calcineurin inhibitor levels		Drugs that increase calcineurin inhibitor levels	
Antituberculosis drugs	Rifampin Rifabutin Isoniazid	Calcium channel blockers	Verapamil Diltiazem Amlodipine Nicardipine
Anticonvulsants	Barbiturates Phenytoin Carbamazepine	Antifungal agents	Ketoconazole Fluconazole Itraconazole
Antibiotics	Nafcillin IV Trimethoprim IV Sulfadimidine Imipenem Cephalosporins Terbinafine Ciprofloxacin	Antibiotics	Erythromycin Clarithromycin Josamycin Ponsinomycin Azithromycin (minimal)
Herbal preparations	Saint John's wort	Protease inhibitors	Saquinavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir
Other drugs	Ticlopidine Octreotide Nefazodone	Glucocorticoids Foods	Methylprednisolone Grapefruit Grapefruit juice

Διαβαθμίσεις της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή



Παράγοντες κινδύνου για μη συμμόρφωση





Διερεύνηση επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας:

- U/S νεφρικού μοσχεύματος: μόσχευμα με διάμετρο 13.7cm, χωρίς πυελοκαλυκτικές διατάσεις
- Triplex νεφρικού μοσχεύματος: μέγιστη συστολική ταχύτητα 130cm/sec και RI 0.7 χωρίς αιμοδυναμική στένωση
- PCR-BK: Αρνητική
- PRAs τάξης I και τάξης II < 5% , χωρίς ειδικά αντι-HLA αντισώματα έναντι του δότη (15/07/23)

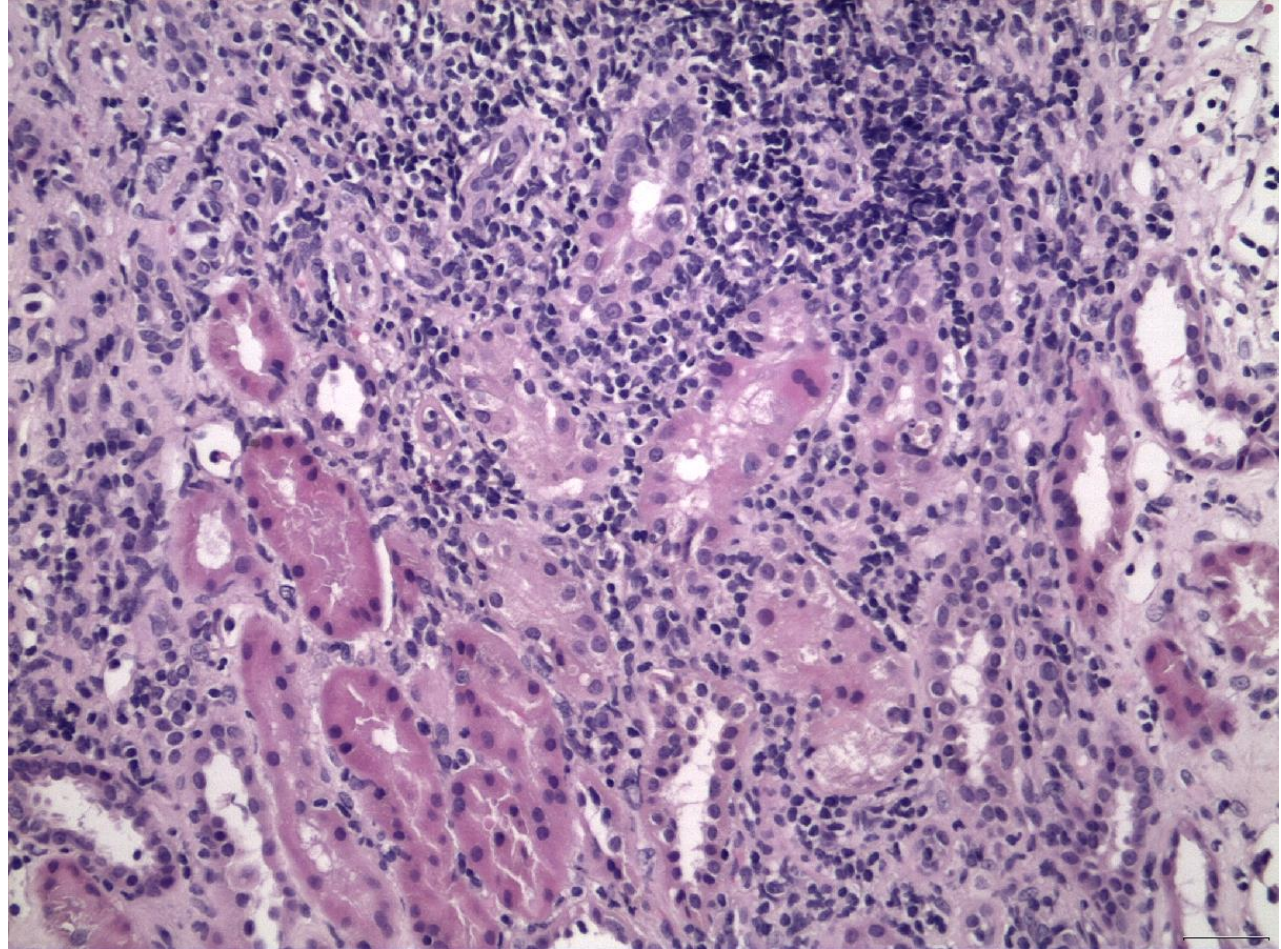
**Διενέργεια βιοψίας νεφρικού μοσχεύματος
9/2023 και επανεξέταση PRAs**



Βιοψία νεφρικού μοσχεύματος

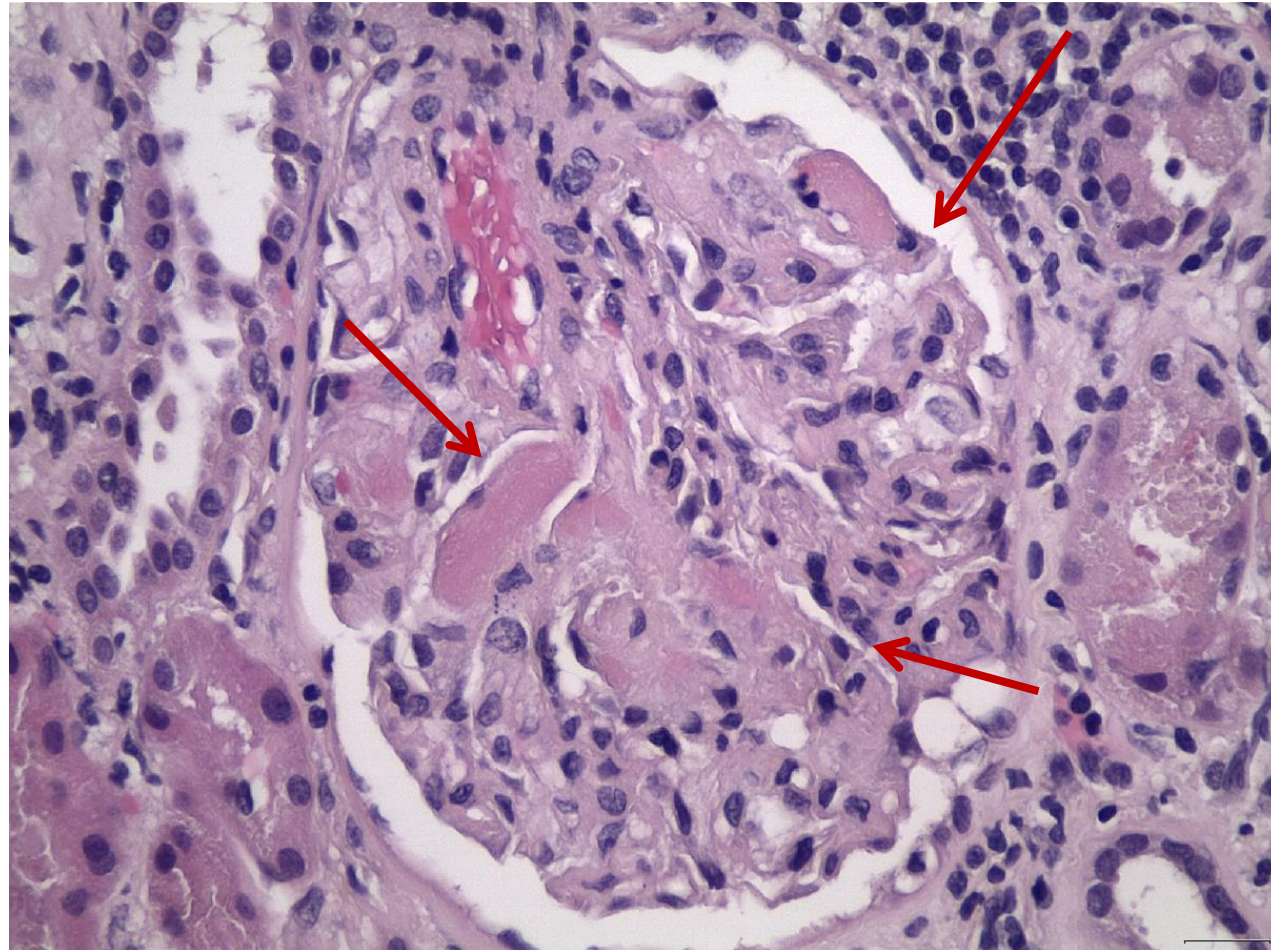
- **Σπειράματα:** 16 συνολικά, κανένα σκληρυσμένο, 1 σπείραμα με θρόμβους ινικής (εικόνα ΤΜΑ) και λίγα φλεγμονώδη κύτταρα
- **Σωληνάρια-Διάμεσο υπόστρωμα:** κατά τόπους πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις (30% της συνολικής έκτασης), κυρίως από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, σωληνίτιδα και IFTA: 25%
- **Αγγεία:** περισωληναριακή τριχοειδίτιδα από λεμφοκύτταρα και λίγα ουδετερόφιλα
- **Ανοσοφθορισμός:** αρνητικός
- **Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος:** C4d διάχυτα θετική έκφραση στα περισωληναριακά τριχοειδή (100% του συνλόγου τους) και στις σπειραματικές μεμβράνες

Εικόνες από οπτικό μικροσκόπιο



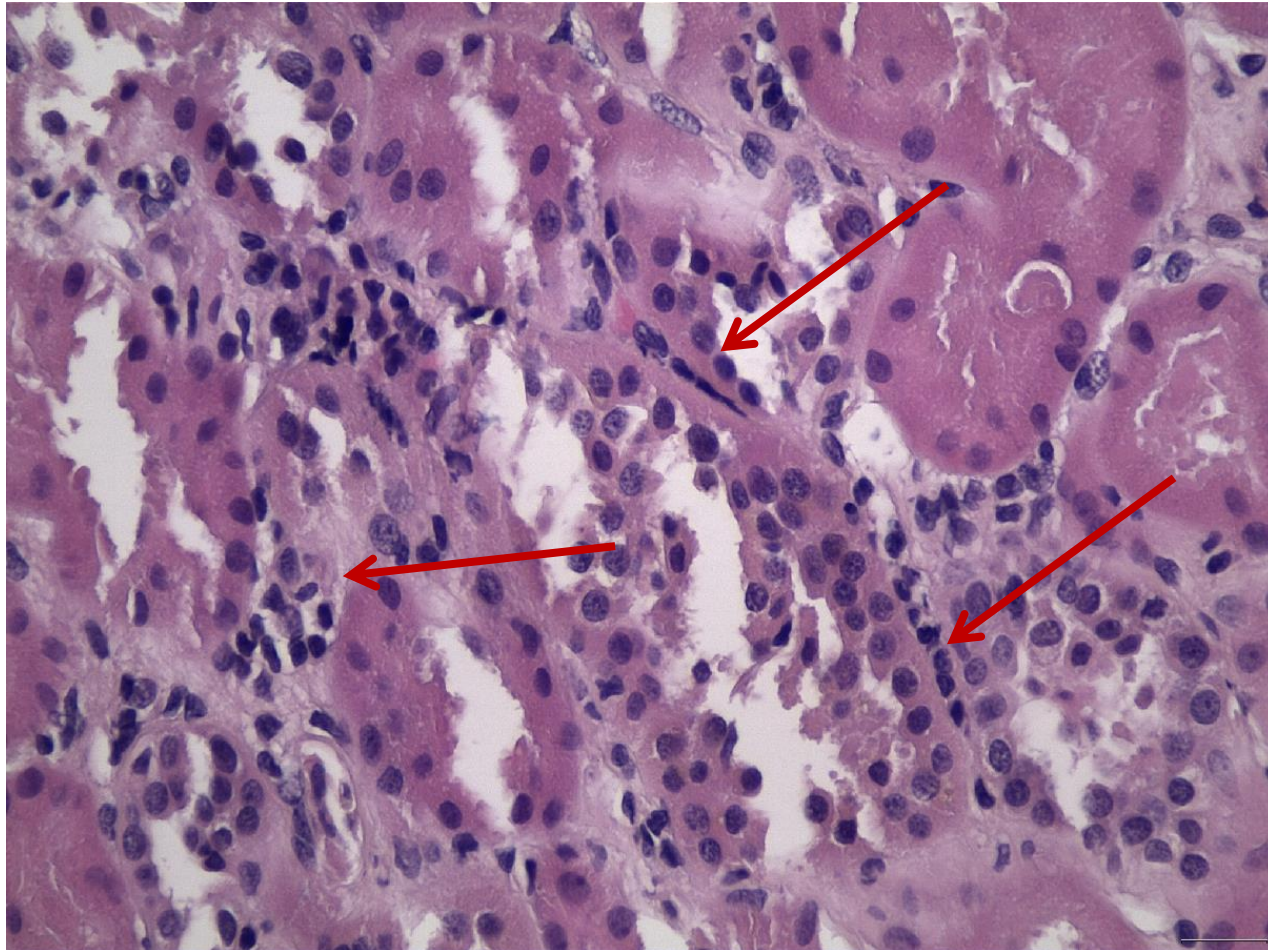
Πυκνή σωληναριοδιάμεση φλεγμονώδης διήθηση, από λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα

Εικόνες από οπτικό μικροσκόπιο



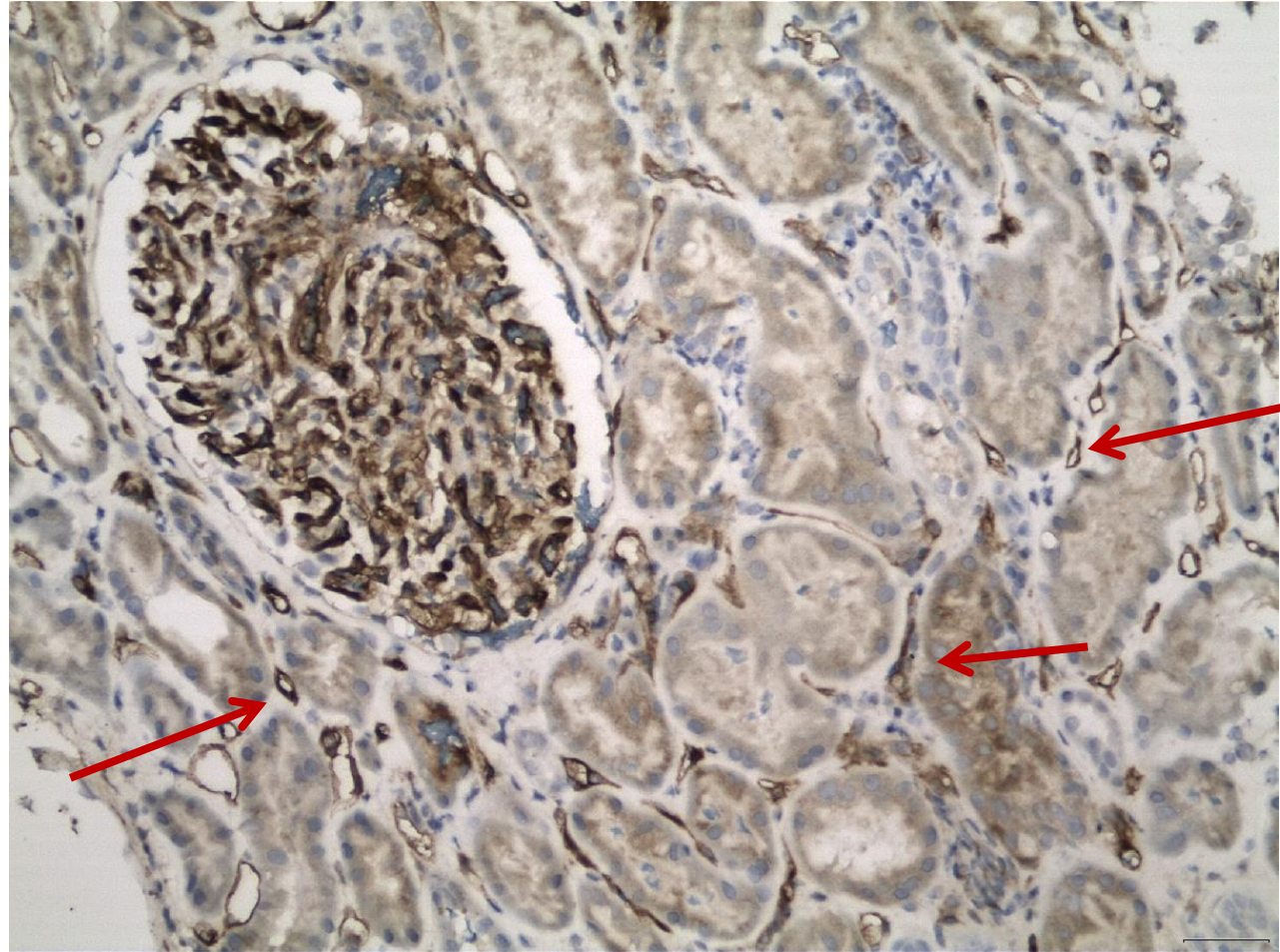
Θρόμβοι αιμοπεταλίων και ινικής στους σπειραματικούς αυλούς ενός σπειράματος

Εικόνες από οπτικό μικροσκόπιο



Περισωληναριακή τριχοειδίτιδα, πολλά φλεγμονώδη κύτταρα στους αυλούς των
περισωληναριακών τριχοειδών

Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος



C4d έντονα, διάχυτα θετικό (~100% των τριχοειδών), με γραμμοειδές και κυκλωτερές πρότυπο, κατά μήκος των περισωληναριακών τριχοειδών και της εσωτερικής επιφάνειας (ενδοαυλικής) των σπειραματικών μεμβρανών.

Ταξινόμηση ABMR και TCMR κατά Banff 2019

	Morphologic	Immunologic	Serologic
Acute ABMR	Microvascular inflammation (g > 0 and/or ptc > 0)	Linear C4d staining in PTCs	DSAs
	Intimal or transmural arteritis (v > 0)	At least moderate microvascular inflammation ([g + ptc] ≥ 2)	?
	Acute TMA in the absence of any other cause	Increased expression of gene transcripts in biopsy tissue indicative of endothelial injury	
	Acute tubular injury in the absence of any other apparent cause		

Acute TCMR

Grade IA: Interstitial inflammation involving >25% of non-sclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with moderate tubulitis (t2)

Grade IB: Interstitial inflammation involving >25% of non-sclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with severe tubulitis (t3)

Grade IIA: Mild to moderate intimal arteritis (v1), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis

Grade IIB: Severe intimal arteritis (v2), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis

Grade III: Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid necrosis involving medial smooth muscle with accompanying mononuclear cell intimal arteritis (v3), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis



PRA_s 9/2023

Ανιχνεύονται de novo αντι-HLA DP7 αντισώματα ειδικά στο δότη με MFI=5200

Τελική διάγνωση

Ευρήματα συμβατά με *οξεία μικτού τύπου απόρριψη*

Οξεία κυτταρική (*TCMR*) και οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων
(*ABMR*)

Συνιστώμενη θεραπεία για ABMR

Consensus treatment recommendations based on available evidence and expert opinion

Timing	DSA	Histology (Banff 2017)	Standard of care ^a	Consider adjunctive therapies
Early ^a Acute (<30 days posttransplant)	Preexisting DSA (or nonimmunologically naive)	Active AMR	Plasmapheresis (daily or alternative day × 6 based on DSA titer) (1C) ^b IVIg 100 mg/kg after each plasmapheresis treatment or IVIg 2 g/kg at end of plasmapheresis treatments (1C) Corticosteroids (EO)	Complement inhibitors (2B) Rituximab 375 mg/m ² (2B) Splenectomy (3C)
Late (>30 days posttransplant)	Preexisting DSA	Active AMR	Plasmapheresis (daily or alternative day × 4–6 based on DSA titer) (2C) ^b IVIg 100 mg/kg after each plasmapheresis treatment or IVIg 2 g/kg at end of plasmapheresis treatments (2C) Corticosteroids (EO)	Rituximab 375 mg/m ² (2B)
		Chronic AMR	Optimize baseline immunosuppression (eg, add steroids if on a steroid-free regimen) (1C)	IVIg (3C)
	De novo DSA	Active AMR	Optimize baseline immunosuppression (eg, add steroids if on a steroid-free regimen) (1C)	Plasmapheresis and IVIg (3C) Rituximab (3C)
		Chronic AMR	Evaluate and manage nonadherence	IVIg (3C)

^aFor all cases, treatment of concomitant T-cell-mediated rejection (≥borderline) and optimizing immunosuppression is recommended. Optimizing immunosuppression includes the use of tacrolimus with goal trough of >5 and use of maintenance steroid equivalent to prednisone 5 mg daily.

^bFresh-frozen plasma to be used for replacement fluid for plasmapheresis if a biopsy was performed within 24–48 h. The codes for grades of evidence have been taken from KDIGO.^{54,56}
AMR, antibody-mediated rejection; DSA, donor-specific antibody; EO, expert opinion; IVIg, intravenous immune globulins; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Συνιστώμενη θεραπεία για TCMR

We recommend corticosteroids for the initial treatment of acute cellular rejection. (1D)

- We suggest adding or restoring maintenance prednisone in patients not on steroids who have a rejection episode. (2D)
- We suggest using lymphocyte-depleting antibodies or OKT3 for acute cellular rejections that do not respond to corticosteroids, and for recurrent acute cellular rejections. (2C)



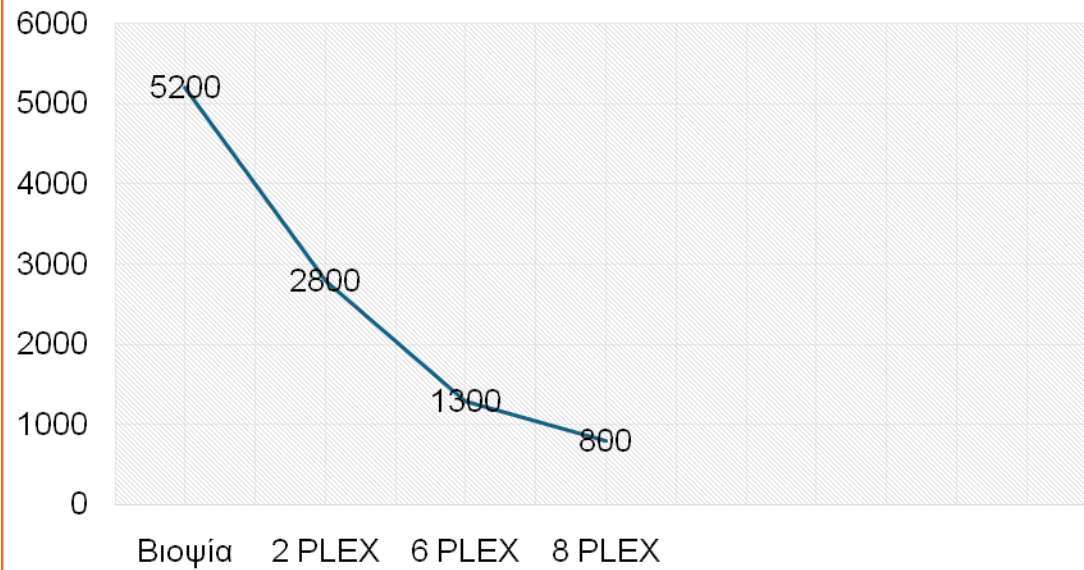
Θεραπεία

- Solumedrol IV 500mg x 3 μέρες
- Ενδοφλέβια ανοσοσφαρίνη IVIG (1.2g/kg, συνολική δόση 100gr)
- Rituximab (375mg/m²)
- 8 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης
- Εντατικοποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής με στόχο την αύξηση των επιπέδων FK 506
- Προφύλαξη με sulfamethoxazole-trimethoprim και valganciclovir

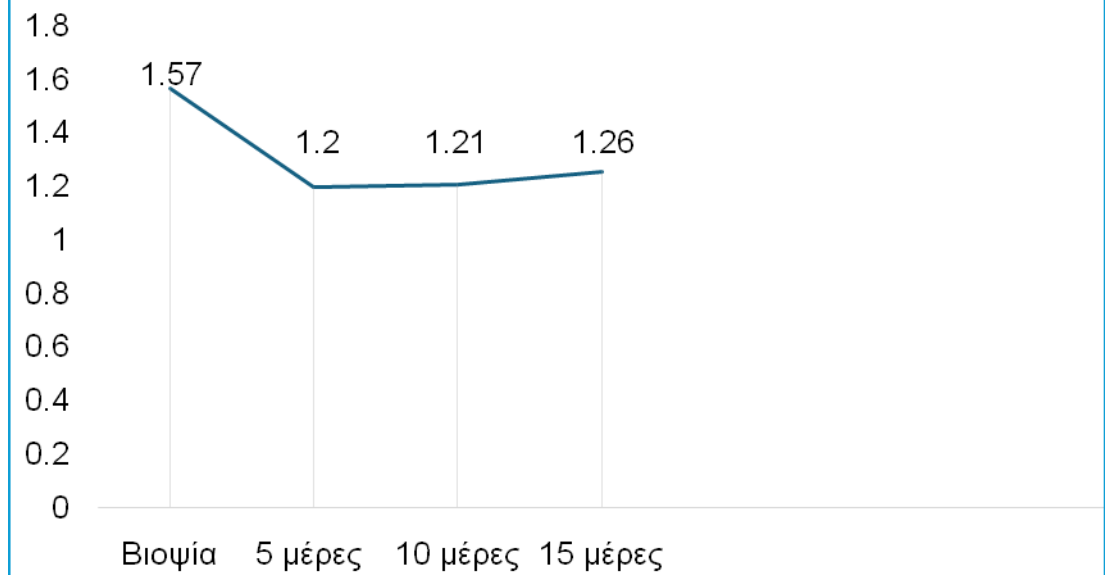


Πορεία νόσου

Επίπεδα MFI



Επίπεδα κρεατινίνης (mg/dl)





**KEEP
CALM
AND
CARRY
ON**

Ερωτήσεις 1

Ποιο από τα παρακάτω οδηγεί σε μείωση των επιπέδων Tacrolimus (FK 506);

- α) Διαρροϊκό σύνδρομο
- β) Κακή συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία
- γ) Λήψη χυμού grapefruit
- δ) Λήψη φλουκοναζόλης
- ε) Όλα τα παραπάνω

Ερωτήσεις 1

Ποιο από τα παρακάτω οδηγεί σε μείωση των επιπέδων Tacrolimus (FK 506);

α) Διαρροϊκό σύνδρομο

β) Κακή συμμόρφωση ασθενούς στη θεραπεία

γ) Λήψη χυμού grapefruit

δ) Λήψη φλουκοναζόλης

ε) Όλα τα παραπάνω

Ερωτήσεις 2

Ποιο από τα παρακάτω μπορεί να ευθύνεται για την άνοδο της κρεατινίνης τους πρώτους 3 μήνες της μετα-μεταμοσχευτικής περιόδου;

- α) Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου
- β) Οξεία απόρριψη (κυτταρική ή μέσω αντισωμάτων)
- γ) ΒΚ νεφροπάθεια
- δ) Χειρουργικές επιπλοκές
- ε) Όλα τα παραπάνω

Ερωτήσεις 2

Ποιο από τα παρακάτω μπορεί να ευθύνεται για την άνοδο της κρεατινίνης τους πρώτους 3 μήνες της μετα-μεταμοσχευτικής περιόδου;

- α) Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου
- β) Οξεία απόρριψη (κυτταρική ή μέσω αντισωμάτων)
- γ) ΒΚ νεφροπάθεια
- δ) Χειρουργικές επιπλοκές
- ε) **Όλα τα παραπάνω**

Ερωτήσεις 3

Ποιο από τα παρακάτω αποτελεί αίτιο εμφάνισης de novo DSAs;

- α) Χαμηλά επίπεδα Tacrolimus (FK)
- β) Διακοπή γλυκοκορτικοειδών
- γ) Αλλαγή ανοσοκατασταλτικής αγωγής από tacrolimus σε everolimus
- δ) Όλα τα παραπάνω

Ερωτήσεις 3

Ποιο από τα παρακάτω αποτελεί αίτιο εμφάνισης de novo DSAs;

α) Χαμηλά επίπεδα Tacrolimus (FK)

β) Διακοπή γλυκοκορτικοειδών

γ) Αλλαγή ανοσοκατασταλτικής αγωγής από tacrolimus σε everolimus

δ) Όλα τα παραπάνω

Ερωτήσεις 4

Ποιο από τα παρακάτω δεν αποτελεί ενδεδειγμένη θεραπεία της απόρριψης μέσω αντισωμάτων (ABMR);

- α) Πλασμαφαίρεση
- β) Rituximab
- γ) Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIG)
- δ) Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)
- ε) Κανένα από τα παραπάνω

Ερωτήσεις 4

4. Ποιο από τα παρακάτω δεν αποτελεί ενδεδειγμένη θεραπεία της απόρριψης μέσω αντισωμάτων (ABMR);

α) Πλασμαφαίρεση

β) Rituximab

γ) Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIG)

δ) Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)

ε) Κανένα από τα παραπάνω

Ζ
Ζ
Ζ

-Κοιμάσαι;

-Όχι, έβαλα να
δω ένα όνειρο



Καλή σας νύχτα!!

Όλα Στην Πλάκα

