

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

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

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

Ιδιοπαθής Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια (IMN)

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

Normal Capillary



Membranous Glomerulopathy



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

IMN και Μεταμόσχευση νεφρού

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

Σκοπός

Να μελετηθούν αναδρομικά:

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

Κριτήρια ένταξης

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

Κριτήρια αποκλεισμού

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

Μέθοδοι

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

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

Μέθοδοι

- **Fosinopril**, μέγιστη ημερήσια δόση 40 mg.
- **Ponticelli protocol** (cyclophosphamide), διακοπή του mycophenolate mofetil στη φάση της κυκλοφωσφαμίδης, παρακολούθηση επιπέδων CsA.
- **Rituximab**: 375 mg/m² BSA iv x 4 εβδομάδες

Ορισμοί

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

Όλες οι βιοψίες έγιναν επί κλινικής ενδείξεως

Αποτελέσματα

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

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

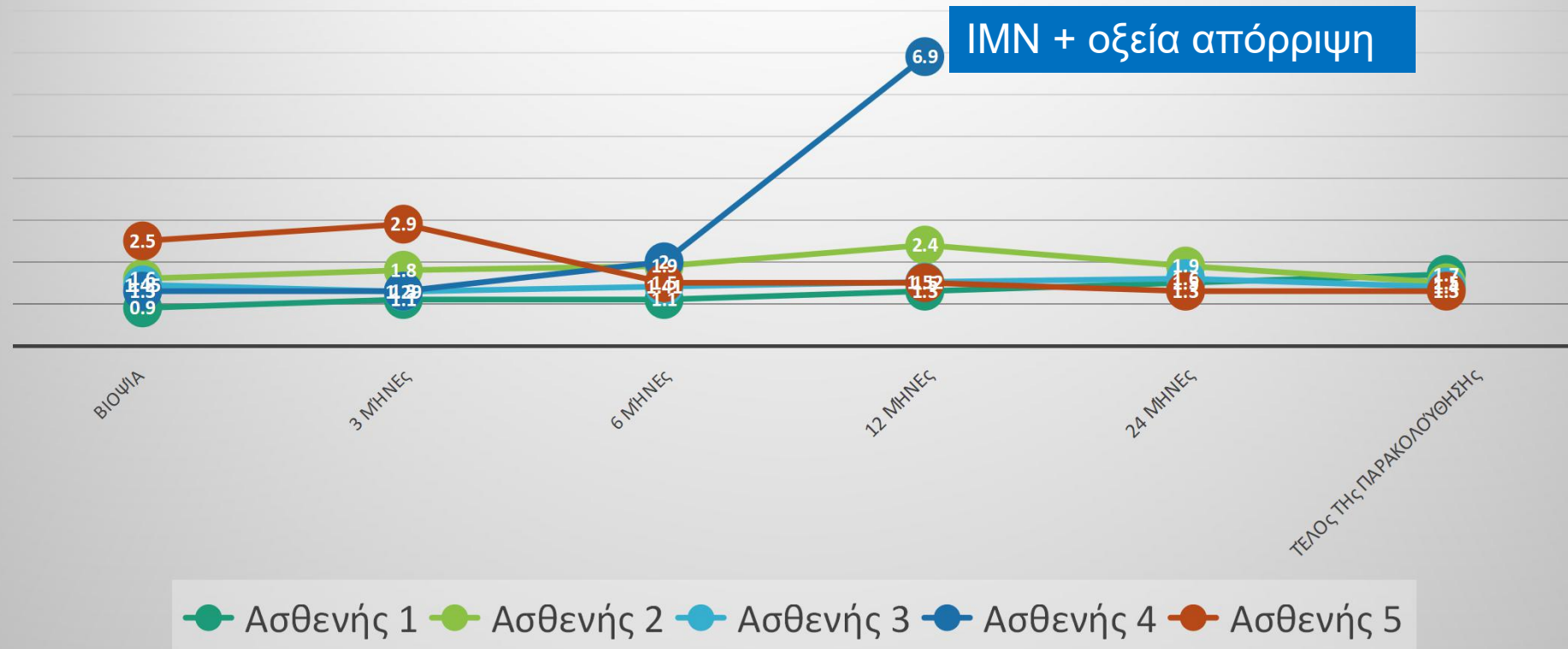
Υποτροπή IMN	Μέση τιμή (\pmsd)
Χρόνος παρακολούθησης (μήνες)	64.3(\pm 38.7)
Ασθενείς με υποτροπή IMN	7(41.2%)
Χρόνος μέχρι την υποτροπή (μήνες)	45.6(\pm 42.7)
Πρωτεϊνουρία 24ώρου στην υποτροπή (g)	4.12(\pm 2.88)
Μέγιστη πρωτεϊνουρία 24ωρου (peak) (g)	9.7(\pm 6.6)
Έκβαση MN	
Ασθενείς με λειτουργόν μόσχευμα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

	MN	Υποτροπή IMN	1 ^{ης} γραμμής θεραπεία	2 ^{ης} γραμμής θεραπεία	3 ^{ης} γραμμής θεραπεία
Ασθενής 1	1990	1993	Fosinopril	ΧΝΝΤΣ	-
Ασθενής 2	2003	2012	Fosinopril	ΥΦΕΣΗ	-
Ασθενής 3	2004	2006	ΥΦΕΣΗ	-	
Ασθενής 4	2006	2016	Fosinopril	ΥΦΕΣΗ	-
Ασθενής 5	2007	2007	Fosinopril	ΥΦΕΣΗ	-
Ασθενής 6	2010	2011	Fosinopril	Ponticelli	ΧΝΝΤΣ
Ασθενής 7	2004	2017	Fosinopril	ΥΦΕΣΗ	

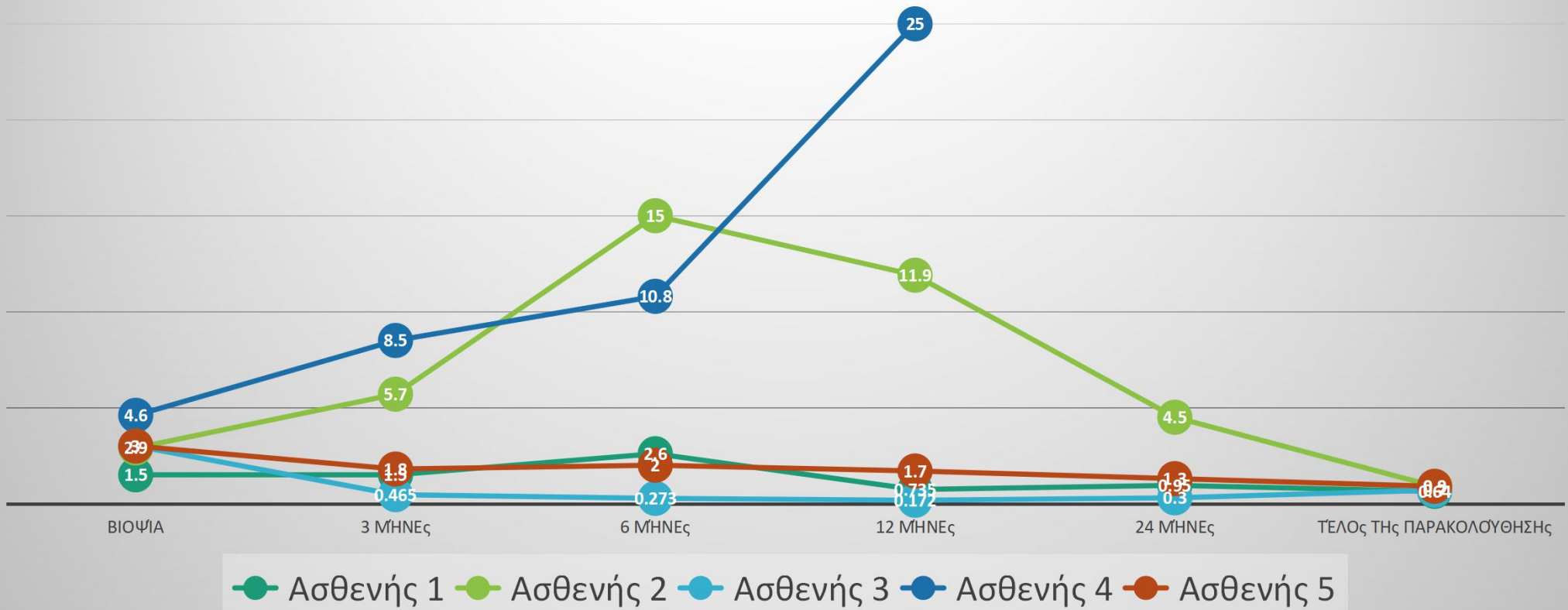
Ασθενείς με υποτροπή IMN που έλαβαν Rituximab

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

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



Μεταβολή της πρωτεϊνουρίας 24ωρου μετά τη θεραπεία με Rituximab



Συμπεράσματα

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

Ευχαριστώ