

Οξεία δυσλειτουργία νεφρικού μοσχεύματος

Μπέη Ελευθερία

Ειδικευόμενη Νεφρολογικού Τμήματος ΓΝΑ 'Ο Ευαγγελισμός'

Trend in 1-, 5-, & 10-year deceased donor kidney transplant outcomes, 1996-2012

Probability of all-cause graft failure

Year	One year post-transplant			Five years post-transplant			Ten years post-transplant		
	Prob. of all-cause graft failure	Prob. of return to dialysis or repeat transplant	Prob. of death	Prob. of all-cause graft failure	Prob. of return to dialysis or repeat transplant	Prob. of death	Prob. of all-cause graft failure	Prob. of return to dialysis or repeat transplant	Prob. of death
1996	14.3%	10.2%	5.8%	36.2%	25.7%	19.4%	59.1%	42.9%	39.3%
1997	12.9%	8.5%	6.2%	34.7%	23.7%	19.2%	58.1%	40.8%	39.6%
1998	12.8%	9.2%	5.5%	33.8%	24.0%	18.1%	56.8%	40.4%	38.1%
1999	13.7%	9.2%	5.9%	34.0%	23.1%	18.9%	56.8%	39.4%	38.4%
2000	13.2%	8.6%	6.4%	34.6%	23.1%	19.7%	57.3%	39.1%	39.3%
2001	12.2%	8.0%	5.7%	33.3%	21.4%	19.9%	55.8%	37.0%	38.7%
2002	12.3%	8.3%	5.8%	33.0%	22.2%	18.9%	54.1%	36.2%	37.4%
2003	12.1%	7.6%	5.7%	32.1%	20.6%	18.6%	54.9%	36.1%	37.9%
2004	11.5%	7.3%	5.5%	31.7%	20.8%	18.4%			
2005	11.4%	7.1%	6.0%	30.2%	19.3%	18.0%			
2006	10.8%	7.0%	5.2%	29.6%	18.9%	17.3%			
2007	9.7%	6.2%	4.7%	28.5%	17.9%	16.9%			
2008	9.5%	6.2%	4.4%	26.9%	16.2%	16.3%			
2009	9.5%	5.7%	5.0%						
2010	9.0%	5.6%	4.5%						
2011	7.6%	4.6%	3.9%						
2012	7.6%	4.6%	3.8%						

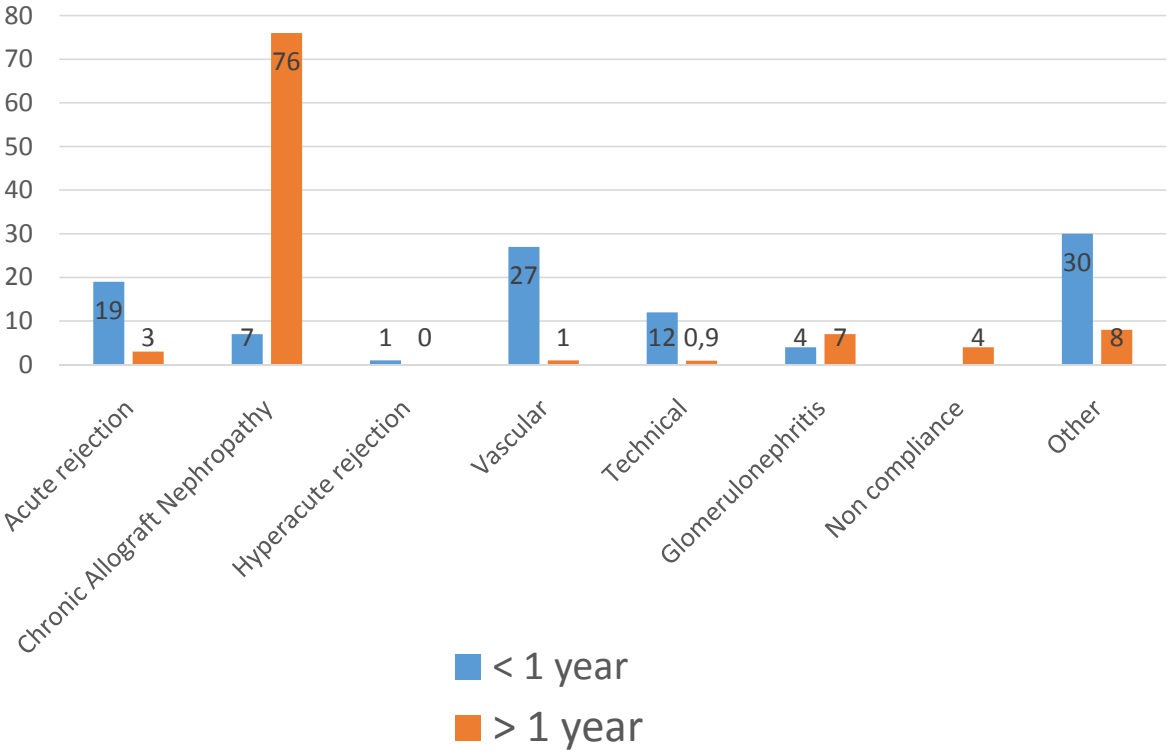
Αίτια απώλειας νεφρικού μοσχεύματος

Graft Losses 2008 - 2012						
Cause of Loss	Australia			New Zealand		
	Graft Function			Graft Function		
	<1 year	>= 1 year	Any Time	<1 year	>= 1 year	Any Time
Death with functioning Graft						
Cardiac	19 (27%)	178 (22%)	197 (22%)	5 (50%)	44 (29%)	49 (30%)
Vascular	7 (10%)	69 (8%)	76 (9%)	1 (10%)	8 (5%)	9 (6%)
Infection	29 (41%)	133 (16%)	162 (18%)	-	23 (15%)	23 (14%)
Social	2 (3%)	66 (8%)	68 (8%)	1 (10%)	8 (5%)	9 (6%)
Malignancy	5 (7%)	276 (34%)	281 (32%)	2 (20%)	53 (35%)	55 (34%)
Miscellaneous	8 (11%)	93 (11%)	101 (11%)	1 (10%)	15 (10%)	16 (10%)
Total	70 (100%)	815 (100%)	885 (100%)	10 (100%)	151 (100%)	161 (100%)
Graft Failure						
Rejection - Acute	30 (21%)	25 (2%)	55 (5%)	-	6 (4%)	6 (4%)
Rejection - Chronic Allograft (CAN)	10 (7%)	795 (79%)	805 (70%)	1 (7%)	105 (71%)	106 (65%)
Rejection - Hyperacute	3 (2%)	-	3 (<1%)	-	-	-
Vascular	44 (31%)	14 (1%)	58 (5%)	5 (33%)	4 (3%)	9 (6%)
Technical Problems	12 (9%)	5 (<1%)	17 (1%)	-	-	-
Glomerulonephritis	8 (6%)	63 (6%)	71 (6%)	-	-	-
Non Compliance	1 (1%)	38 (4%)	39 (3%)	1 (7%)	9 (6%)	10 (6%)
Other	33 (23%)	67 (7%)	100 (9%)	5 (33%)	9 (6%)	14 (9%)
Total	141 (100%)	1007 (100%)	1148 (100%)	15 (100%)	148 (100%)	163 (100%)

Αιτία απώλειας νεφρικού μοσχεύματος

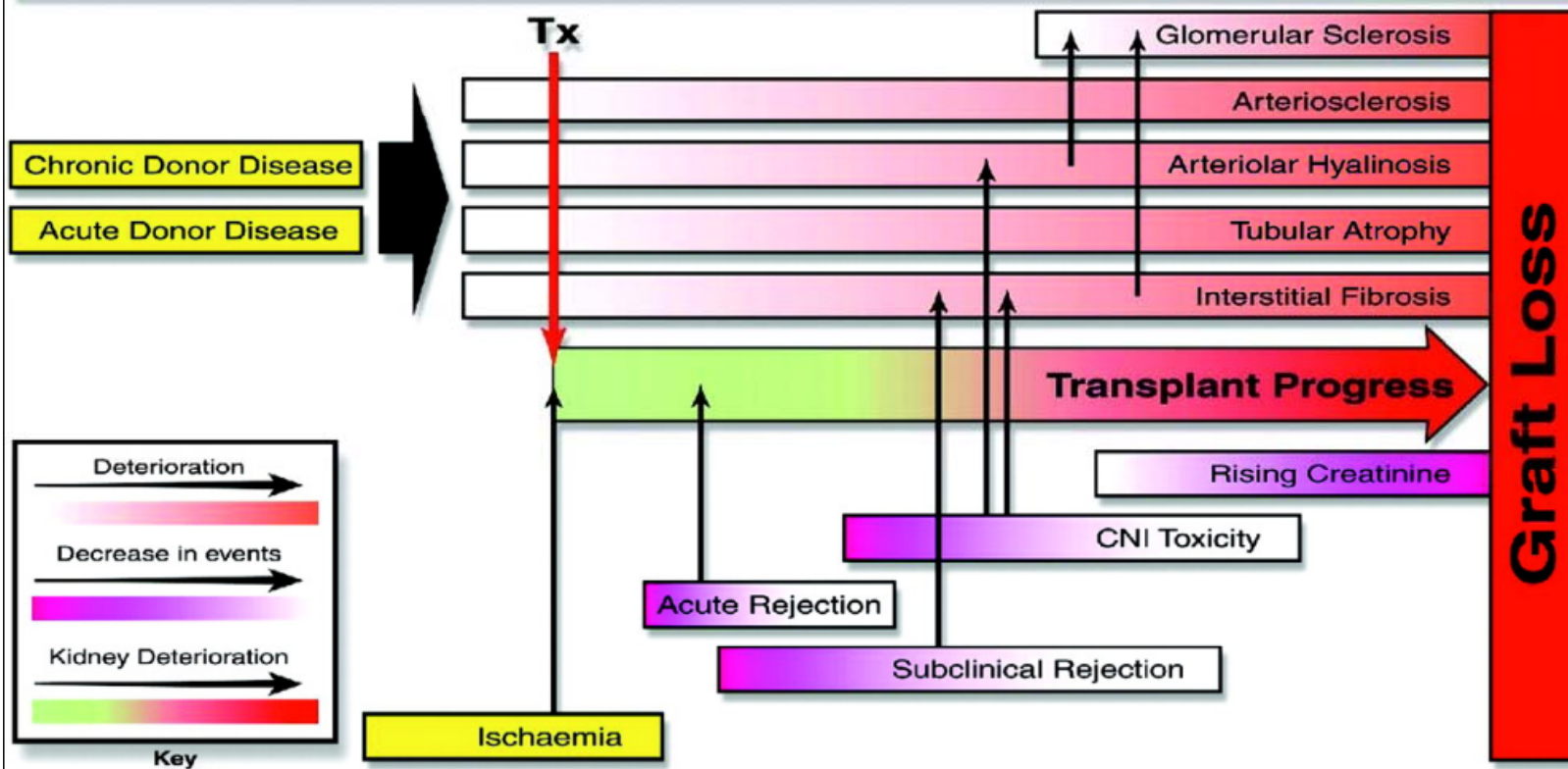
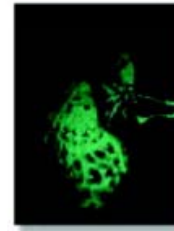
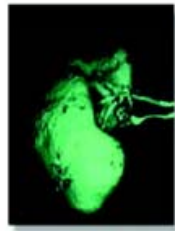
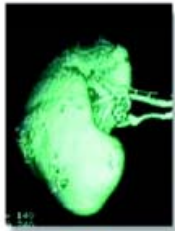
ANZDATA Registry 2015 Rep

Graft Loss



Country	Outcome	Cause	First year	Beyond first	Total
Australia	Death with function	Cardiovascular	28 (37%)	220 (24%)	248 (25%)
		Withdrawal	2 (3%)	68 (7%)	70 (7%)
		Cancer	3 (4%)	294 (32%)	297 (30%)
		Infection	27 (36%)	138 (15%)	165 (17%)
		Other	16 (21%)	191 (21%)	207 (21%)
		Total	76 (100%)	911 (100%)	987 (100%)
	Graft Failure	Acute rejection	22 (19%)	31 (3%)	53 (5%)
		Chronic allograft nephropathy	8 (7%)	784 (76%)	792 (69%)
		Hyperacute rejection	1 (1%)	-	1 (<1%)
		Vascular	31 (27%)	12 (1%)	43 (4%)
		Technical	14 (12%)	3 (<1%)	17 (1%)
		Glomerulonephritis	5 (4%)	72 (7%)	77 (7%)
New Zealand	Death with function	Non-compliance	-	39 (4%)	39 (3%)
		Other	35 (30%)	86 (8%)	121 (11%)
		Total	116 (100%)	1027 (100%)	1143 (100%)
	Graft Failure	Cardiovascular	6 (60%)	49 (30%)	55 (31%)
		Withdrawal	-	8 (5%)	8 (5%)
		Cancer	1 (10%)	50 (30%)	51 (29%)
		Infection	-	25 (15%)	25 (14%)
		Other	3 (30%)	33 (20%)	36 (21%)
		Total	10 (100%)	165 (100%)	175 (100%)
	Graft Failure	Acute rejection	2 (13%)	7 (4%)	9 (5%)
		Chronic allograft nephropathy	-	107 (67%)	107 (61%)
		Vascular	4 (27%)	5 (3%)	9 (5%)
		Technical	1 (7%)	-	1 (1%)
		Glomerulonephritis	2 (13%)	14 (9%)	16 (9%)
		Non-compliance	1 (7%)	17 (11%)	18 (10%)
	Death with function	Other	5 (33%)	10 (6%)	15 (9%)
		Total	15 (100%)	160 (100%)	175 (100%)
	Graft Failure	Cardiovascular	6 (60%)	49 (30%)	55 (31%)
		Withdrawal	-	8 (5%)	8 (5%)
		Cancer	1 (10%)	50 (30%)	51 (29%)
		Infection	-	25 (15%)	25 (14%)
		Other	3 (30%)	33 (20%)	36 (21%)
		Total	10 (100%)	165 (100%)	175 (100%)
	Graft Failure	Acute rejection	2 (13%)	7 (4%)	9 (5%)
		Chronic allograft nephropathy	-	107 (67%)	107 (61%)
		Vascular	4 (27%)	5 (3%)	9 (5%)
		Technical	1 (7%)	-	1 (1%)
		Glomerulonephritis	2 (13%)	14 (9%)	16 (9%)
		Non-compliance	1 (7%)	17 (11%)	18 (10%)
		Other	5 (33%)	10 (6%)	15 (9%)
		Total	15 (100%)	160 (100%)	175 (100%)

The Timeline for Destruction of a Kidney



Συμπτώματα δυσλειτουργίας νεφρικού μοσχεύματος

Αύξηση Cr ορού →
↓ GFR

Αποτυχία μείωσης Cr
ορού

Αιφνίδια μείωση όγκου
ούρων

Πρωτεϊνουρία

Άλγος στην περιοχή του
μοσχεύματος

Δυσλειτουργία νεφρικού μοσχεύματος

- Οξεία
- Χρόνια

Αίτια

- Ανοσολογικά
- Μη ανοσολογικά

Παθολογικά Χειρουργικά

- Προνεφρικά
- Νεφρικά
- Μετανεφρικά

Αίτια δυσλειτουργίας νεφρικού μοσχεύματος

1^η ΕΒΔΟΜΑΔΑ

Οξεία σωληναριακή νέκρωση

Υπεροξεία απόρριψη

DGF

Απόφραξη

Ουρίνωμα

Θρόμβωση

<12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Οξεία απόρριψη

Τοξικότητα CNI'S

Λοίμωξη

Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου

Υπογκαιμία

Διάμεση νεφρίτιδα

Απόφραξη

>12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Οξεία απόρριψη

Υπογκαιμία

Τοξικότητα CNI'S

Λοίμωξη

Χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος

Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου

PTLD

Απόφραξη

Στένωση νεφρικής αρτηρίας

Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος – DGF

Η πιο συχνή επιπλοκή

2-50 % μεταμοσχεύσεων

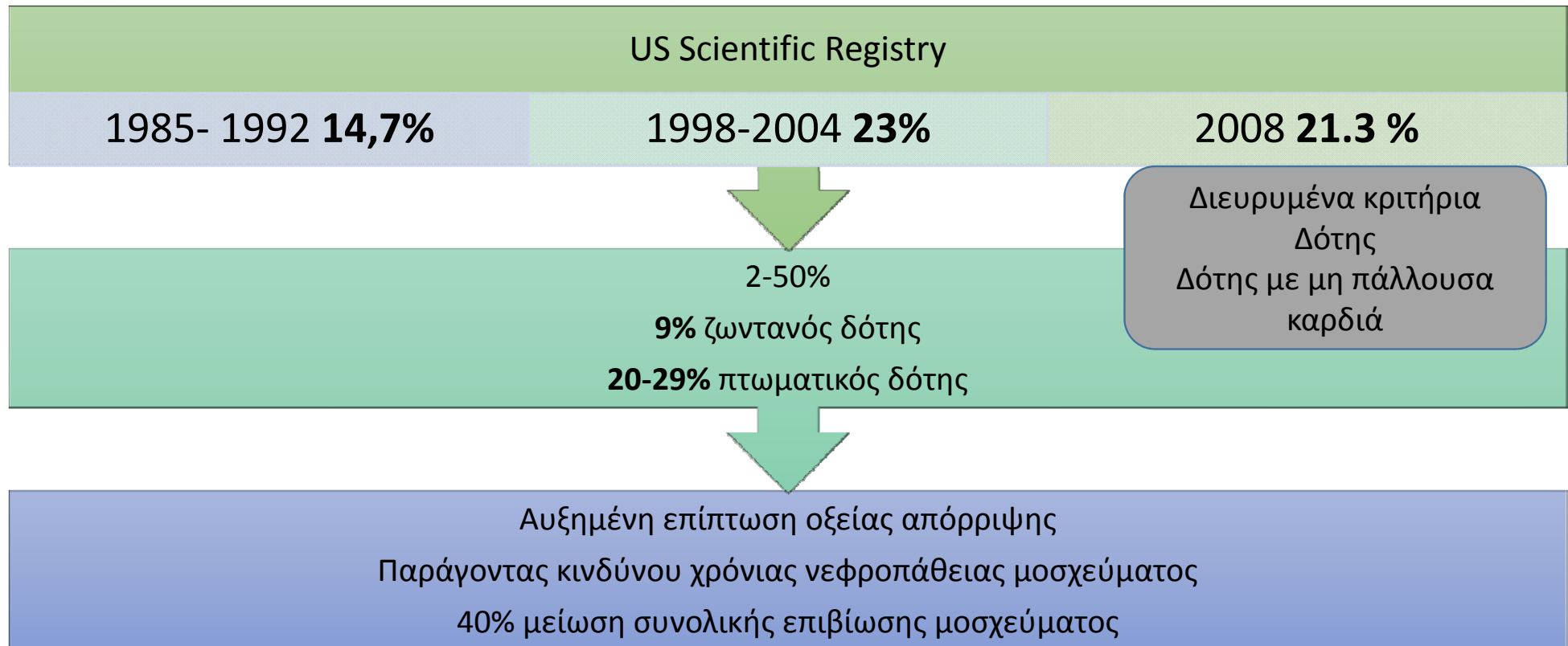
Ανάγκη για αιμοκάθαρση την 1^η εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση

- Αποτυχία πτώση Cr κατά 10 % την 3^η MTX ημέρα μετά την Tx
- Cr > 2.5 την 7^η MTX ημέρα
- Χρόνος επίτευξης CrCl > 10 ml/min

Αργή Λειτουργία μοσχεύματος – SGF

- < 70 % μείωση Cr την 1^η MTX εβδομάδα

Επίπτωση Καθυστερημένης Λειτουργίας μοσχεύματος – DGF



Παράγοντες κινδύνου για DGF

Δότης

- Ηλικία
- Ζωντανός vs Πτωματικός
- EDC
- DCD
- Αιτία θανάτου (ΑΕΕ)
- Υπόταση
- Ινóτροπη υποστήριξη
- Ιστορικό υπέρτασης
- Αυξημένη τελική τιμή sCr

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη λήψη /διατήρηση μοσχεύματος

- Υποθερμική συντήρηση vs συνεχής έγχυση δ/μτος
- Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας
- Χρόνος θερμής ισχαιμίας

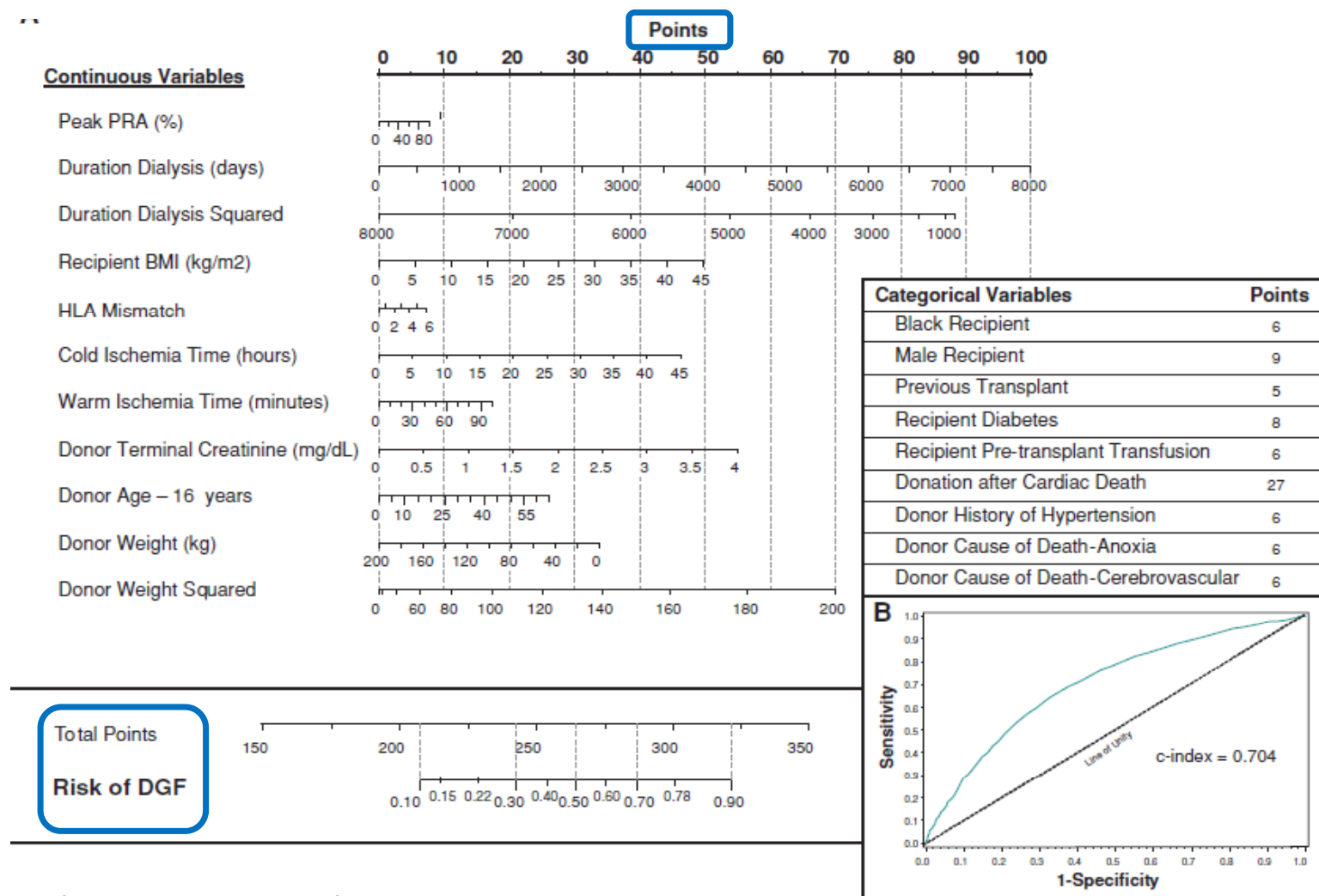
Λήπτης

- Ηλικία
- Φυλή
- BMI>30
- Προηγούμενη μεταμόσχευση
- Ιστορικό μεταγγίσεων
- Τυπος εξωνεφρικής κάθαρσης
- Διάρκεια κάθαρσης
- Θρομβοφιλία

Ανοσολογικές παράμετροι

- Τίτλος PRA
- HLA match/mismatch
- Θετικό crossmatch

Νομόγραμμα Πρόβλεψης Κινδύνου DGF



Irish WD, Am J Transplant 2010

Αίτια καθυστερημένης λειτουργίας μοσχεύματος - DGF

Προνεφρικά

- Θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας/φλέβας
- Υπόταση – υπογκαιμία

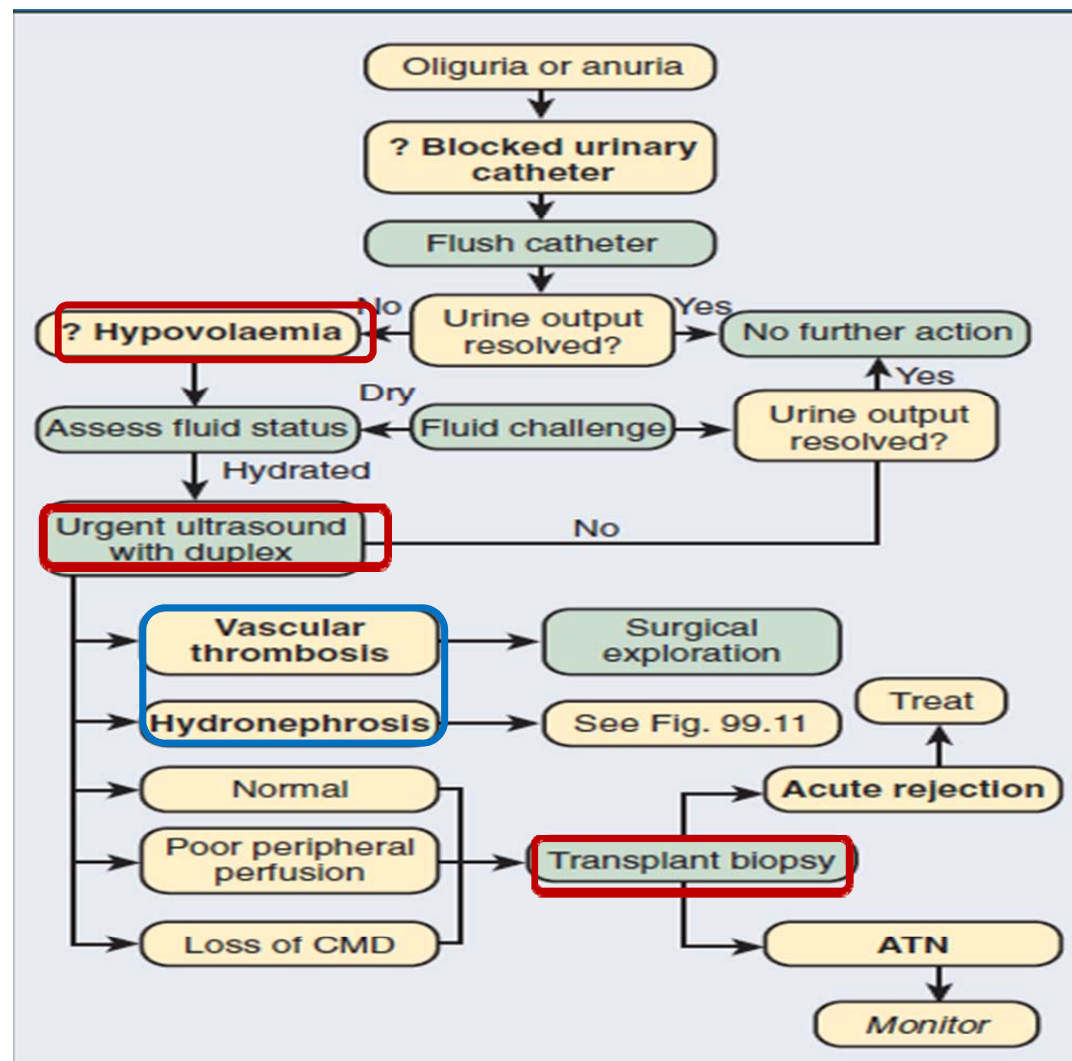
Μετανεφρικά

- Απόφραξη
- Διαφυγή ούρων

Νεφρικά

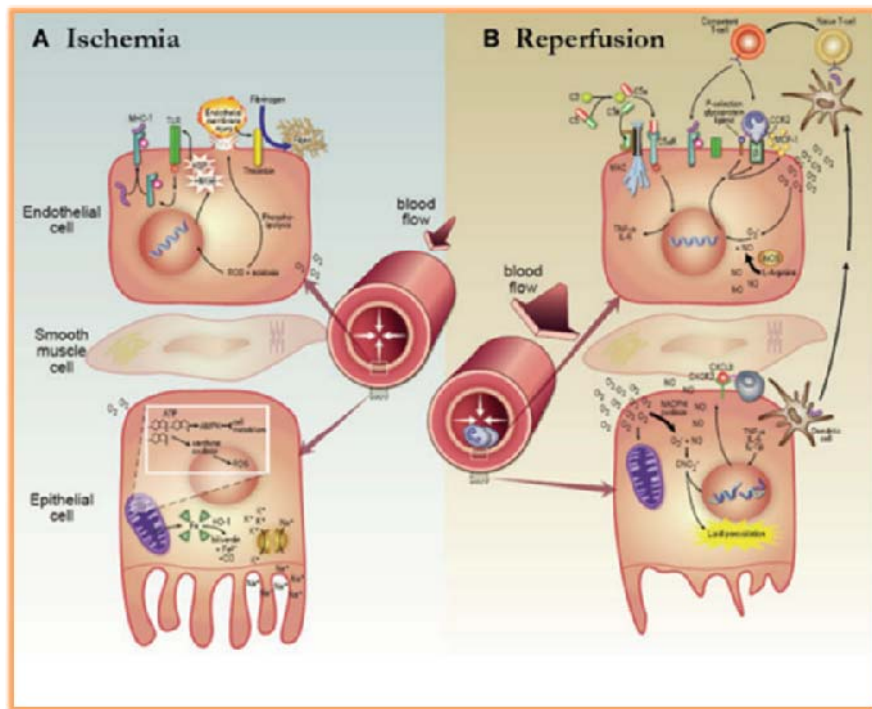
- Βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης – ισχαιμική ATN
- Υπεροξεία απόρριψη
- Οξεία απόρριψη
- Οξεία τοξικότητα CNI's
- Υποτροπή πρωτοπαθή νόσου

Αλγόριθμος
 διαγνωστικής
 προσέγγισης
 ολιγοανουρίας άμεσα
 μετεγχειρητικά



Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος – DGF

ΒΛΑΒΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ - ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

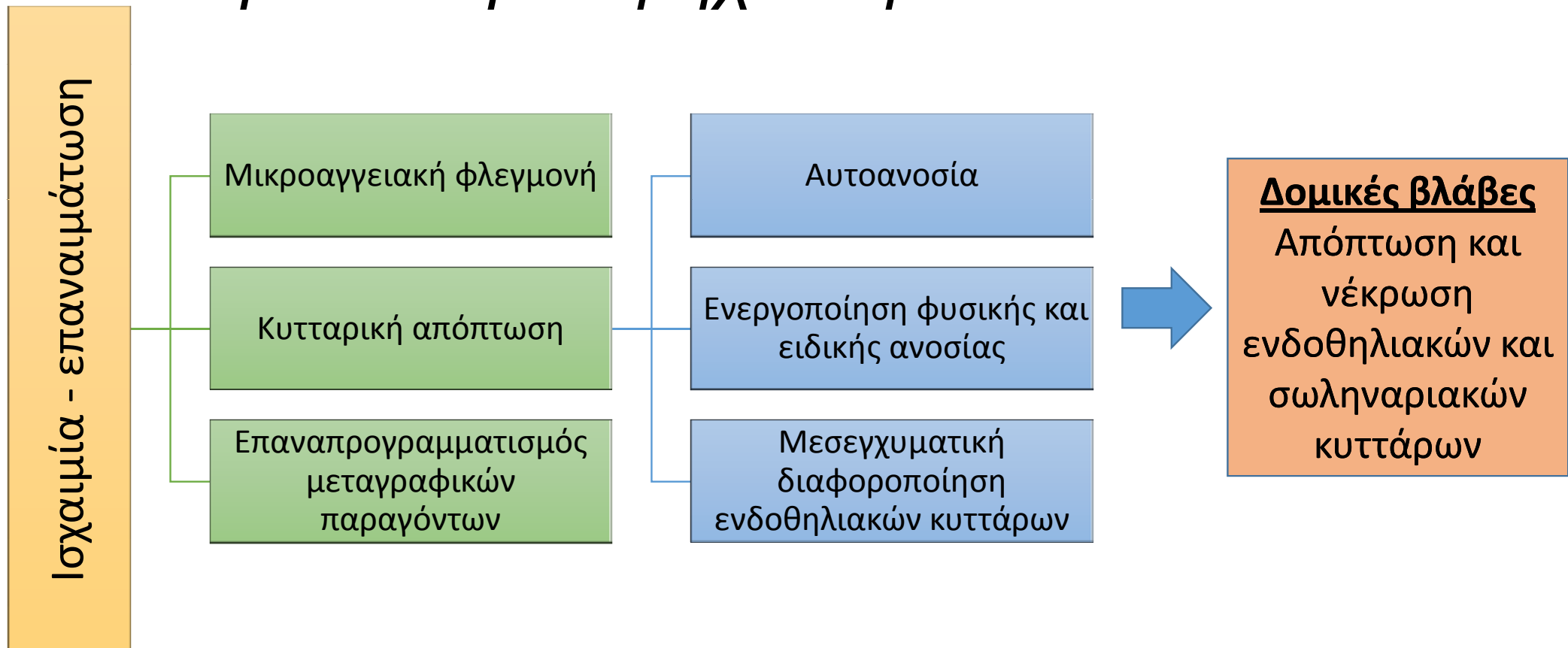


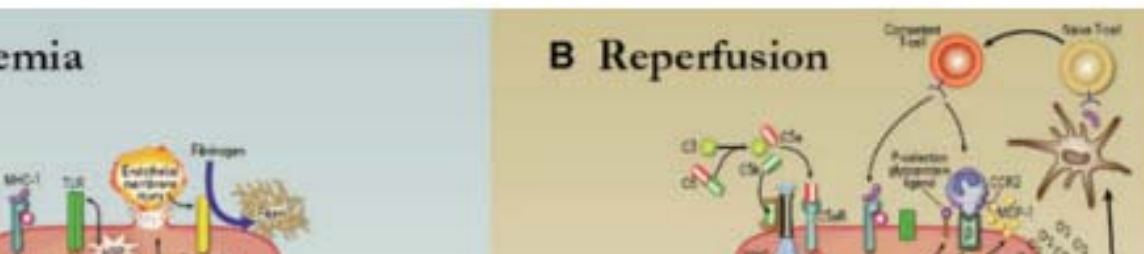
Πολυπαραγοντική

- Υποξία → ROS
- Κυτταρικοί, βιοχημικοί, ενδοθηλιακοί αγγειακοί παράγοντες → **φλεγμονή**
- Ενεργοποίηση ενδοθηλίου και έναρξη **φυσικής ανοσιακής απάντησης**
- DCs, NK, TLRs, συμπλήρωμα, χημοκίνες, κυτταροκίνες
- **Δομικές βλάβες** Απόπτωση και νέκρωση ενδοθηλιακών και σωληναριακών κυττάρων
- Έναρξη – άμβλυνση **ειδικής ανοσιακής απάντησης**

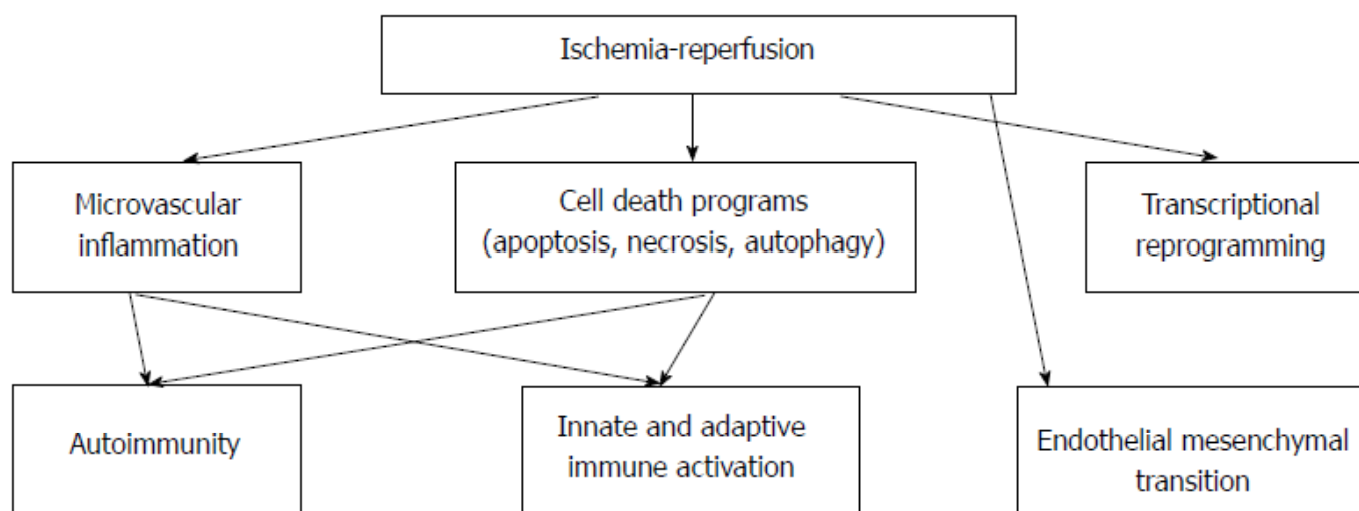
Βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί





Salvadori M *et al.* Ischemia



1: Mechanism of injury in the kidney transplant process. (A) *Ischemia*. Microvascular tone increases in response to a decrease in blood pressure. Ischemia initiates signaling events on the *vascular endothelial cell* surface. Heat shock proteins and high mobility group protein B-1 activate toll-like receptors that stimulate synthesis of MHC-1 molecules. Reactive oxygen species and an acidotic milieu lead to phospholipolysis, endothelial membrane injury and thrombin-mediated fibrin deposition. In the *tubular epithelial cell* oxygen is depleted. ATP degrades forming superoxide among its byproducts. Excess adenosine nucleotides signal AMPK activation,

ROS

Ισχαιμία ενεργοποίηση TLR –
εκφραση μορίων MHC 1 –
φωσφολυπόλυση – βλάβη
ενδοθηλίου

- Θρόμβοι ινικής

Σωληνάρια: διατάραξη
ενδοκυττάριου μεταβολισμού –
διακυτταρικών συγκεντρώσεων
ιόντων -

Επαναιμάτωση: ενεργοποίηση
συμπρωμάτοσ – C5b /MAC /C5a
κιναφυλατοξίνη – χημειοταξία και
προσκόλληση λευκοκυττάρων –
απογονοπαρουσίαση από δένδριτικά
κύτταρα και ενεργοποίηση Τ
λεμφοκυττάρων

Δομικές βλάβες : απόπτωση και
νέκρωση ενδοθηλιακών και
σωληναριακών κυττάρων

Βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης

Ισχαιμική ATN

Η συχνότερη αιτία DGF

Διάγνωση εξ' αποκλεισμού

- u/s : κφ αιμάτωση , $\uparrow$ Resistance Index
- Σπινθηρογράφημα: καθυστερημένη απέκκριση ραδιοφαρμάκου

Εμμένουσα DGF $\rightarrow$ ΒΙΟΨΙΑ

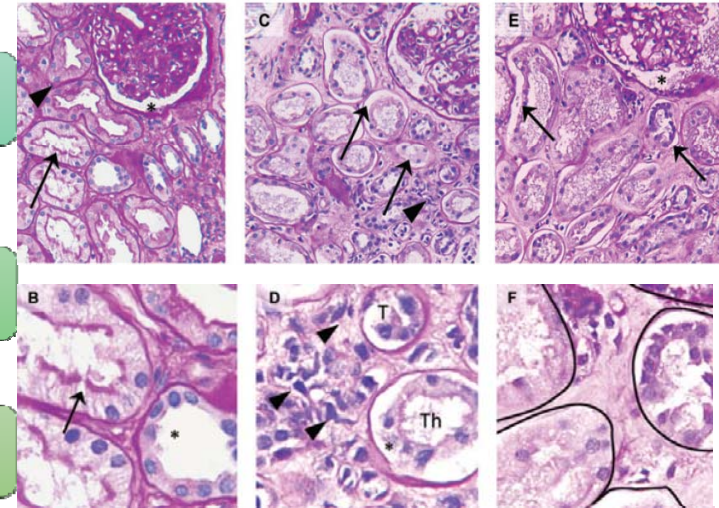
- Εξοίδηση σωληναριακών κυττάρων , αποκόλληση σωληναριακών κυττάρων από BM
- Διήθηση διάμεσου ιστού από ουδετερόφιλα και μονοπύρηννα – όχι σωληναρίτιδα

Θεραπεία

- Υποστηρικτική, AMK, αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων

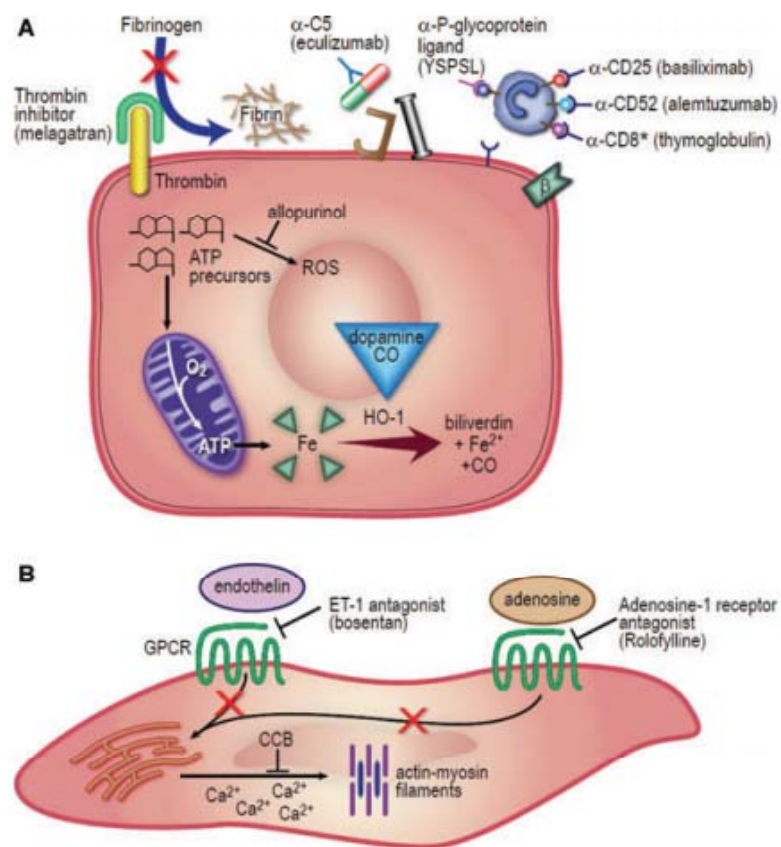
Πρόληψη

- Ελαχιστοποίηση παραγόντων κινδύνου
- Ειδικοί παράγοντες – μελέτες σε εξέλιξη



Πρόληψη DGF

Delayed Graft Function in the Kidney Transplant



Ischemic recipient
preconditioning

Αγγειοδιασταλτικοί
παράγοντες

Αντιφλεγμονώδεις
παράγοντες

Ανοσοκαταστολή

Οξεία τοξικότητα CNI's

Μορφές τοξικότητας

Λειτουργική

- Διαταραχή αγγειοσυσπαστικών παραγόντων ET , θρομβοξάνη /NO -Ενεργοποίηση RAS - Διέγερση συμπαθητικού
- Μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς με φυσιολογικά επιπέδα
- Συνήθως αναστρέψιμη με μείωση δόσης
- χωρίς μορφολογικές αλλοιώσεις

Καθυστερημένη αποκατάσταση πρώιμης ισχαιμικής ATN

- μορφολογικές αλλοιώσεις ATN
- Καθυστέρηση έναρξης CNI (?)

Οξεία τοξικότητα CNI's

Τοξική σωληναριοπάθεια

- Υψηλά επίπεδα CNI
- **ισομετρική κενотоπίωση** σωληναριακών κυττάρων
- Δυνητικά αναστρέψιμη με μείωση δόσης

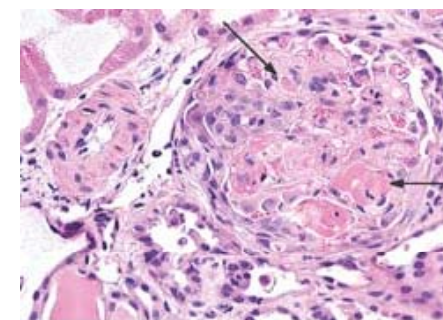
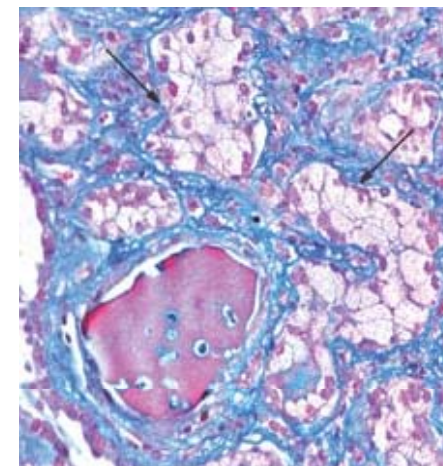
Αγγειακή τοξικότητα

Οξεία αρτηριολιοπάθεια

- **Οίδημα , κενотоπίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, υαλίνωση μέσου χιτώνα**
- Ποικίλη έκβαση με μείωση δόσης

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

- Σπάνια εκδήλωση
- Δ.Δ από ABMR, υποτροπή HUS, APS



Liptak et al Nature Clinical Practice Nephrology (2006)

Οξεία τοξικότητα CNI's

Διάγνωση

- ↑SCr, +/-υψηλά επίπεδα CNI
- U/S : κφ αιμάτωση, ↑Resistance index
- Βιοψία

Πρόληψη

- Μείωση δόσης
- Συνδυασμός με CCB's και AMEA , χωρίς αποδεδειγμένη προστασία για πρόληψη CNI-Tox- AKI
- Δε συστήνεται η αποφυγή ή αντικατάσταση με αναστολέα mTORi

Οξεία απόρριψη

Κύρια αιτία δυσλειτουργίας νεφρικού μοσχεύματος

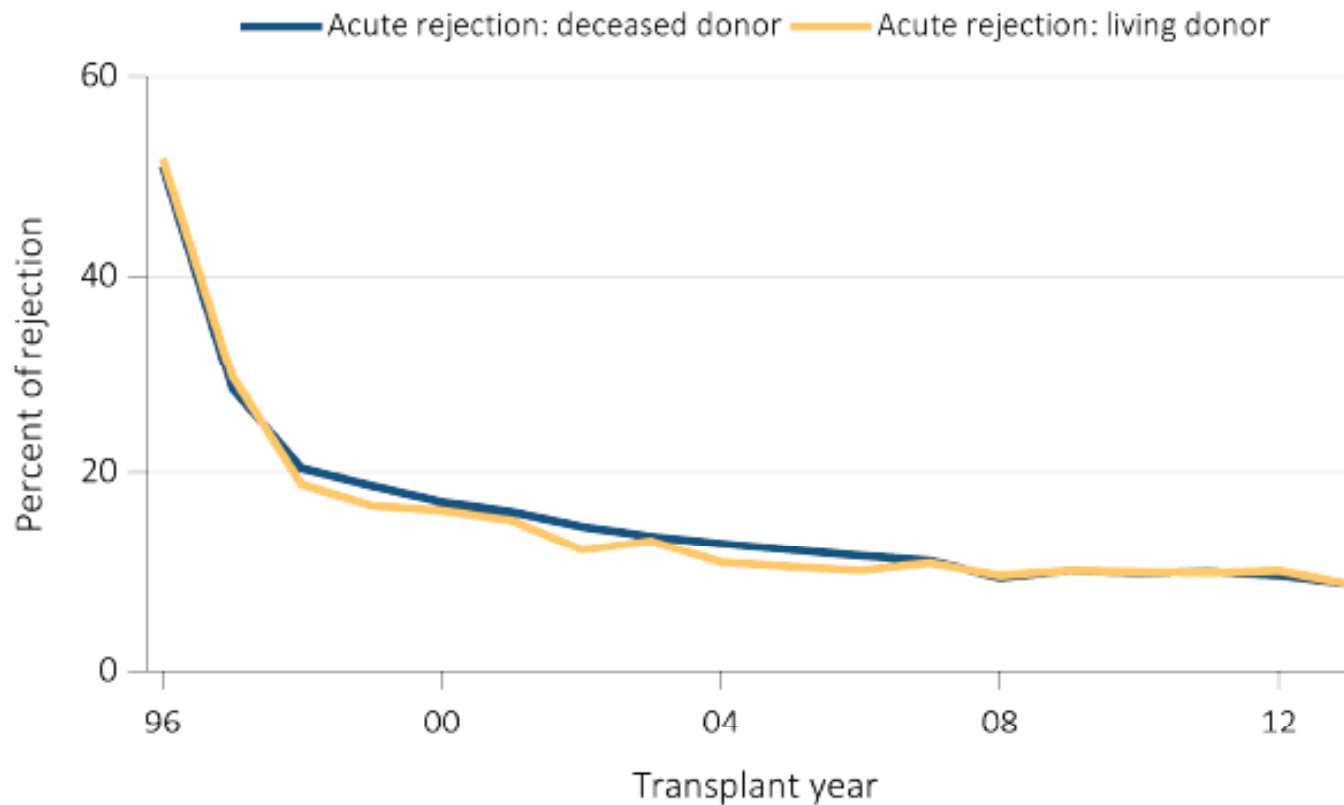
Αρνητική επίδραση στη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος

- Κύριος **προγνωστικός παράγοντας για την IF/TA** (χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος)

Δραματική μείωση της επίπτωσης τα τελευταία 30 έτη

- Χωρίς αντίστοιχη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης του μοσχεύματος

Οξεία απόρριψη το 1^ο έτος μετά την μεταμόσχευση , 1996-2013



Οξεία απόρριψη - ορισμός

Οξεία επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας

Ιστική βλάβη

Ειδικά παθολογοανατομικά ευρήματα – Ταξινόμηση κατά Banff

• Χρόνος εμφάνισης

Υπεροξεία

Οξεία

Χρόνια

• Τύπος απόρριψης

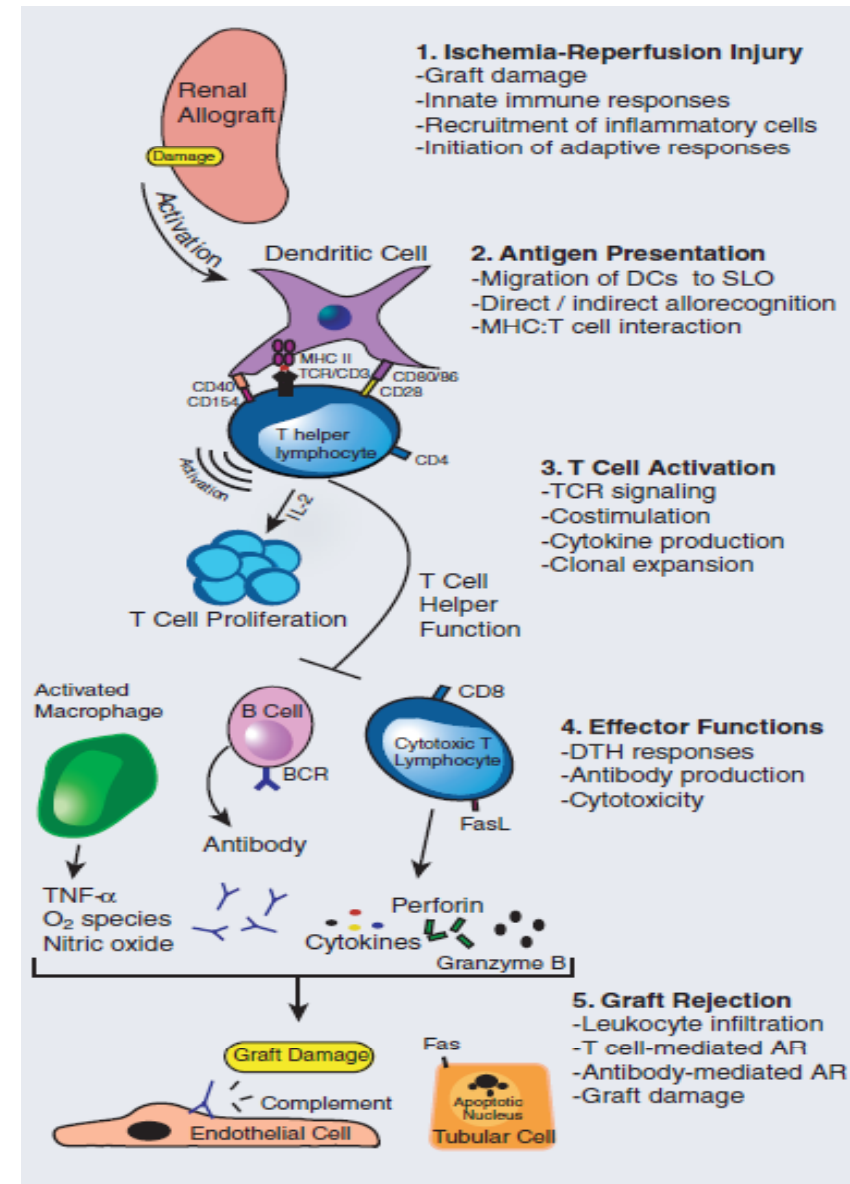
Κυτταρική

Χυμική

Οριακή

Απόρριψη

Απορριπτική ανοσιακή αντίδραση



Υπεροξεία απόρριψη

**Προσχηματισμένα αντισώματα
έναντι δότη (Donor Specific
Antibodies –DSA's)**

- Αντι – HLA δότη
- Αντι – ABO
- Αντι – ενδοθηλιακά

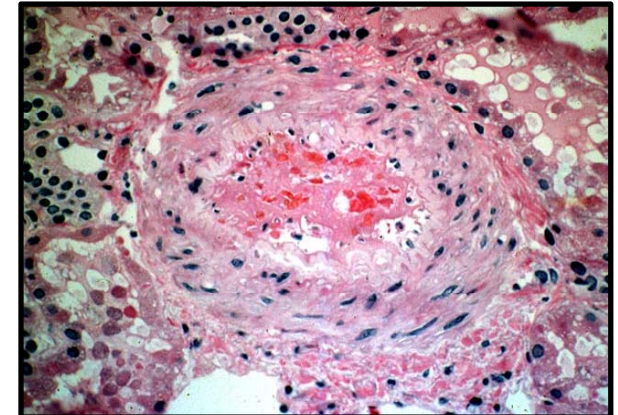
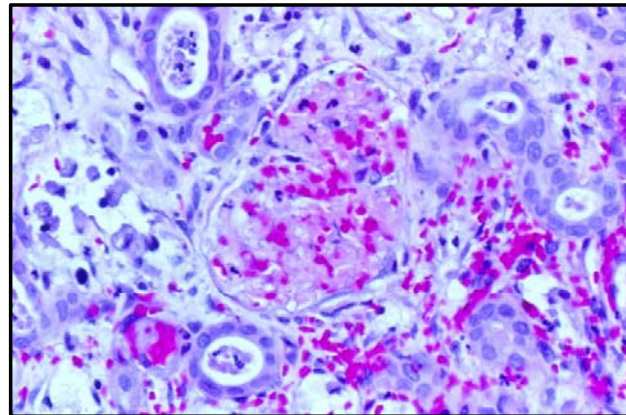
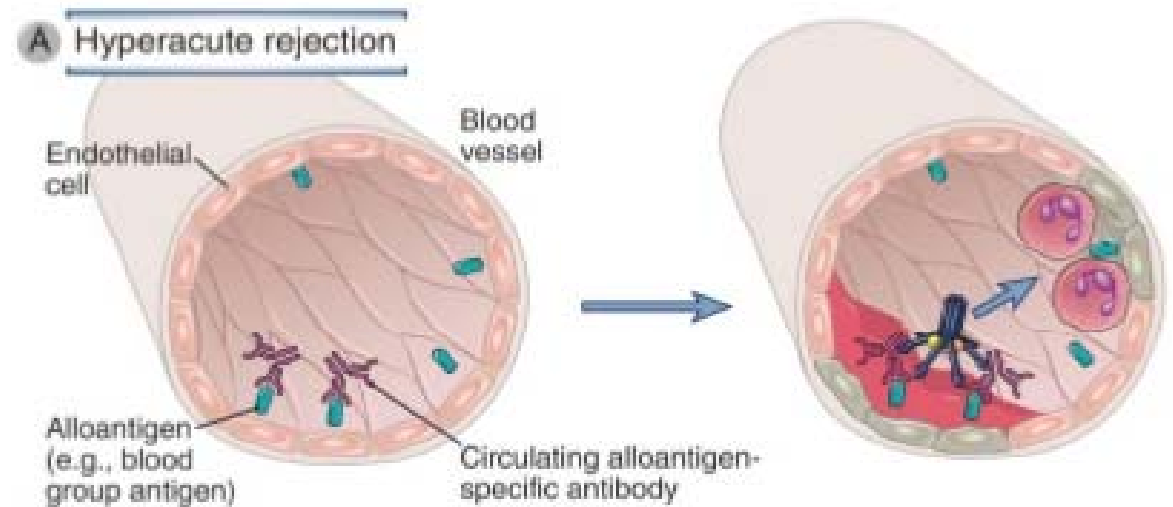
**Προηγούμενη έκθεση σε
αλλοαντιγόνα**

- Εγκυμοσύνη
- Μεταγγίσεις
- Προηγούμενη μεταμόσχευση

Σήμερα **σπάνια**
Σύγχρονες τεχνικές
crossmatch, απευαισθητοποίηση

Υπεροξεία απόρριψη

- Ενεργοποίηση συμπληρώματος από προσχηματισμένα αντισώματα
- Θρομβωτική απόφραξη των αγγείων του μοσχεύματος
- Διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα



Υπεροξεία απόρριψη

Άμεση απώλεια μοσχεύματος μεσά σε min εως hrs μετά την επαναιμάτωση

Διάγνωση στο χειρουργικό τράπεζι
κυάνωση, οίδημα, σκληρία μοσχεύματος

ΔΔ από θρόμβωση αγγείων μοσχεύματος

Οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων

Παραγωγή αλλοαντισωμάτων έναντι

- HLA δότη
- ABO αντιγόνα
- Ενδοθηλιακών αντιγόνων
- Υποδοχέων τύπου 1 αγγειοτενσίνης II

DSA's
προϋπάρχοντα
ή de novo

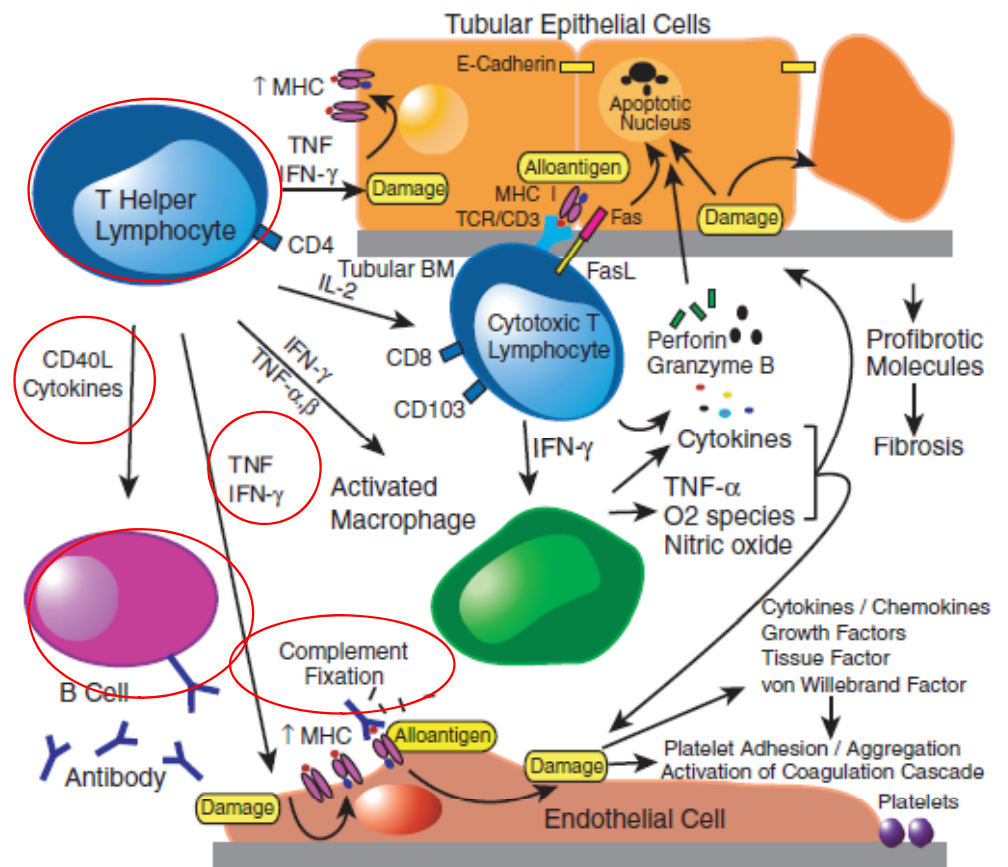
3-10% μοσχευμάτων

20-30% των επεισοδίων απόρριψης

Πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση / αλλαγή ανοσοκαταστολής

Οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων

Ενεργοποίηση Β κυττάρων



Οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων

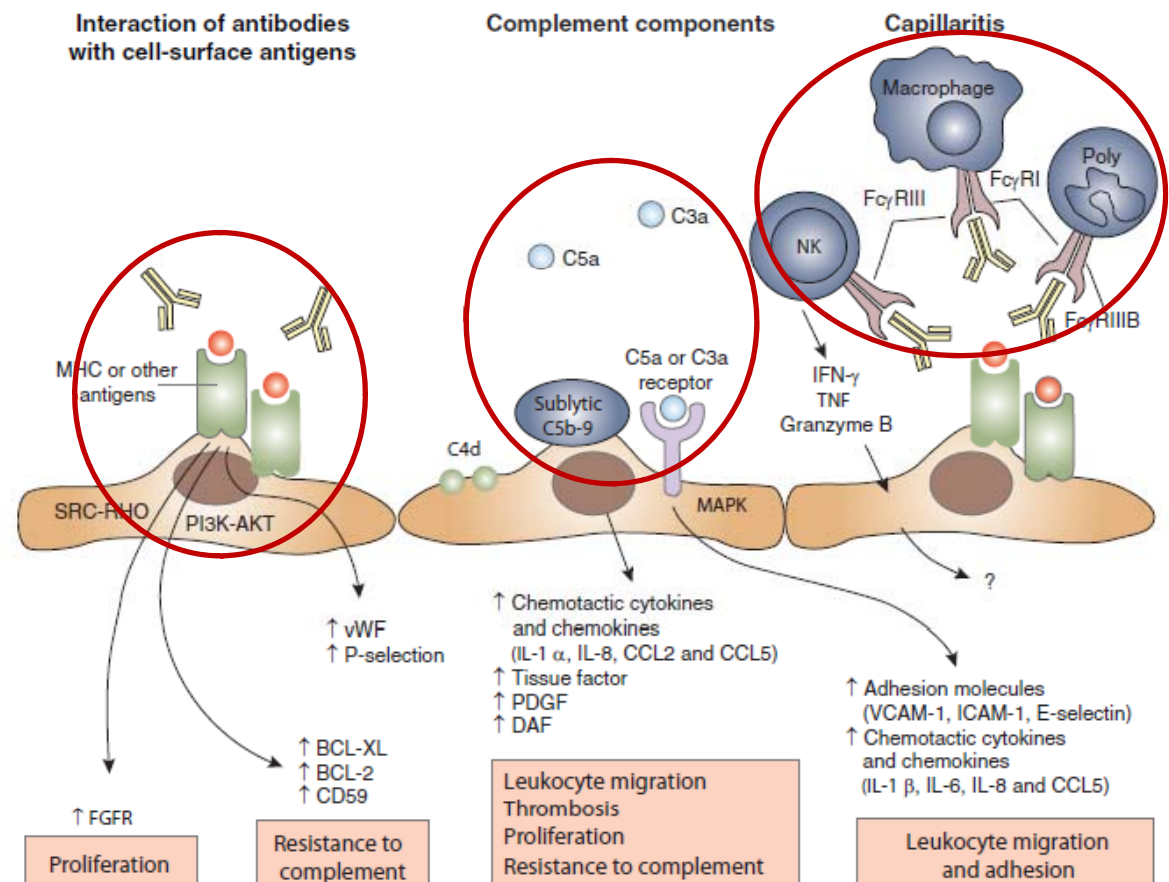
1.Ενεργοποίηση συμπληρώματος

- Κυτταρική λύση (C5b-9)/C3a – C5a
χημειοταξία ουδετερόφιλων- μακροφάγων –
ενεργοποίηση πήξης – θρόμβοι
μικροκυκλοφορίας

2.Αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα

- Προσέλκυση NK κυττάρων – μακροφάγων-
τριχοειδίτιδα

3.Αμεση ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων



Colvin R, J Am Soc Nephrol, 2007

Οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων

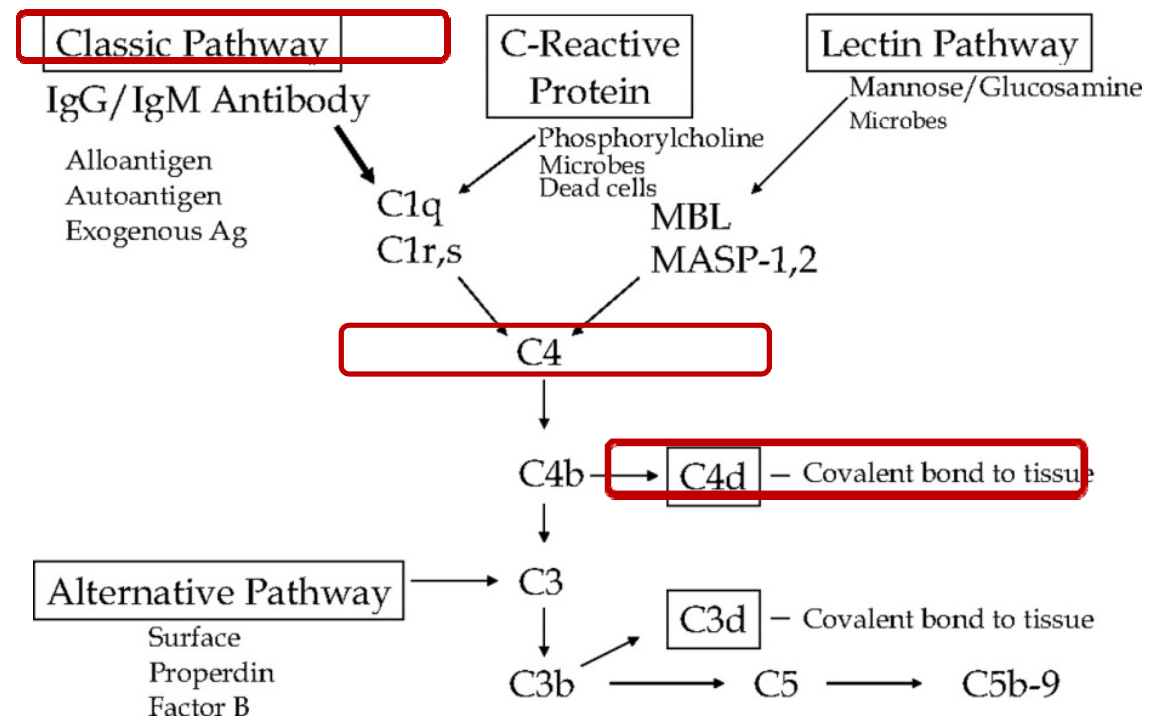
C4d προϊόν ενεργοποίησης
κλασικής οδού

Σύνδεση με πρωτεΐνες σε ιστούς

Παραμένει μετά την απομακρυνση
των Ig και C1

Δείκτης βλάβης μεσολαβούμενης
από αντισώματα

Pathways to C4d deposition



Διαγνωστικά κριτήρια οξείας απόρριψης μέσω αντισωμάτων

1.Ανίχνευση DSA's

2.Εναπόθεση C4d στα
περισωληναριακά
τριχοειδή

3.Απόδειξη ιστικής
βλαβης

BANFF Classification of rejection

Acute/active ABMR; all three features must be present for diagnosis

1. Histologic evidence of acute tissue injury, including one or more of the following:

Microvascular inflammation ($g > 0$ [3](#) and/or $ptc > 0$)

Intimal or transmural arteritis ($v > 0$)[4](#)

Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause

Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause

2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least one of the following:

Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)

At least moderate microvascular inflammation ($[g + ptc] \geq 2$)[5](#)

Increased expression of gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury, if thoroughly validated[6](#)

3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSAs) (HLA or other antigens)

Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Am J Transplant 2014

Οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων Πρότυπα ιστοικής βλάβης

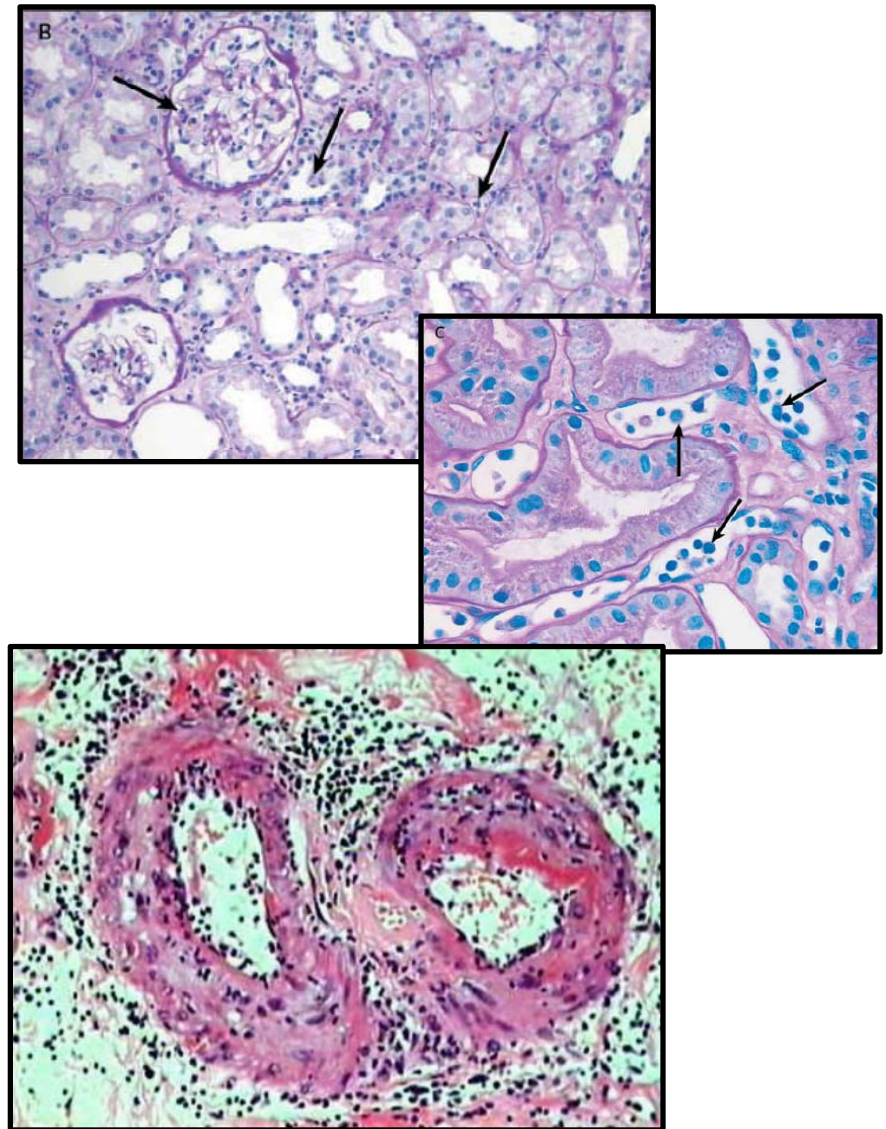
Μικροαγγειακή φλεγμονή

- Διήθηση με ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα στα σπειράματα και περισωληναριακά τριχοειδή

Αρτηρίτιδα μέσου χιτώνα ή διατοιχωματική διήθηση με ουδετερόφιλα

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Οξεία σωληναριακή νέκρωση



Οξεία απόρριψη μέσω T κυττάρων

Η πιο συχνή μορφή
απόρριψης

Διήθηση από **CD4** και **CD8 T**
λεμφοκύτταρα και
μονοκύτταρα

Ταξινόμηση ανάλογα με το
βαθμό και την **εντόπιση** των
διηθήσεων

Διάμεση φλεγμονή
Σωληναρίτιδα
Ενδαρτηρίτιδα /
Ενδοθηλίτιδα

Οξεία απόρριψη μέσω Τ κυττάρων

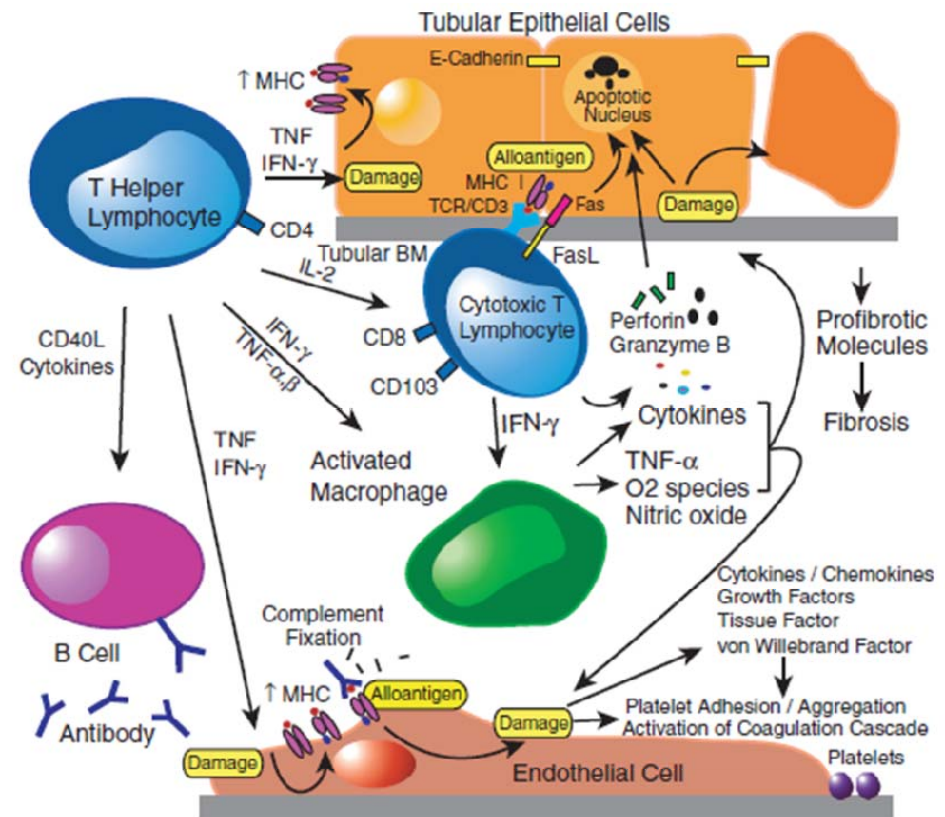
Ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων

- Αναγνώριση αντιγόνου (άμεση /έμμεση) – συνδιέγερση – επέκταση αλλοδραστικού κλώνου – διαφοροποίηση σε CD4 – CD8 Τ κύτταρα

Δραστική φάση

- Απελευθέρωση κυτταροκινών (CD4) – ενεργοποίηση CTL's – μακροφάγων
- Κυτταρόλυση (CTL's)
- FasL
- Επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία (μακροφάγα)

Σωληναρίτιδα – ενδοθηλίτιδα



BANFF Classification of rejection

Acute T-cell-mediated rejection (Type/Grade:)

IA. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of moderate tubulitis (t2)

IB. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of severe tubulitis (t3)

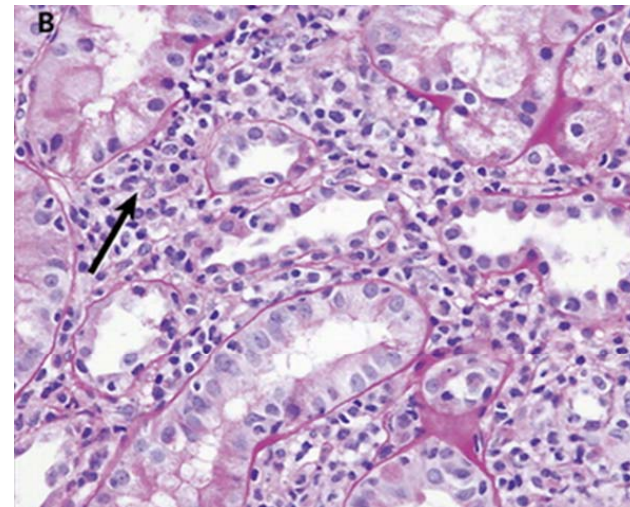
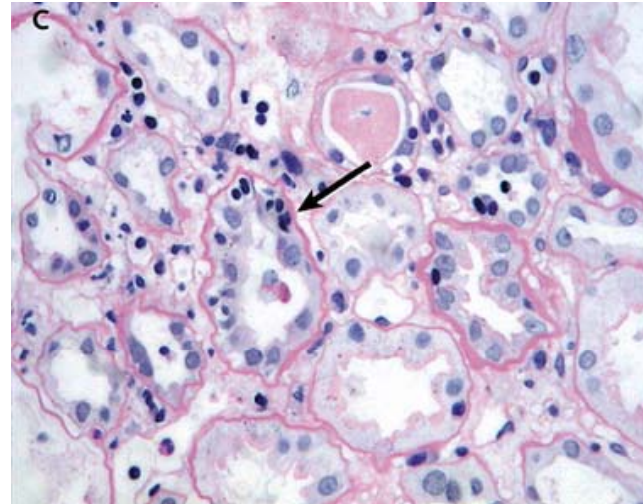
IIA. Cases with mild-to-moderate intimal arteritis (v1)

IIB. Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)

III. Cases with 'transmural' arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)

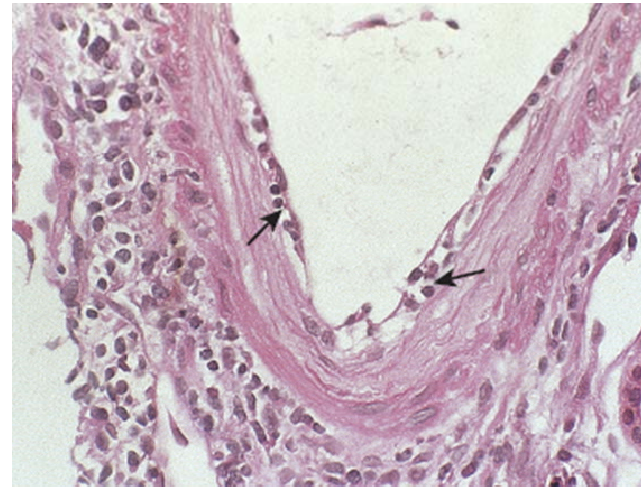
Οξεία απόρριψη μέσω Τ κυττάρων

Τύπος Ι
Σωληναροδιάμεση
απόρριψη

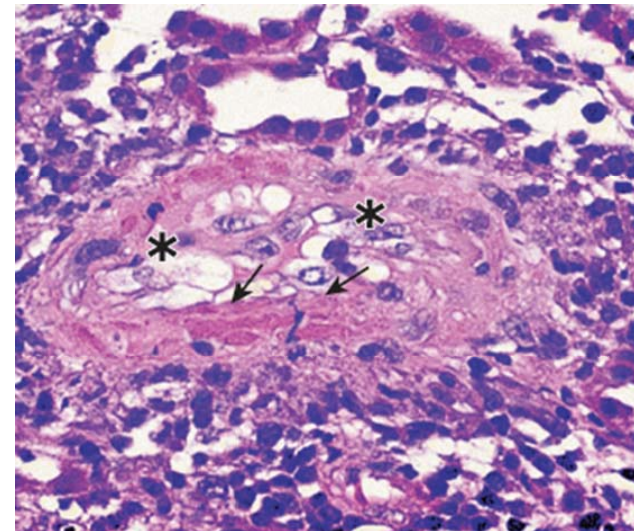


Οξεία απόρριψη μέσω Τ κυττάρων

Τύπος II
Οξεία αγγειακή απόρριψη



Τύπος III
Διατοιχωματική αρτηρίτιδα –
ινιδοειδής νέκρωση



Παράγοντες κινδύνου οξείας απόρριψης

Κυτταροτοξικά αντισώματα (PRA)

- Μεταγγίσεις
- Εγκυμοσύνη
- Πρηγούμενη μεταμόσχευση

ABO ασυμβατότητα

HLA mismatch

Θετικό crossmatch

Προηγούμενη απόρριψη

Νεαρός λήπτης

Αφροαμερικάνος λήπτης

Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος (DGF)

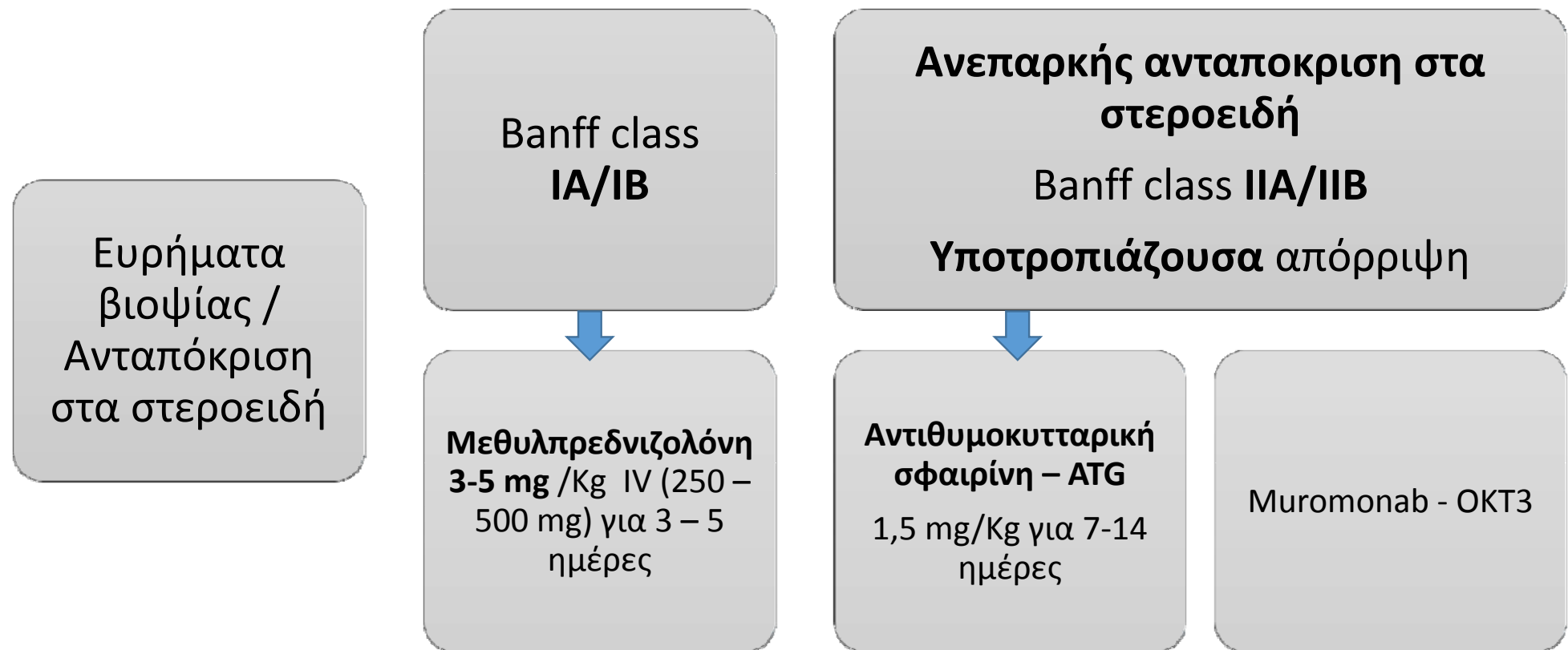
- Αυξημένη ηλικία δότη
- Πτωματικός δότης
- Αυξημένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας
- ONB δότη
- Εγκεφαλικός θάνατος δότη

Μείωση στεροειδών

Λοιμώξεις

- CMV
- Πυελονεφρίτιδα

Θεραπεία οξείας απόρριψης μέσω T κυττάρων



KDIGO Guidelines, Am J Transplant, 2009

Θεραπεία – Οξεία κυτταρική απόρριψη

Μεταβολές ανοσοκατασταλτικής αγωγής συντήρησης

Προσθήκη tacrolimus

Προσθήκη MMF /Αντικατάσταση AZA με MMF

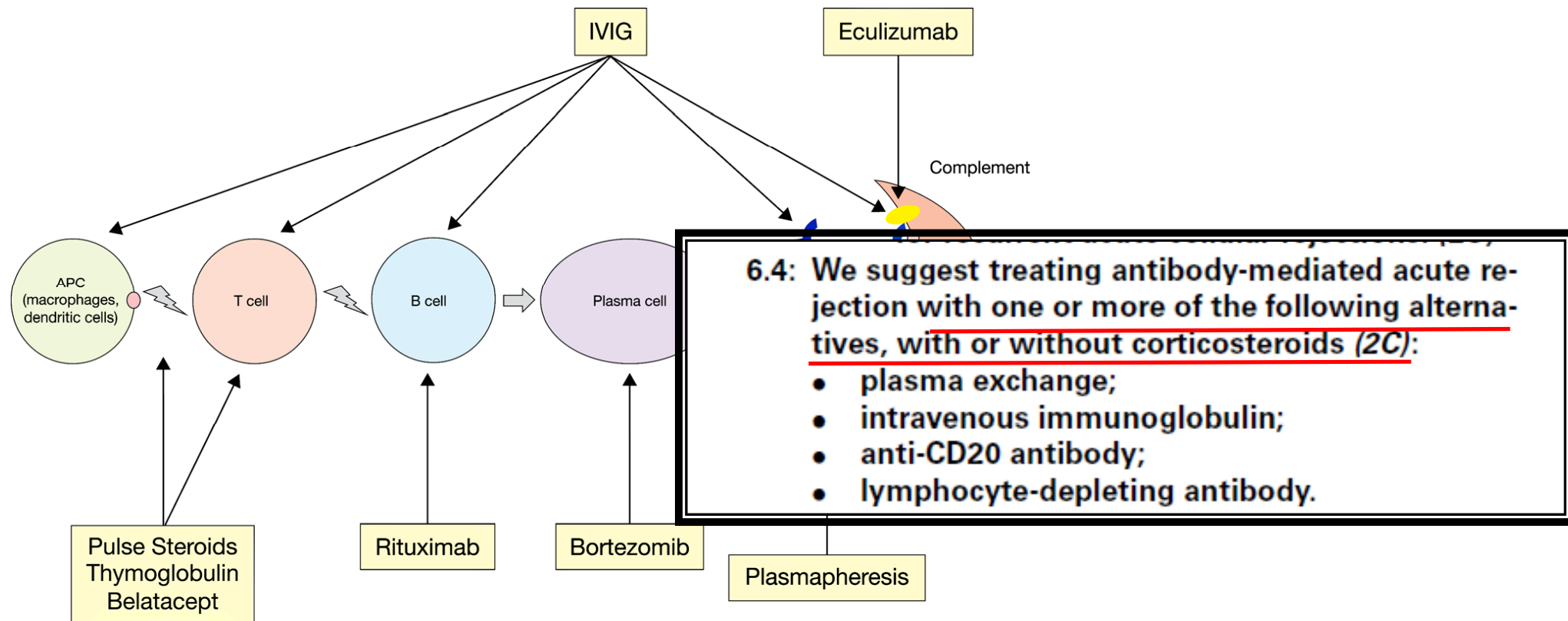
Προσθήκη κορτικοειδών

Jordan ML et al. Transplantation. 1994

The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Transplantation. 2001

Humar A et al. Am J Transplant. 2007

Θεραπεία οξείας απόρριψης μέσω αντισωμάτων



Θεραπεία – οξείας απόρριψης μέσω αντισωμάτων

Πλασμαφαίρεση

- > 5 Συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, καθημερινό ή παρ'ημέρα σχήμα

IV Ig

- 100 – 200 mg/kg μετά από κάθε συνεδρία PEX
- Συνολική δόση IVIg 1 – 2 gr/kg

Rituximab

- 375 mg /m² σε συνδυασμό με PEX και IVIG

Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου

10-20 % ασθενών

3^η συχνότερη αιτία απώλειας μοσχεύματος (8%)

Δυσκολίες στον προσδιορισμό της επίπτωσης

- Άγνωστη πρωτοπαθής νόσος σε μεγάλο αριθμό ασθενών
- De novo ανάπτυξη ΣΝ στο μόσχευμα
- Παρούσια αλλοιώσεων χρόνιας σπειραματοπάθειας στο μόσχευμα/ τοξικότητας CNI's
- Ασυμπτωματική υποτροπή
- Υποκλινική σπειραματονεφρίτιδα του μοσχεύματος (IgAGN)

Βιοψίες πρωτοκόλλου κεντρική σημασία

Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου

Νόσος	Ποσοστό υποτροπής		Θεραπεία υποτροπής
Μεβρανώδης Νεφροπάθεια	7-44%	anti –PLA2R (?)	Συντηρητική θεραπεία – Rituximab (?)
FSGS	30-50%	Νεαρή ηλικία – ταχεία εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ – σοβάρη πρωτεϊνουρία προμεταμοσχευτικά – suPAR (?)	Υψηλές δόσεις IV κυκλοσπορίνης- PEX-Στεροειδή – Rituximab (?)
IgA Νεφροπάθεια	9-61%		Συντηρητική θεραπεία – επαγωγή με ATG (?)
MPGN	27-65% 80-100% MPGN II - DDD	Μεταλλάξεις παράγοντα I, H , C3 Nef	Κυκλοφωσφαμίδη- MMF- χορήγηση πλάσματος
HUS - TTP	60% 90% μετάλλαξη CFH	Τύπος μετάλλαξης	PEX – διακοπή CNI – Eculizumab (?)
ΣΕΛ	50%	Σπάνια η κλινική υποτροπή ΣΕΛ	Ιδια με πρωτοπαθή νόσο
ANCA αγγείτιδα	<10%	Όχι καλή συσχέτιση με τίτλο ANCA Υψηλή θνητότητα σε Tx <12 mo από ύφεση	Ιδια με πρωτοπαθή νόσο
Αντι – GBM σύνδρομο	Σπάνια	Θετικά anti- GBM 6 mo προ Tx	Ιδια με πρωτοπαθή νόσο

De Novo σπειραματονεφρίτιδα < 12 εβδομάδες μετά τη Tx

Σύνδρομο Alport : μεταλλάξεις στα γονίδια αλυσίδων κολλαγόνου τύπου IV (COL4A3, COL4A4, or COL4A5)

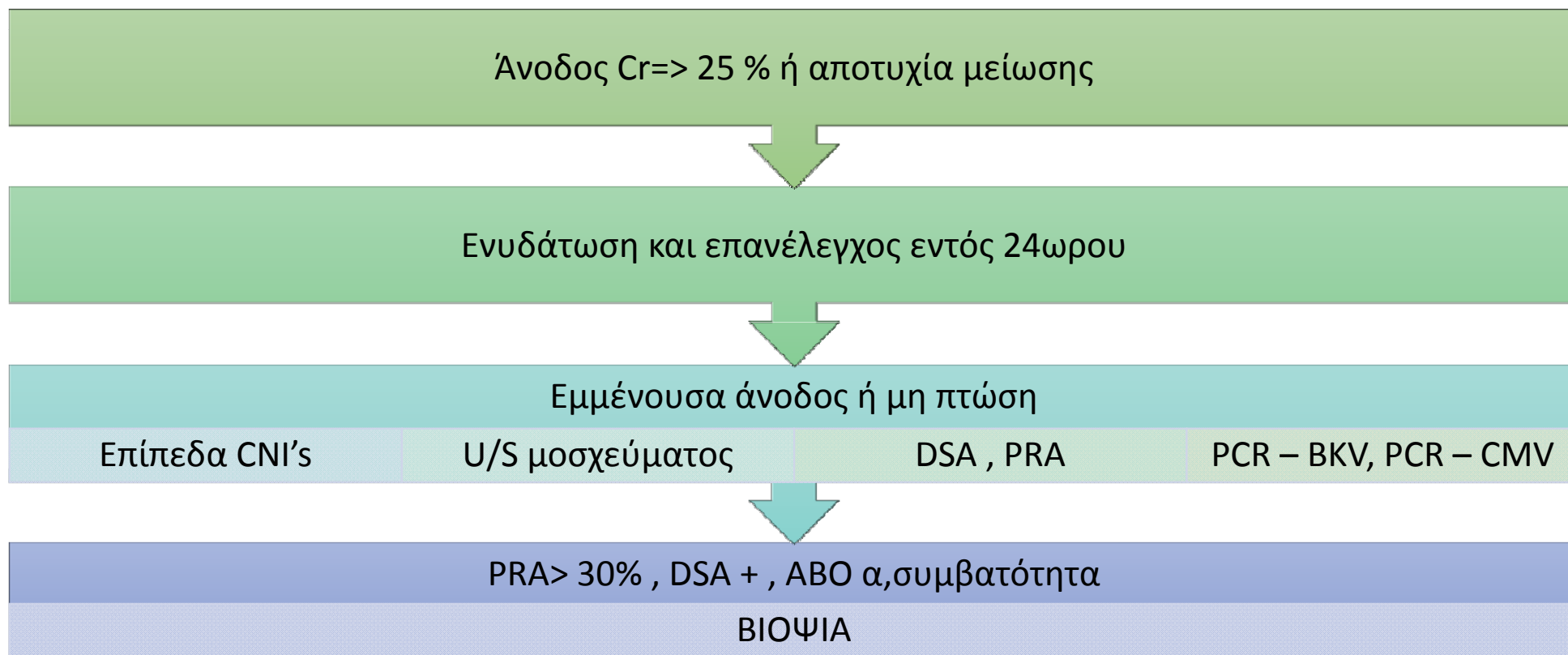
Anti GBM ΣΝ μετά τη Tx

Μεγαλο ποσοστό ασθενών παροδική γραμμική εναπόθεση Ig κατά μήκος της ΣΒΜ

3-12% αναπτύσσει anti – GBM νόσο

- Άμεσα μετά Tx – έως και 1 χρόνο μετά
- Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα – όχι πνευμονική αιμορραγία
- Anti- GBM αντισώματα +/-
- Πλασμαφαίρεση – στεροειδή – κυκλοφωσφαμίδη
- Πτωχή πρόγνωση

Διαγνωστική προσέγγιση δυσλειτουργίας μοσχεύματος > 1^η εβδομάδα



Βιοψία νεφρικού μοσχεύματος

9.1 Συστήνεται Bx νεφρικού μοσχεύματος σε εμμένουσα, ανεξήγητη αύξηση sCr **(1C)**

9.2 Προτείνεται Bx νεφρικού μοσχεύματος όταν η sCr δεν επιστρέφει στην αρχική της τιμή μετά τη θεραπεία για οξεία απόρριψη **(2D)**

9.3 Προτείνεται Bx νεφρικού μοσχεύματος κάθε 7-10 ημέρες σε DGF. **(2C)**

9.4 Προτείνεται Bx νεφρικού μοσχεύματος εάν 1-2 μήνες μετά τη Tx δεν έχει επιτευχθεί η προβλεπόμενη νεφρική λειτουργία **(2D)**

9.5 Συστήνεται Bx νεφρικού μοσχεύματος σε

- εμφάνιση πρωτεϊνουρίας **(2C)**
- ανεξήγητη πρωτεϊνουρία $> 3 \text{ g/g Cr}$ ή $> 3 \text{ g /24 ωρο.}$ **(2C)**

BKV – BK νεφροπάθεια

DNA polyoma ιός –
ασυμπτωματική λοίμωξη σε
παιδική ηλικία – θετικά
αντισώματα στο 60 -80 %

- Παραμονή ιού στα κύτταρα μεταβατικού επιθηλίου – σωληναριακά κύτταρα – τοιχωματικά κύτταρα κάψας Bowman

Επανενεργοποίηση ιού
δότης/λήπτης

- 30-40% αποβολή ιού στα ούρα 2-3 μήνες μετά Tx
- 10- 20% ιαμμία 3-6 μήνες μετά Tx
- 5-10 % Νεφρική βλάβη
 - Σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα
 - Στένωση ουρητήρα

Έναρξη νεφρίτιδας: 6^η ημέρα
μετά Tx – έως 5 έτη μετά

Έναρξη κλινικής εκδήλωσης:
10 -13 εβδομάδες μετά Tx –
εως 5 έτη

- Ασυμπτωματική οξεία ή βραδεία προοδευτική άνοδος Cr ορού
- Τυχαίο εύρημα σε βιοψία πρωτοκόλλου

ΒΚ νεφροπάθεια – διάγνωση

Decoy κύτταρα : μολυσμένα κύτταρα με ενδοπυρηνικά βασεόφιλα εγκλειστικά σώματα

- Περιορισμένη ειδικότητα (70 %) και ευαισθησία

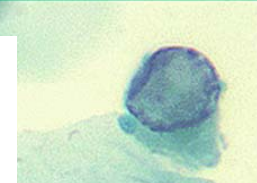
PCR BKV DNA πλάσμα /ούρα
PCR VP – Mrna ούραν

Ab έναντι του BKV ΔΕΝ είναι βοηθητικά

Βιοψία νεφρού

- Χαρακτηριστικά κυτταροπαθολογικά ευρήματα
- ! Αρνητική βιοψία στο 1/3 περιπτώσεων Εστιασμένη σκληρότητα
- Θετική ανοσοϊστοχημία με Ab έναντι BKV ή αντιγονου SV40

Urine microscopy showing decoy cells



13.1: BK POLYOMA VIRUS

13.1.1: We suggest screening all KTRs for BKV with quantitative plasma NAT (2C) at least:

- monthly for the first 3–6 months after transplantation (2D);
- then every 3 months until the end of the first post-transplant year (2D);
- whenever there is an unexplained rise in serum creatinine (2D); and
- after treatment for acute rejection. (2D)

13.1.2: We suggest reducing immunosuppressive medications when BKV plasma NAT is persistently greater than 10 000 copies/mL (10^7 copies/L). (2D)

PPV (%)	NPV (%)
50 to 85	100
27 to 90	99 to 100
67	100
75 ^b	97 ^b

^a-PCR, reverse transcription-PCR.

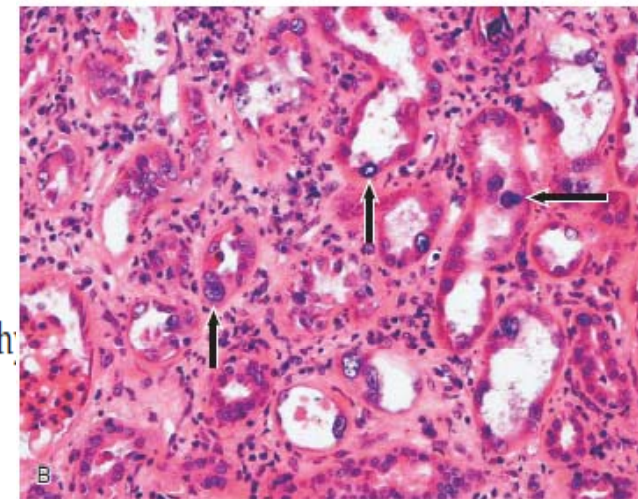
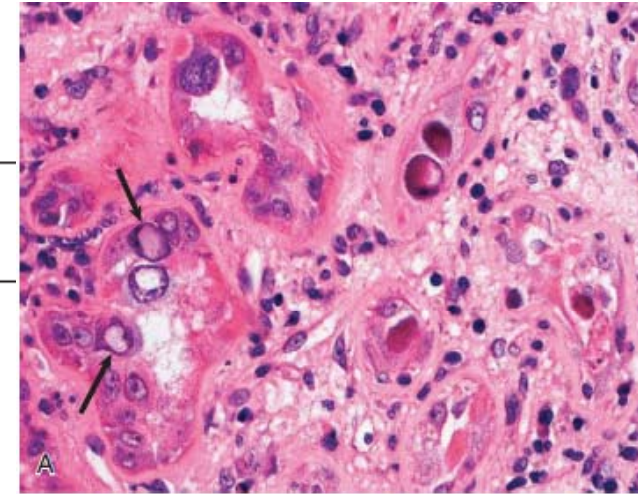
^big chromatin.

Bohl et al , Clin J Am Soc Nephrol 2007

Ιστολογικά ευρήματα

Table 2. Histologic patterns of BKV nephropathy

Histologic Pattern	Biopsy Findings	Outcome (ESRD) ^a	Differential
A	Intranuclear viral inclusions Minimal inflammation tubular cell necrosis fibrosis	13%	Normal Coexisting diagnosis
B	Intranuclear viral inclusions Moderate to severe interstitial inflammation Tubular cell necrosis Minimal tubular atrophy and fibrosis	55%	Interstitial nephritis Acute tubular necrosis Acute rejection
C	Intranuclear viral inclusions Moderate to severe tubular atrophy and fibrosis	100%	Chronic allograft nephropathy



Θεραπεία ΒΚ νεφροπάθειας

Μείωση ανοσοο

Ιικό φορτίο >10.000

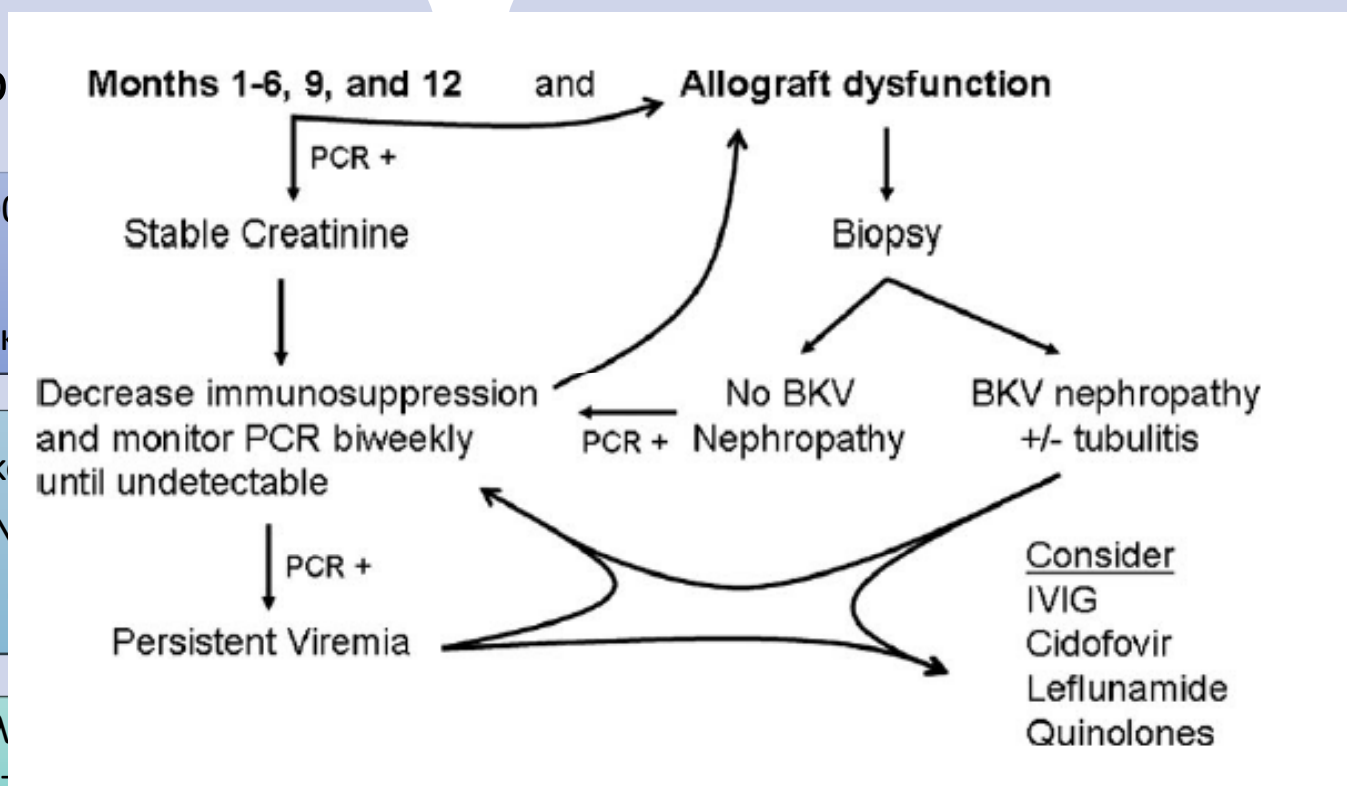
Αυξανόμενο u

Μείωση ή διακ

Μείωση MMF και CN

Μείωση

Μείωση Cs +/- CNI /αλ
αλλαγή CNI > mTOR



CMV λοίμωξη

|| Χρόνια Δυσλειτουργία του Νεφρικού Μοσχεύματος, Ε. Ντουνούση

03 06 Ε ΝΤΟΥΝΟΥΣΗ - Σύνδρομο - Νόσος 0:08:05

Ανίχνευση anti-CMV IgG Ab σε >2/3 των δοτών/ληπτών πριν την Tx
Επίπτωση CMV νόσου ~ 5% στους ANM

CMV λοίμωξη	CMV σύνδρομο - νόσος
• De novo εμφάνιση anti-CMV IgM Ab • x4 του τίτλου των anti-CMV IgG Ab • Ανίχνευση CMV-Ag στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί • Ανίχνευση CMV-DNA με μοριακές τεχνικές (PCR) • Και/ή απομόνωση του CMV σε κ/α (σίελος, ούρα)	• <u>Σύνδρομο</u>: Κλινικά σημεία και συμπτώματα (Πυρετός / κόπωση Λευκοπενία) • <u>Νόσος</u>: Προσβολή οργάνου, νεφρίτιδα ηπατίτιδα, πνευμονίτιδα, παγκρεατίτιδα, κολίτιδα, ΚΝΣ, μυοκαρδίτιδα) • CMV-DNA >500copies/μg total DNA

Νεφρική βλάβη από CMV
Από τον αναδυλασιασμό του CMV κυρίως στα νεφρικά σωληνάρια
~~Συχνότερα σε λήπτες που δεν λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη: D+/R- > D-/R+ > D+/R+~~

41:27 / 1:03:43 YouTube

Ευχαριστώ!