

გლობერული დაავადების
რეციდივი ტრანსპლანტატი

(ნ. სარიშვილი)
15.12.2024



საქართველოს დნტ კავშირი
DNT UNION OF GEORGIA



პაციენტი :მამაკაცი 29 წლის

ანამნეზი:

2011 წლის თებერვალში : GFR ↓ ნეფროზული სინდრომი.

21.03.2011 თირკმლის ბიოფისია: მკვრივი დეპოზიტების დაავადება.

თერაპია: ციკლოფოსფამიდი +მეთილპრედნიზოლონი 500 მგ(პულს თერაპია)

ლაბ კვლევებით:

C3NeF-negative

Factor H, I and MCP გენის მუტაცია არ გამოვლინდა

2011 წელი: თქდი-ის პროგრესირება და თჩთ-ის ჰემოდიალიზის დაწყება

18.04.2013 ჩატარდა თირკმლის ტრანსპლანტაცია. დონორი დედა.
სტანდარტული 3 კომპონენტის იმუნოსუპრესია(Meth.+Tac+MMF)
ოპერაციიდან 21 დღეს კრეატინინი 122მკმოლ/ლ.

2014 პროტეინურია და გფს მსუბუქი დაქვეითება

C3 - Nephritisfaktor negative

C3-Complement 0.28 g/l

C4-Complement 0.30

21.05.2014 თირკმლის (ტრანსპლანტატის) ბიოფსია.

დიაგნოზი: DDD რეციდივი.

თერაპია: რიტუქსიმაბი 1 გ 6 თვეში ერთხელ. (21.07.14, 26.01.15, 1.08.15).

29.02.2016 პაციენტი მოთავსდა კლინიკაში ტრანსპლანტატის ფუნქციის მკვეთრი გაუარესების გამო.

12.03.2016 დაწყებულ იქნა ჰემოდიალიზი. თირკმლის ბიოფსიის აღებისგან თავი შეიკავა.

24.05.2016 ჩატარდა ტრანსპლანტატის ბიოფსია.

ბიოფსიით ინახა:DDD რეციდივი , Polyomavirus-associated nephropathy, TMA, მილაკების ატროფია 80%.

Banff classification

t0, i1, g0, ah0, v0, cg0, ci3, ct3, cv0, mm0, C4d0, ptc0

2021 წლის თებერვალში დაისვა მწვავე HBVინფექციის დიაგნოზი.

03.21 დაწყებულ იქნა მკურნალობა ვემლიდი 25 მგ ყოველი დიალიზის

შემდეგ.ჩატარებული მკურნალობის ფონზე მოხდა HBsAg სეროკონვერსია. 05.22

შეწყდა ანტივირუსული მკურნალობა.

2021-2023 წწ პაციენტმა რამდენჯერმე მოგვმართა თირკმლის რეტრანსპლანტაციის მიზნით.

1/09/2022 მაღალი იმუნური აქტივობის გამო ჩატარდა ტრანსპლანტექტომია. ოპერაციამ ჩაიარა გართულებების გარეშე.

2023 წლის სექტემბერი -პროფ. ლიონელ როსტეინის კონსულტაცია. დაიგეგმა:

1. რიტუქსიმაბის 1 გ ინფუზია ოპერაციამდე 3-4 კვირით ადრე (18.01.2024 ვირუსული ინფექცია)
2. ინდუქციური თერაპია-Anti Thymocyte Globulin 100 mg / დღეში(5 დღე)
- 3 სტანდარტული სამ კომპონენტური იმუნოსუპრესია. ტაკროლიმუსის სამიზნე მაჩვენებელი 8-9
3. ოპერაციის შემდეგ რეგულარული კონტროლი BK PCR შარდში და სისხლში, B ჰეპატიტის PCR
- 4 ტრანსპლანტატის პროტოკოლური ბიოფსია ტრანსპლანტაციიდან 2-3 თვეში

1.02.2024 ჩატარდა თირკმლის რეტრანსპლანტაცია. დონორი ემოციური სიახლოვის პირი. ოპერაციამ ჩაიარა გართულებების გარეშე.

14.02.2024 პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან. ბაზისური კრეატინინი 98 მკმოლ/ლ.

15.05.2024 BK ვირუსის PCR positive 1600 geq/mL

13.06.2024 BK ვირუსის PCR positive 880geq/mL

22.07.2024 BK ვირუსის PCR positive 220geq/mL

12.10.2024 BK ვირუსის PCR positive <10 0geq/mL

შემცირდა იმუნოსუპრესია-მმფ 500მგ/დღეში, ტაკროლიმუსის კონც 5-6

15/07/2024 ში ჩატარდა თირკმლის(ტრანსპლანტატის) ბიოფისია

06/08/2024 ტრანსპლანტატის ბიოფსიის დიაგნოზი:
ფოკალური, სეგმენტური, მსუბუქი ხარისხის ტრანსპლანტატის
გლომერულიტი და პერიტუბულური კაპილარიტი. მილაკების
კეროვნი, მსუბუქი ხარისხის, მწვავე - პოტენციურად შექცევადი
-დაზიანება.

გლომერულების რეაქტიული, ფოკალური, სეგმენტური და
გლობალური სკლეროზი (17 გლომერულიდან 3 გლომერულა).
მილაკების ატროფია და ინტერსტიციული ფიბროზი
(მოხვედრილი ქერქოვანი შრის 10%).

IF: პოლიომა-ვირუსის ანტიგენი უარყოფითია.

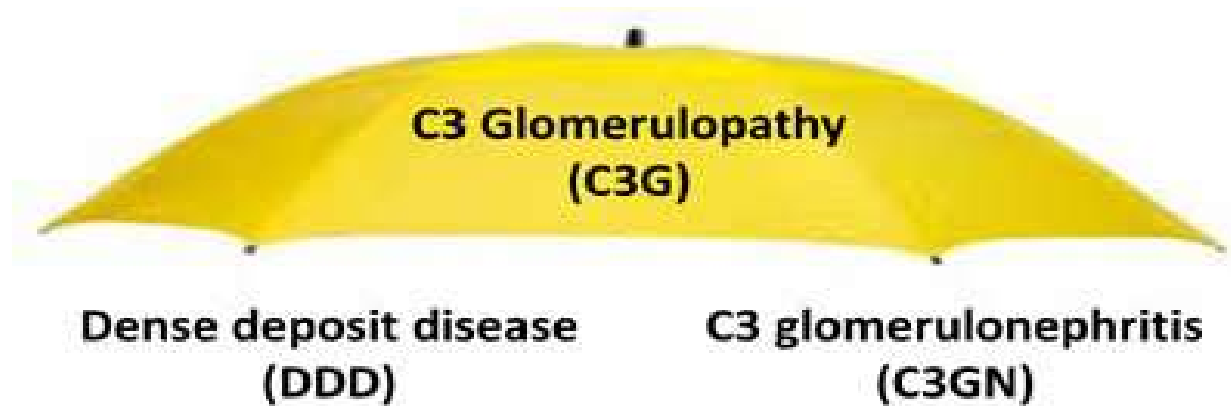
პერიტუბულური კაპილარების ენდოთელიუმში C4d
უარყოფითია.

06/08/2024 ტრანსპლანტატის ბიოფსიის დიაგნოზი:

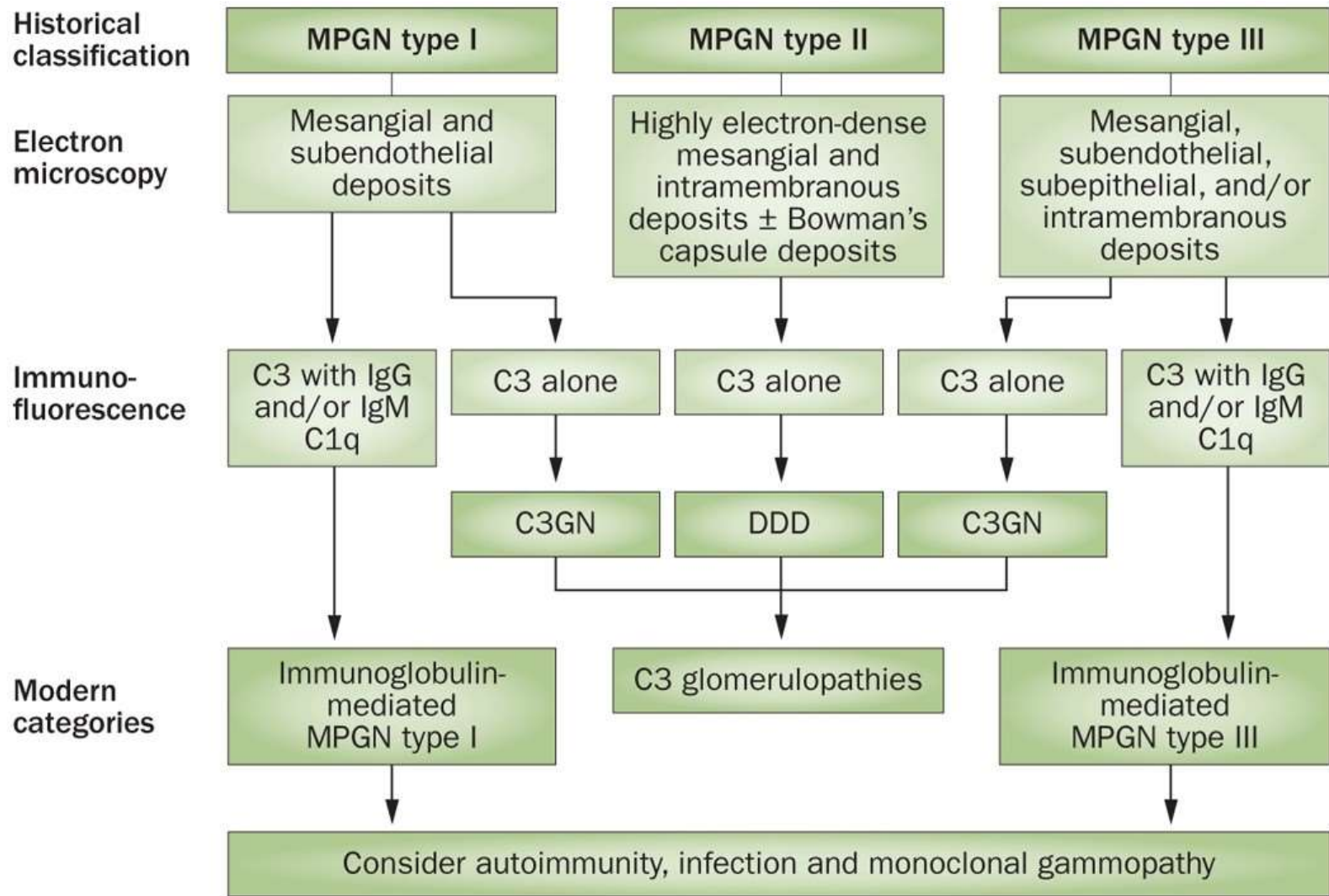
EL: გლომერულური კაპილარების ალაგ-ალაგ გასქელება და შიდა შრეებში გაიშვიათებული პერიფერიული ბაზალური მემბრანება. დისკრეტულად მომატებულ მეზანგიუმში აღინიშნება მხოლოდ მცირე რაოდენობით ელექტრონულად მკვრივი მასალა. ელექტრონულად მკვრივი სუბენდოთელური ან სუბეპითელური დეპოზიტები არ ვლინდება, ფიბრილები არ არის. პოდოციტები წვრილკეროვნად დაკარგული ფეხისებრი წანაზარდებით.

პაციენტის ბაზისური კრეატინინი არი 96მკმოლ/ლ

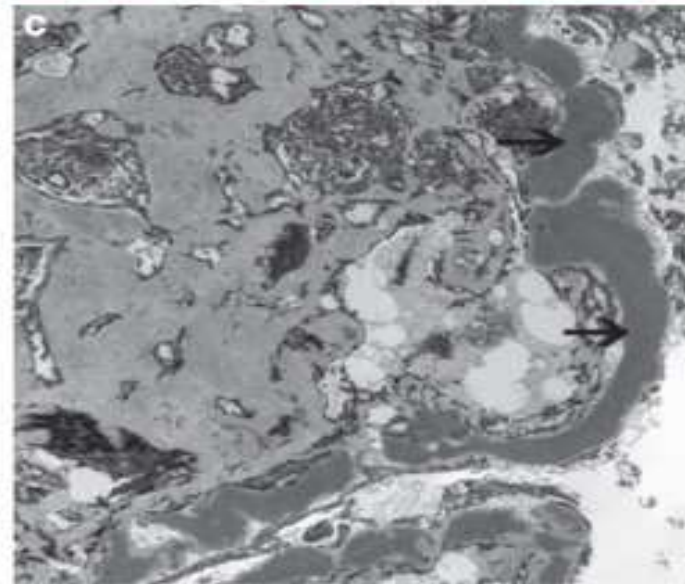
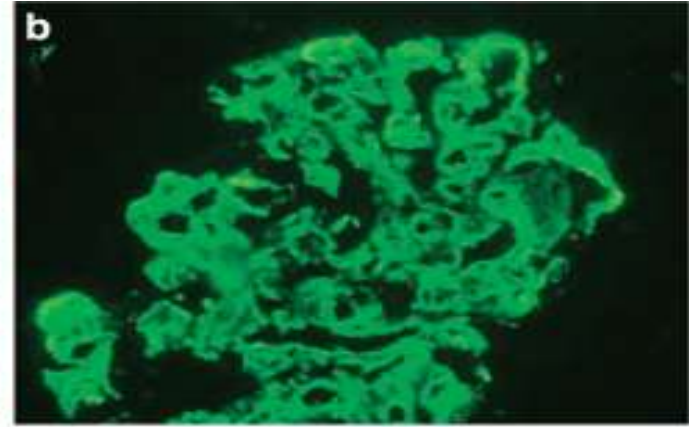
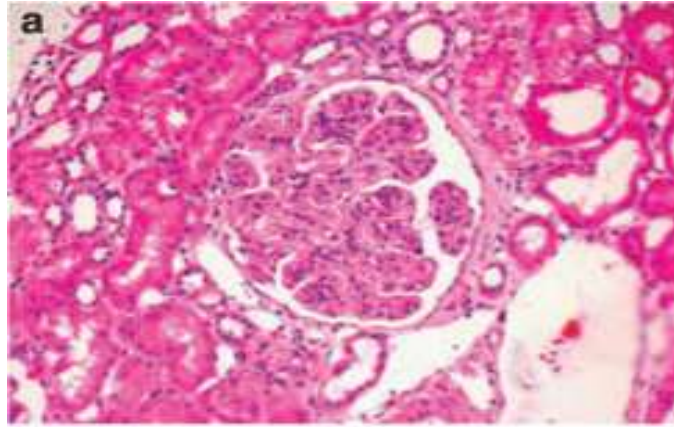
UACR -0.2 mg/mmol



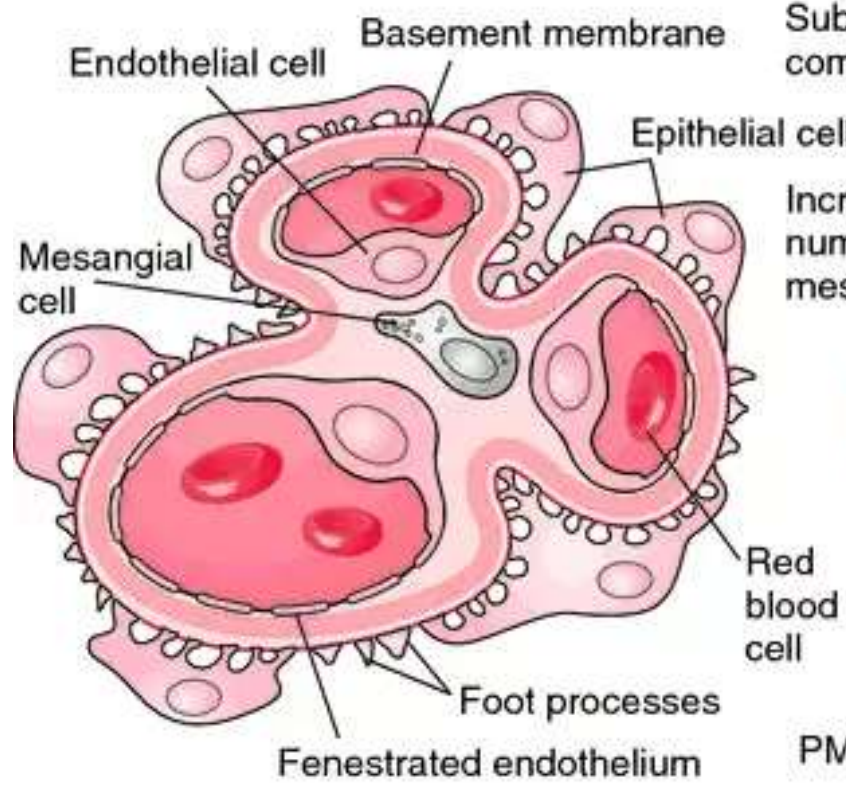
მკვრივი დეპოზიტის დაავადება (DDD) და C3 გლომერულონეფრიტი (C3GN) არის მემბრანოპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი, რომლებიც კლასიფიცირდება როგორც **C3 გლომერულოპათიები.**



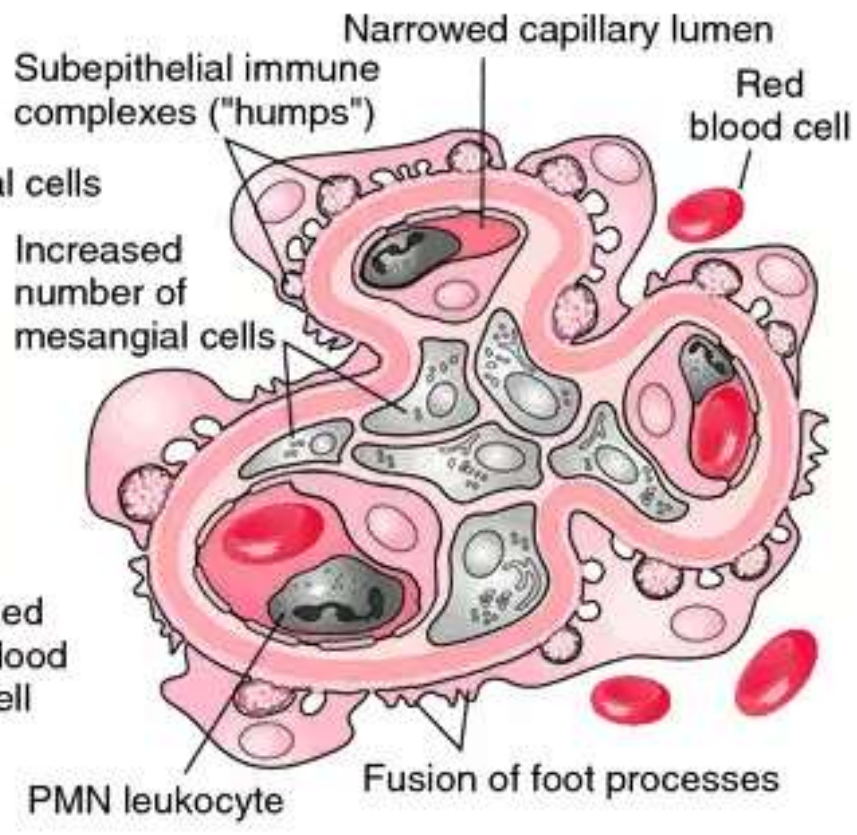
მკვრივი დეპოზიტების
დაავადება არის იშვიათი
აუტოიმუნური თირკმლის
დაავადება.
ახასიათებს კომპლემენტის
კასკადის ალტერნატიული
გზის შექმნილი თუ
თანდაყოლილი
დისრეგულაცია, რაც იწვევს
შრატში C3-ის დონეს
დავქითებასა და
გლომერულებში C3
ჩალაგებას

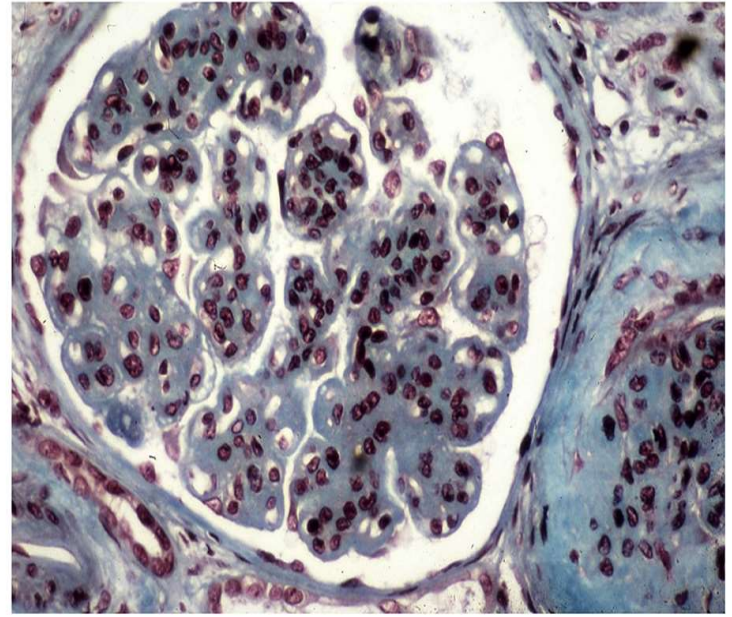
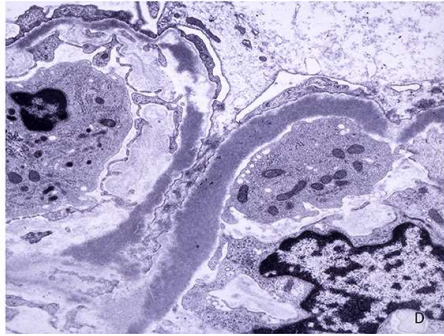
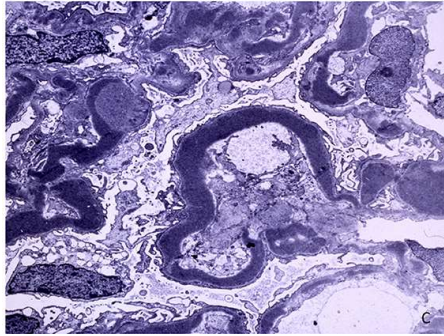
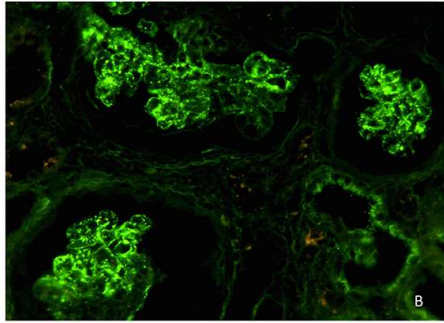
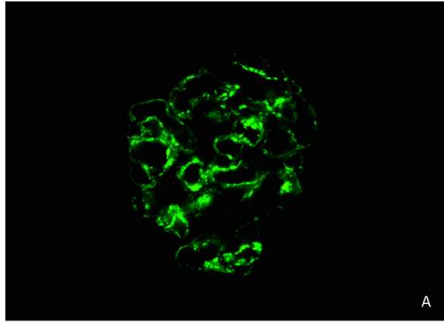


A



B





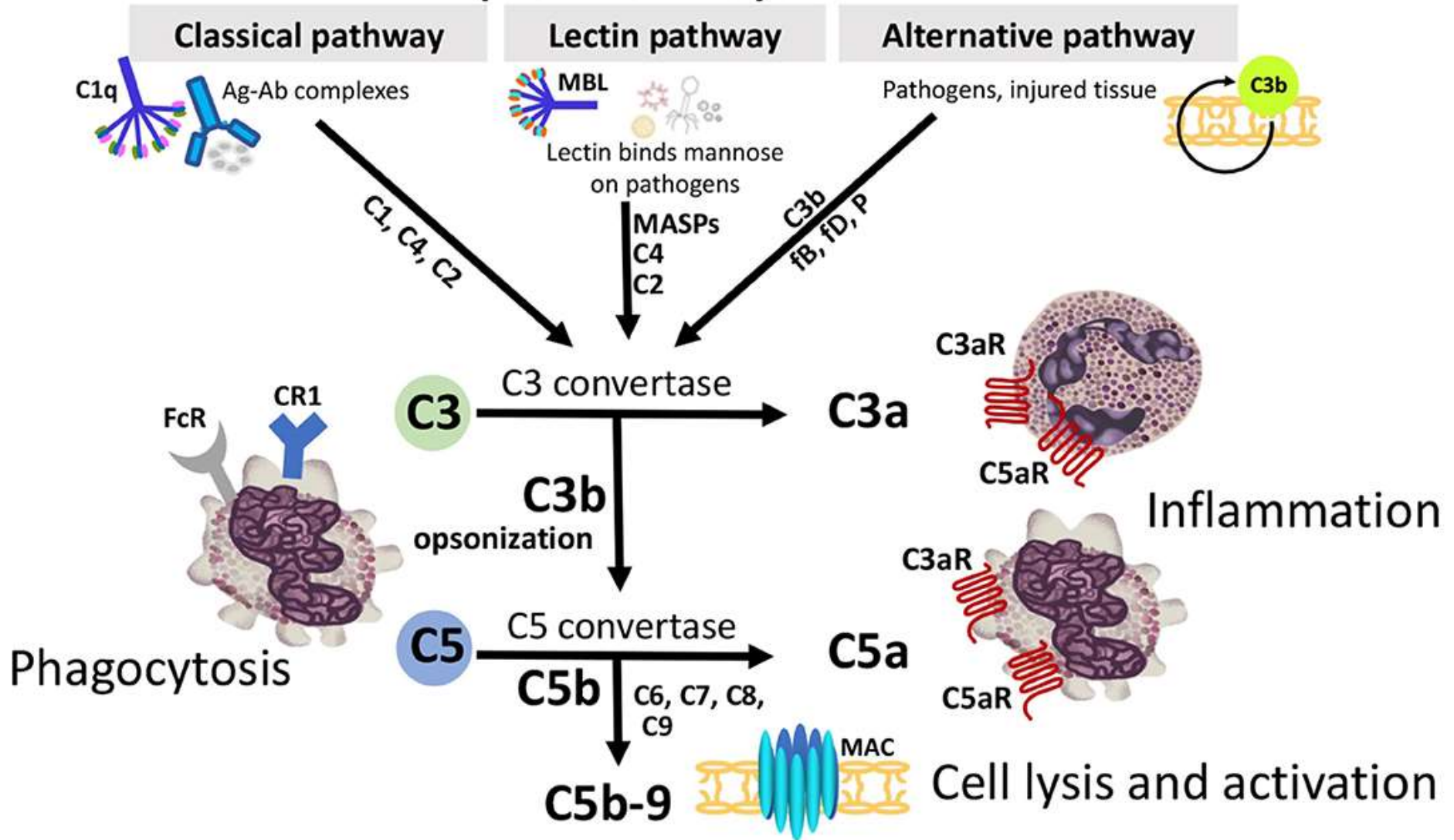
DDD და C3GN-ის კლინიკური გამოვლინებები მოიცავს შემდეგს:

- ჰემატურია /პროტეინურია
- კომპლემენტის სისტემის ცვლილებები: შრატში C3 დონის დაქვეითება
- თირკმლის ფუნქციის გაუარესება
- ჰიპერტენზია

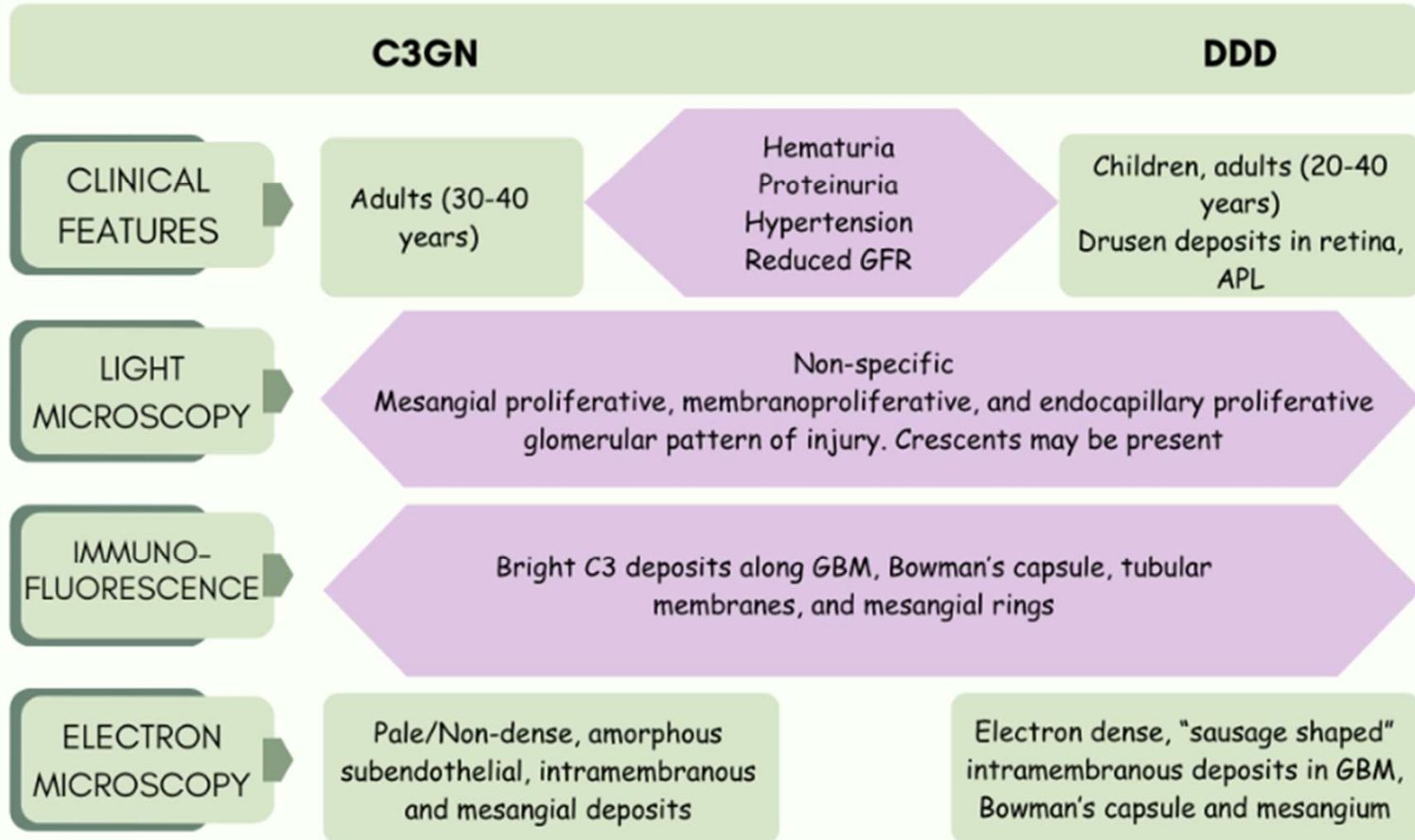
ექსტრარენული გამოვლინებები:

- ბრუშეს ბადურის მემბრანში ჩაფლული Drusen
- Barraquer-Simons (ან Dunnigan-Kobberling) სინდრომი.

Complement system



C3 GLOMERULOPATHY



APL: Acquired partial lipodystrophy, GBM: Glomerular basement membrane

დიფერენციალური დიაგნოზი:

კომპლემენტის სეროლოგია, განსაკუთრებით შრატში C3 დაქვეითება და შრატის ნორმალური C4 დონე, გადამწყვეტია DDD-ის დიაგნოზისთვის.

- პოსტინფექციური და პოსტრეტოკოკული გნ
- წვრილი სისხლძარღვების დაიზიანებით მიმდინარე ვასკულიტები
- ლუპუს ნეფრიტი
- aHUS
- C3GN

პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ბიოფსიით დადასტურებული DDD ან C3GN, დამატებითი ტესტირება უნდა ჩატარდეს გლომერულოპათიის ძირითადი ეტიოლოგიის იდენტიფიცირებისთვის, მკურნალობის სწორი ტაქტიკის განსაზღვრის მიზნით.

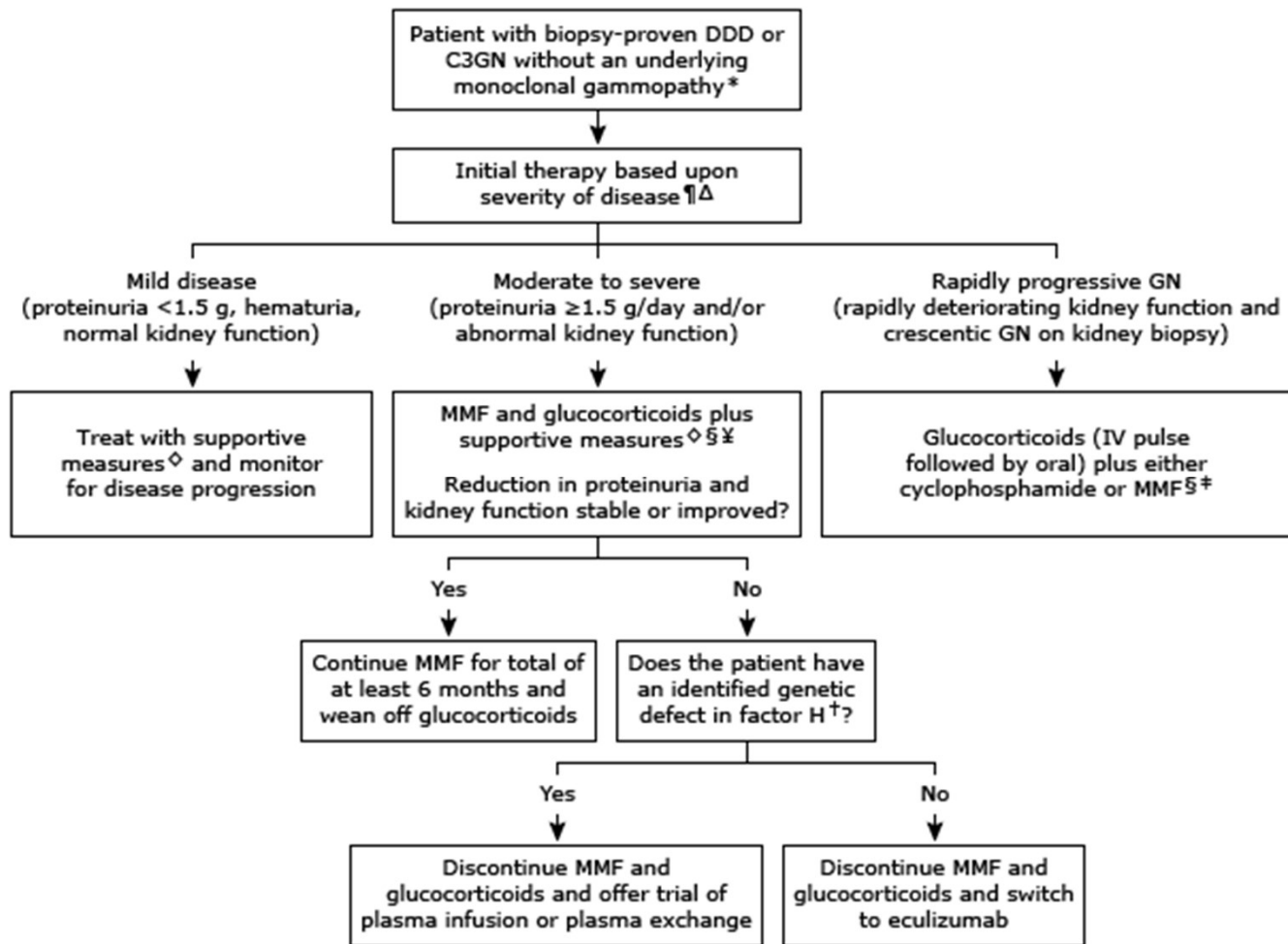
შრატის კომპლემენტის ცილების გაზომვა:

- Serum C3 and C4
- Soluble C5b-9 (soluble membrane attack complex or sMAC) –
- Serum factor H
- Serum factor B, factor I, and membrane cofactor protein (MCP, CD46) –

აუტოანტისხეულების ტესტირება

- C3 nephritic factor (C3NeF)
- C5 nephritic factor (C5NeF)
- C4 nephritic factor (C4NeF)
- Other autoantibodies

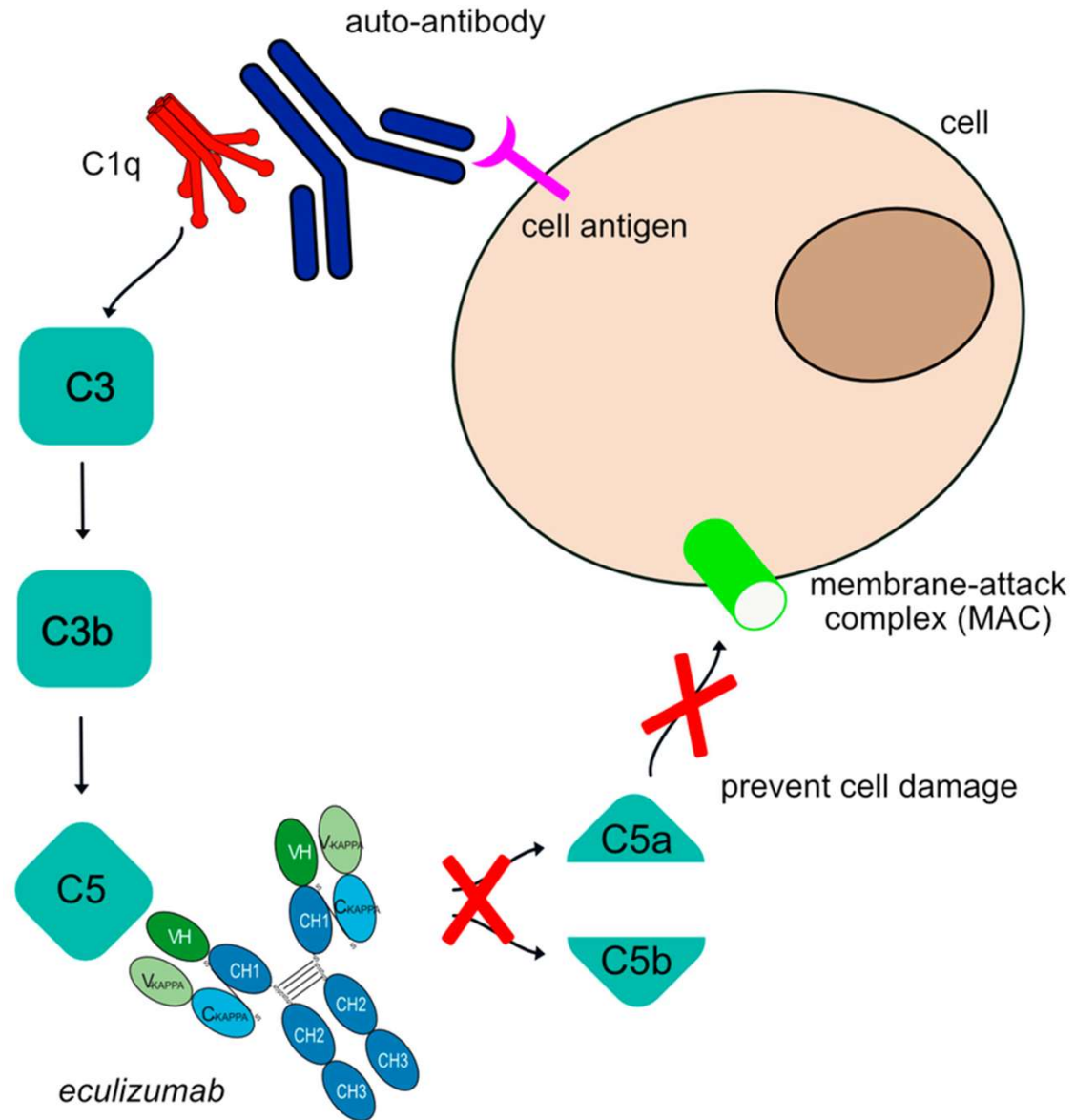
გენეტიკური ტესტირება - factor H, factor I, C3, and complement factor H-related (CFHR) proteins (CFHR1-5) მაკოდირებელი გენების მუტაციების ტესტირება.



Eculizumab მოქმედების მექანიზმი

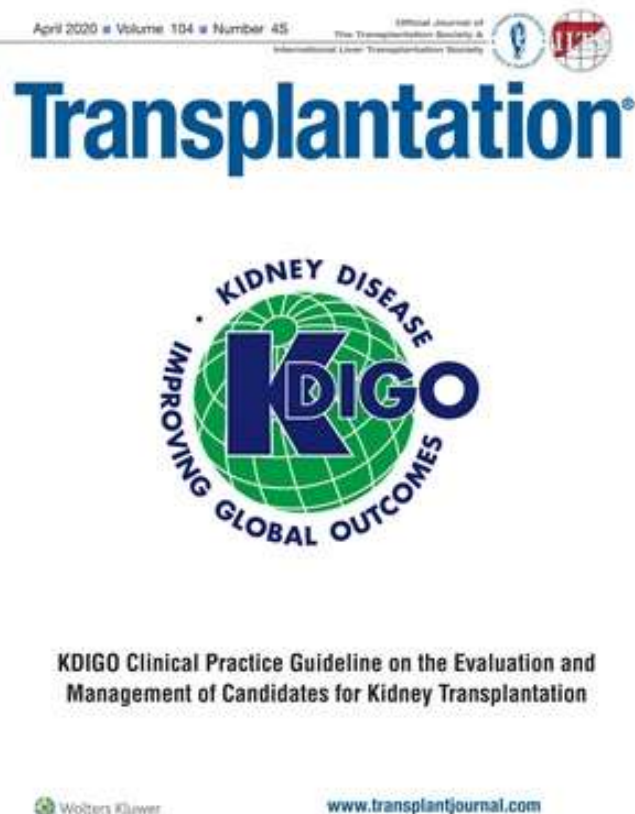
დოზა:

eculizumab 900 mg (IV)
კვირასი, 4-5 კვირა
1200 mg IV ორ კვირაში
ერთხელ.



Study of NM8074 in Adult C3 Glomerulopathy Patients	NCT05647811	Not yet recruiting	<ul style="list-style-type: none"> C3 Glomerulopathy 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: NM8074 	NovelMed Therapeutics	Intervention
Controlled Trial Evaluating Avacopan in C3 Glomerulopathy	NCT03301467	Completed WITH RESULTS	<ul style="list-style-type: none"> C3 Glomerulopathy (C3G) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Avacopan Drug: Avacopan Matching Placebo 	ChemoCentryx	Intervention
Study of ARO-C3 in Adult Healthy Volunteers and Patients With Complement Mediated Renal Disease	NCT05083364	Recruiting	<ul style="list-style-type: none"> C3 Glomerulopathy IgA Nephropathy 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: ARO-C3 Drug: Placebo 	Arrowhead Pharmaceuticals	Intervention
A Proof-of-Concept Study of Danicopan for 6 Months of Treatment in Participants With C3 Glomerulopathy (C3G)	NCT03369236	Completed WITH RESULTS	<ul style="list-style-type: none"> C3 Glomerulopathy C3 Glomerulonephritis Dense Deposit Disease 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Danicopan Drug: Placebo 	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Intervention
Safety Study of IgAN, LN, MN, & C3 Glomerulopathy Including Dense Deposit Disease Treated With OMS721	NCT02682407	Unknown status	<ul style="list-style-type: none"> IgAN Lupus Nephritis MN 1 more 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: OMS721 (narsoplimab) 	Omeros Corporation	Intervention
Evaluation of a Renin Inhibitor, Aliskiren, Compared to Enalapril, in C3 Glomerulopathy	NCT04183101	Recruiting	<ul style="list-style-type: none"> C3 Glomerulopathy Membranoproliferative Glomerulonephritis Complement Abnormality 2 more 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Aliskiren Drug: Enalapril 	Region Skane	Intervention

C3 გლომერულოპათიები და თირკმლის ტრანსპლანტაცია.



9.6. Immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN) and C3 glomerulopathy (C3G)

9.6.2.1: We recommend not excluding candidates with C3G from kidney transplantation; however, the risk of recurrence should be considered and discussed with the candidate (1B).

9.6.2.2: We suggest that candidates with C3G be screened for genetic or acquired causes for the dysregulation of the complement alternative pathway to guide treatment and inform risk of recurrence (2C).

9.6.2.3: Loss of a prior graft due to recurrent C3G indicates a high risk of recurrence upon subsequent transplantation and this factor should be a major consideration in determining candidacy (Not Graded).

C3 გლომერულოპათიები და თირკმლის ტრანსპლანტაცია.

მთვარი დილემა:

როგორ უნდა იმართონ C3 გლომერულოპათიის მქონე პაციენტები ტრანსპლანტაციამდე და დაავადების რეციდივის შემდეგ?

რისკის სტრატეგირებს:

- თირკმლის ტრანსპლანტაცი არ უნდა დაიგეგმოს თირკმლის ფუნქციის დაკარგვისა და მწვავე ანთების დროს.
- არ არსებობს სარწმუნო მონაცემები , შრატის კომპლემენტის სისტემის რომელი ანომალიები განაპირობებს დაავადების რეციდივს მაღალ რისკს
- მონოკლონურ გამოპათიასთან ასოცირებული C3Gn რეციდივის მაღალი მაჩვენებელი

მორეციდივე C3G-ის მკურნალობა:

- არ არსებობს ცნობილი და აღიარებული სტრატეგიები C3G-ის რეციდივის რისკის შესამცირებლად
- ანტიკომპლექტური თერაპიის გამოყენება ეფუძნება მცირე კვლევებს ???

CLINICAL RESEARCH

Clinical Findings, Pathology, and Outcomes of C3GN after Kidney Transplantation

Zand, Ladan^{*}; Lorenz, Elizabeth C.^{*}; Cosio, Fernando G.^{*}; Fervenza, Fernando C.^{*}; Nasr, Samih H.[†]; Gandhi, Manish J.[†]; Smith, Richard J. H.[‡]; Sethi, Sanjeev[†]

[Author Information](#) 

Journal of the American Society of Nephrology 25(5):p 1110-1117, May 2014. | DOI: 10.1681/ASN.2013070715

ORIGINAL INVESTIGATION · Volume 73, Issue 3, P316-323, March 2019

 [Download Full Issue](#)

Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series

[Renu Regunathan-Shenk](#) ¹  · [Rupali S. Avasare](#)² · [Woojin Ahn](#)³ · ... · [David J. Cohen](#)³ · [Gerald B. Appel](#)³ · [Andrew S. Bomback](#)³

... [Show more](#)

[Affiliations & Notes](#)  [Article Info](#) 

C3 გლომერულოპათიები და თირკმლის ტრანსპლანტაცია.

Recurrence of immune complex and complement-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in kidney transplantation

Background



Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) represents a histologic pattern of glomerular injury which may be due to several etiologies.



Few studies have analyzed post-transplant recurrence of MPGN according to current classification.

Methods



Retrospective cohort

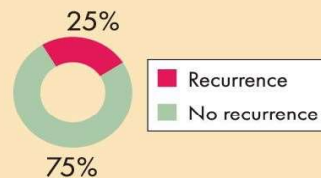
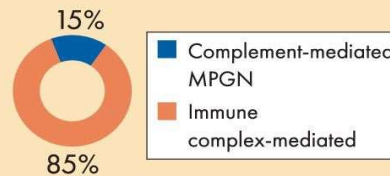
- 11 hospitals
- 1981–2021
- Median follow-up 79 months



220 kidney graft recipients

- Biopsy-proven native disease due to MPGN
- Assessed recurrence

Results



**37%
Kidney failure**

The main predictors were development of **rejection** and **recurrence**

**25%
Disease recurrence**

Over a median of **16 months** after kidney transplantation

**Higher
recurrence**

Dysproteinemia (67%)
Complement-mediated (62%)

**Remission
determinants**

Early time to recurrence:
eGFR < 30 ml/min/1.73 m²
Serum albumin < 3.5 g/dl

Conclusion

One-fourth of patients developed recurrence in the allograft, especially in cases with complement-mediated disease or in those associated with dysproteinemia.

Patients Transplanted for C3 Glomerulopathy and Primary Immune-Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis



COHORT AND METHODS



Prospective observational multicentre study from Switzerland



C3G/IC-MPGN transplanted patients included

n=41



Followed up for a mean 4.7 years

RESULTS



Mean age at transplant
48 years



Living donation
53%



Disease recurrence in
17% patients



Mean time to recurrence
1.2 years



New onset or rapidly increasing proteinuria was an early marker of recurrence



Graft loss in recurrence vs no recurrence
28% vs 11%



Disease recurrence was the primary cause of graft loss in all patients



14% patients died during follow up

C3G/IC-MPGN, C3 Glomerulopathy/Immune-Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis

KI REPORTS
Kidney International Reports

Halfon M et al, 2024

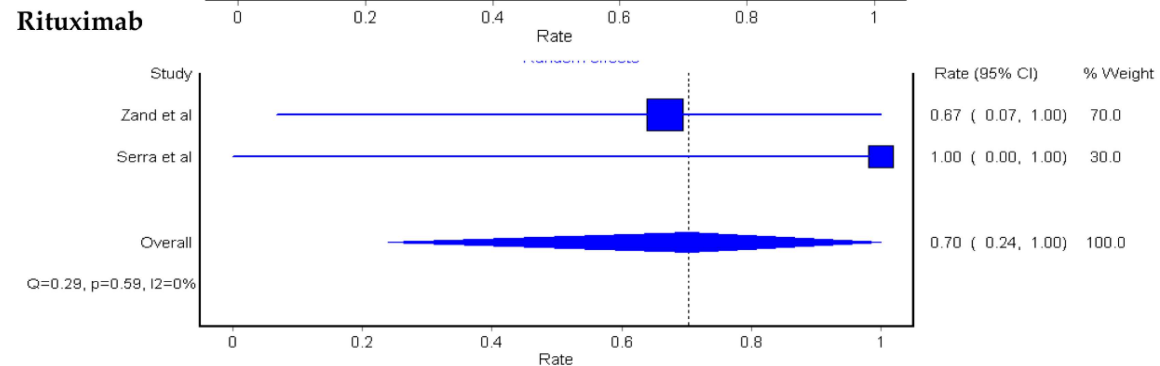
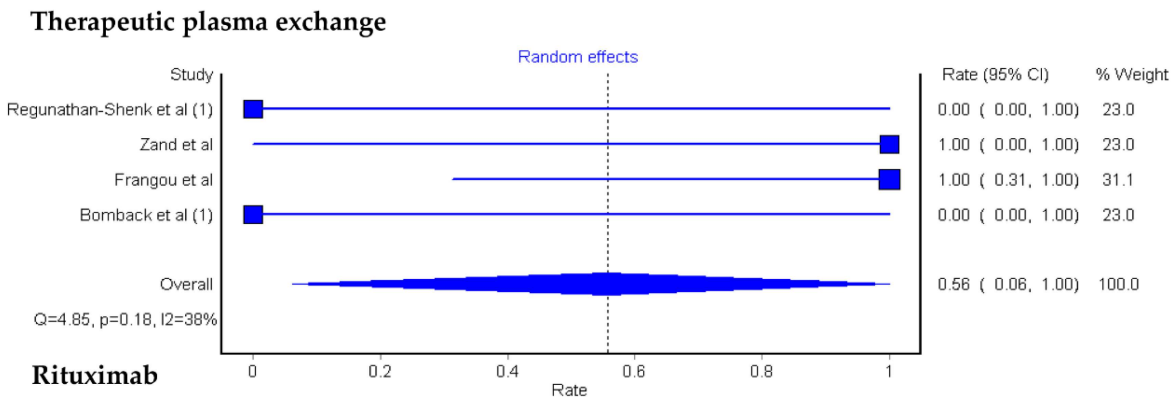
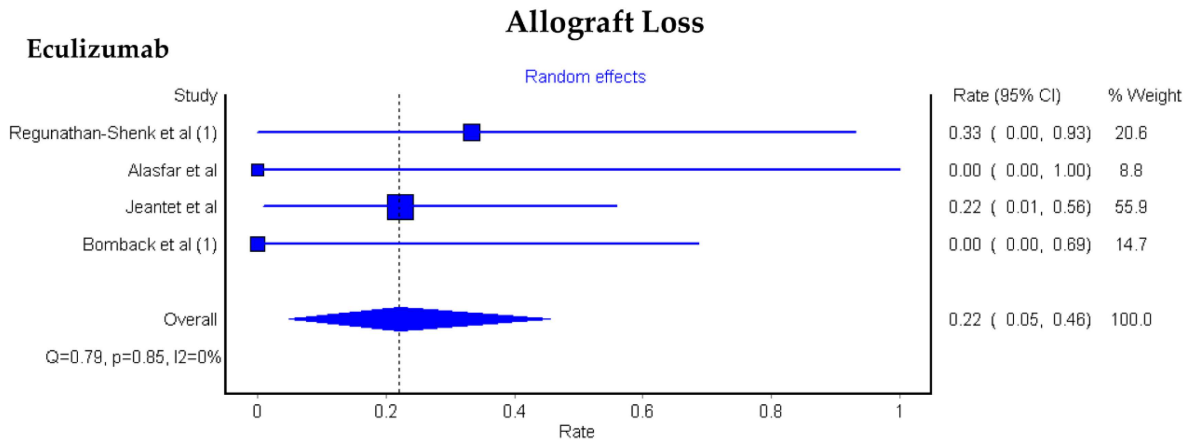
Visual abstract by:
Krishnam Penmatsa. MD,DM,DNB.
X@krishnadoctor1

Conclusion This study provides important insights into the epidemiology and outcome of C3G/IC-MPGN patients and their grafts after kidney transplantation. The data also suggest that proteinuria may serve as an early biomarker of disease recurrence and should be considered in patient management as well as an endpoint in current trials using novel complement modulators.

Treatment of C3 Glomerulopathy in Adult Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review

Authors: by Maria L Gonzalez Suarez, Charat Thongprayoon, Panupong Hansrivijit, Karthik Kovvuru, Swetha R Kanduri, Narothama R Aeddula, Aleksandra I Pivovarova, Api Chewcharat, Tarun Bathini, Michael A Mao, Arpita Basu and Wisit Cheungpasitporn

Link: <https://www.mdpi.com/2076-3271/8/4/44>



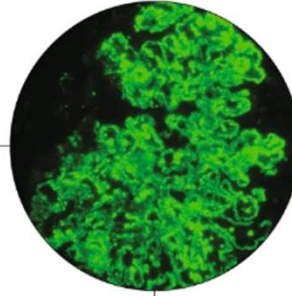
მთავარი გზავნილები:

- C3 გლომერულოპათიებს მიეკუთვნება მკვრივი დეპოზიტების დაავადება (DDD) და C3 გლომერულონეფრიტი (C3GN).
- ორივე დაავადება გამოწვეულია კომპლემენტის ალტერნატიული გზის შეძენილი ან გენეტიკური, პათოლოგიური გააქტიურებით.
- DDD ძირითადად ვლინდება ბავშვებში, ხოლო C3GN ზრდასრულ პაციენტებში.
- ძირითადი ჰისტო-მორფოლოგიური ნიშნებია: გლომერულურის უჯრედოვნების ზრდა, გორგლოვანი კაპილარების დიფუზური გასქელება. იმუნოფლურესენციით ვლინდება C3 ჩალაგება, იმუნოგლობულინების არარსებობით ან მწირი დეპოზიტებით.
- ორივე დაავადება იწვევს თქდ-ის ტემინალური სტადიის განვითარებას
- ტრანსპლანტაციის შემდეგ მაღალი რეციდივით
- არ არსებობს აღიარებული თერაპიული მიდგომა.

გმადლობთ ყურადღებისთვის !



C3 dominant glomerulonephritis



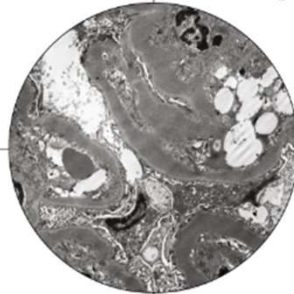
PIGN

- ~30% of cases of PIGN are C3 dominant
- Complement abnormalities are presumed to be transient or part of the recovery from infection
- C3 normalization should occur within 8 weeks; reclassification to C3 glomerulopathy is warranted if C3 remains abnormal at 12 weeks

Paraprotein-associated glomerulonephritis

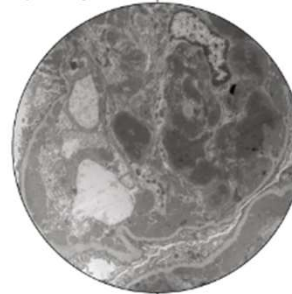
- In adults aged >50 years, C3 dominant glomerulonephritis is most often associated with a paraprotein
- Complement biomarkers are abnormal in a subset of patients with a paraprotein
- Complement dysregulation might be caused by a paraprotein (heavy chain and/or light chain) acting as a factor H autoantibody or nephritic factor
- Paraprotein-targeted therapy seems to improve the prognosis of C3 glomerulopathy

C3 glomerulopathy



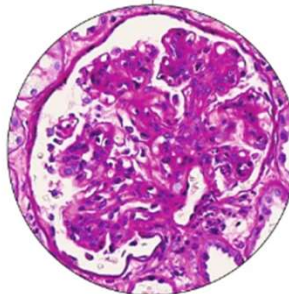
DDD

- ~33% of C3 glomerulopathy cases
- Electron microscopy reveals highly electron-dense, osmiophilic, sausage-shaped deposits that thicken and transform the lamina densa of the glomerular basement membrane
- Mass spectrometry reveals complement components in the deposits

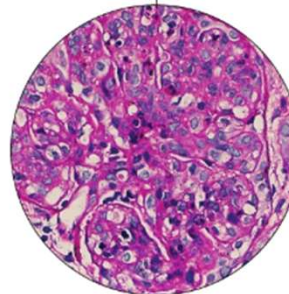


C3GN

- ~66% of C3 glomerulopathy cases
- Electron microscopy reveals deposits with a similar electron density to matrix components
- Patients have an increased likelihood of C5 convertase dysregulation
- Mass spectrometry reveals terminal complement components in the deposits



Proliferative glomerulonephritis



MPGN or ICGN

- ICGN can be associated with complement dysregulation
- Transition to C3 glomerulopathy (and vice versa) can occur
- Biopsy-confirmed C3 glomerulopathy might be reclassified as ICGN by pronase unmasking of immunoglobulin deposits