



Skåne Centre of
Excellence - in Health

Membranoproliferativa glomerulonefriter

Zivile Békássy

Barn- och Ungdomsmedicinska kliniken SUS Lund

Bosön 2015-11-03

1

Membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN)

- Patogenes
- Ny klassifikation
- Klinik & diagnostik
- Behandling
- Patient fall

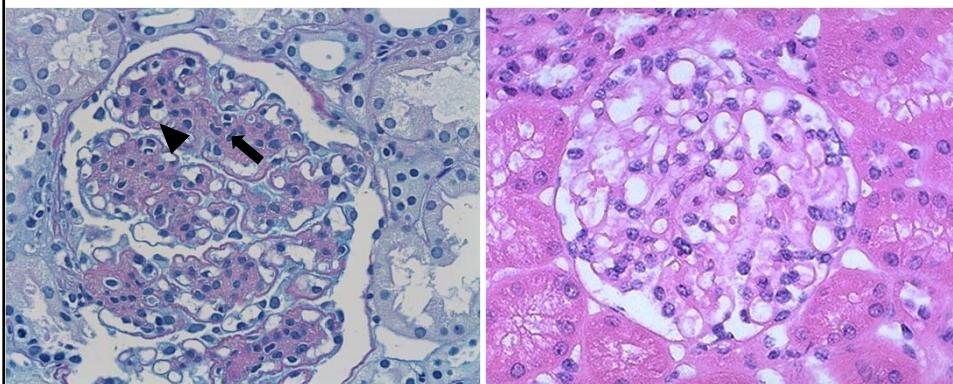
2

Membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN)

- Hos barn <10% av alla glomerulonefriter
- Hos vuxna
 - Upp till 20% i Europa och Nord Amerika
 - 30-40 % i Asien, Afrika och Syd Amerika

3

Membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN)



Förtjockade kapillärväggar (pilhuvud)
Cellökning mesangialt (pil)
Lobulering av glomerulus

Normal glomerulus

4

Membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN)

| | | |
|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|
| Membranproliferativt mönster | | Ljusmikroskopi |
| MPGN typ I | 60-70% | |
| MPGN typ II (dense deposit disease) | 20-30% | Elektronmikroskopi |
| MPGN typ III | 5-10% | |
| Etiologi/patogenes | | Immunhistokemi/ Immunfluorescens |

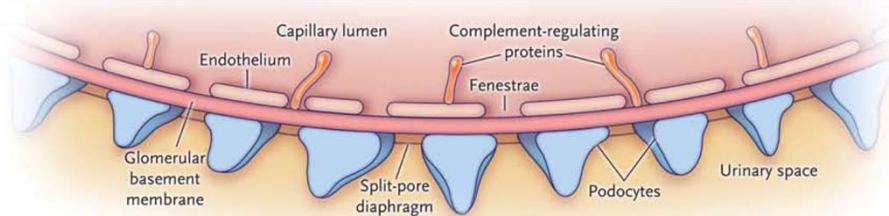
5

Membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN)

- Immunkomplex-medierad MPGN
- Komplement-medierad MPGN

6

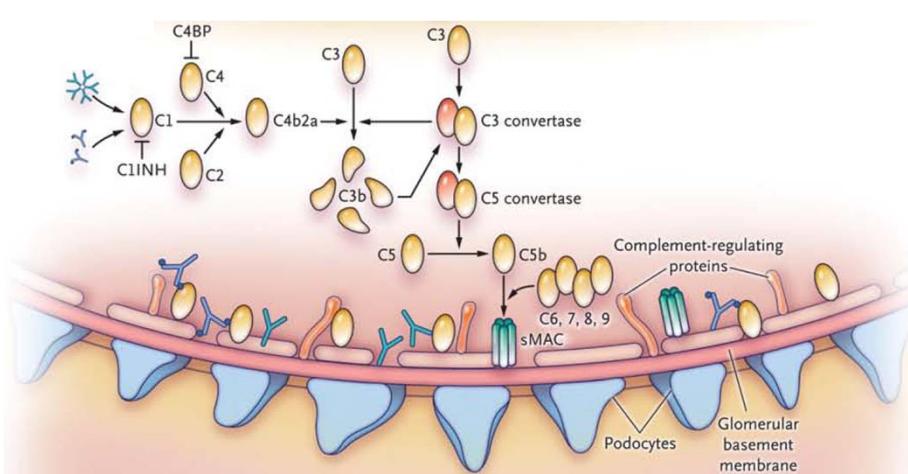
Normal glomerulär kapillärvägg



Sethi et al, NEJM 2012

7

Immunkomplex-medierad MPGN

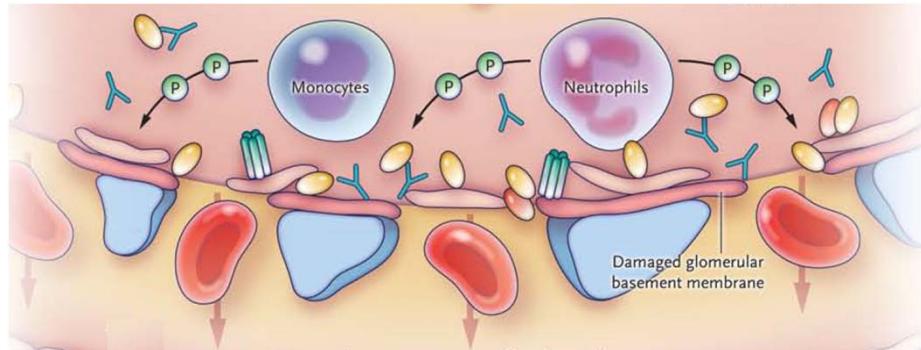


Skadans uppkomst

Sethi et al, NEJM 2012

8

Immunkomplex-medierad MPGN

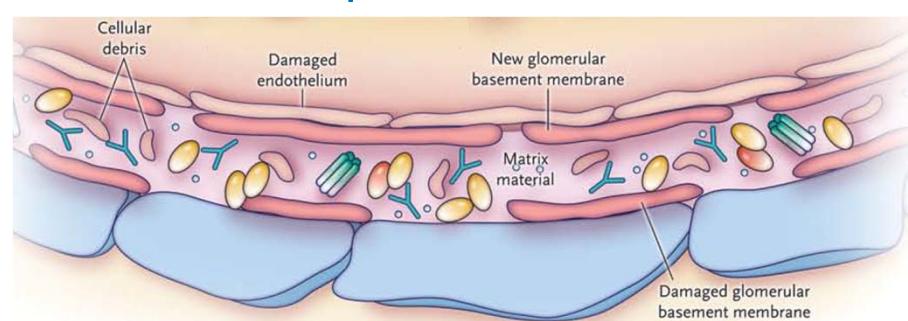


Proliferationsfas

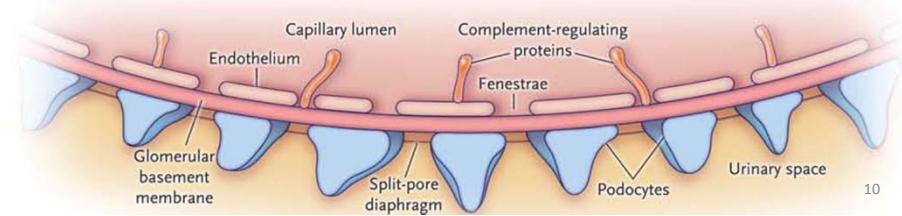
Sethi et al, NEJM 2012

9

Immunkomplex-medierad MPGN



Reparationsfas



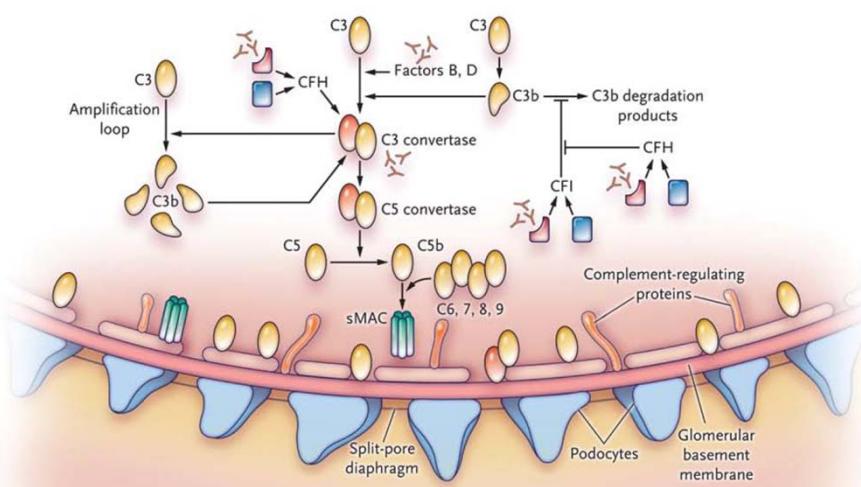
10

Immunkomplex-medierad MPGN

- Kroniska infektioner (ihållande antigenemi)
 - Hepatit C, B, HIV
 - Parasitinfektioner (malaria, shistosomiasis)
 - Infekterade shuntar
- Autoimmuna sjukdomar (SLE)
- Monoklonala gammopatier (monoklonala immunglobuliner vid tex maligna blodsjukdomar)
- Idiotipisk immunkomplex-medierad MPGN som uteslutningsdiagnos

11

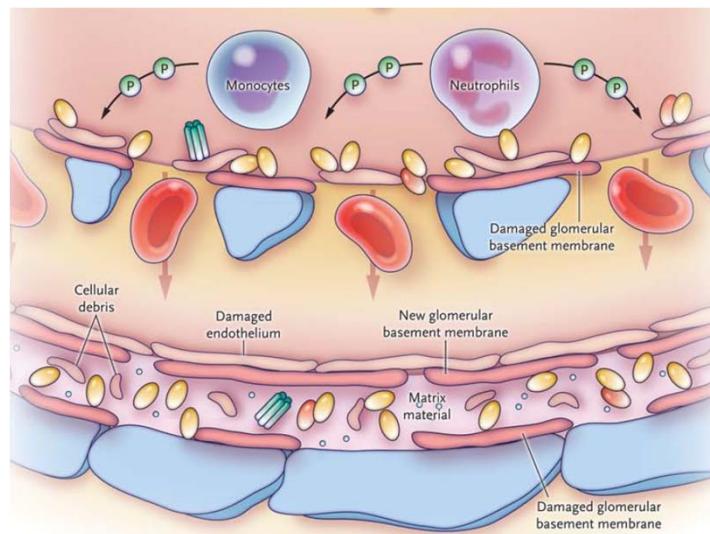
Komplement-medierad MPGN



Sethi et al, NEJM 2012

12

Komplement-medierad MPGN

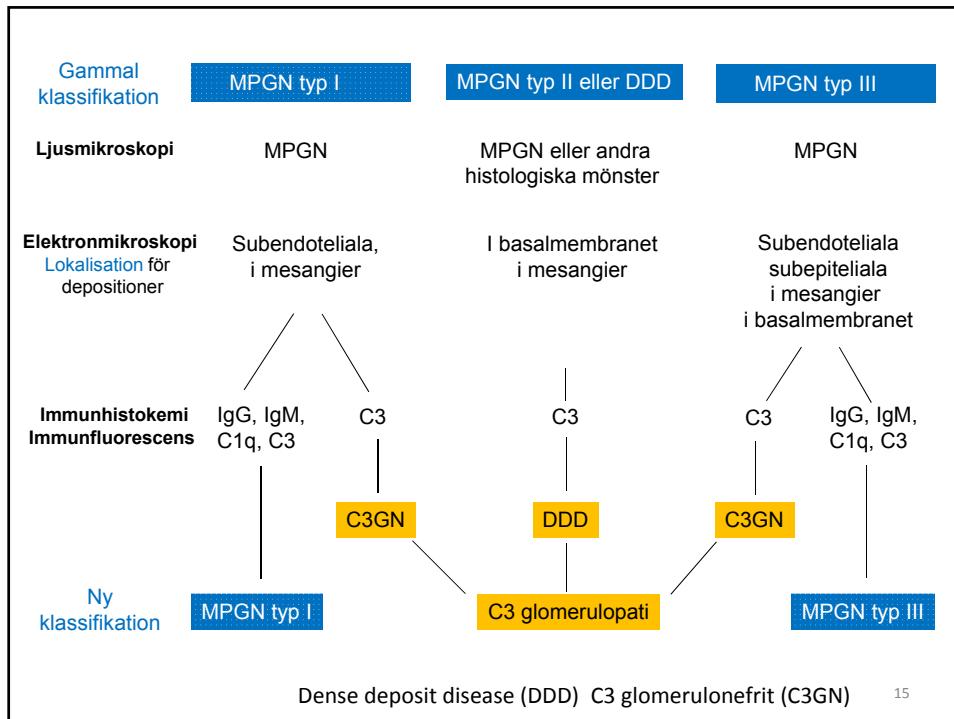


13

Komplement-medierad GN

- Autoantikroppar
- Mutationer/polymorfismer i gener för komplementproteiner
- Defekt reglering av alternativa vägen

14



C3 glomerulopati

- Dense deposit disease
- C3 glomerulonefrit
- Immunfluorescens intensitet för C3 ≥ 2 ggr starkare än intensitet för IgG, IgM, C1q
- Ljusmikroskopiska mönster:
 - Membranproliferativt
 - Mesangioproliferativt
 - Endokapillärt proliferativt
 - Crescentnefrit

16

Klinisk bild likartad

- Hematuri (makro-eller mikroskopisk)
- Proteinuri (nefrotiskt syndrom ca 50%)
- Asymptomatisk mikroskopisk hematuri/proteinuri
- Hypertoni (30 % vid debut)
- Njurfunktions nedsättning varierande grad
- **Hypokomplementemi vanlig, grundanalys:**
 - ↓ C4 eller C4/C3 (aktivering den klassiska vägen)
 - ↓ C3 (aktivering den alternativa vägen)

17

Lab diagnostik immunkomplex-medierad MPGN

- Hepatit B, C, HIV
- Bakteriella infektioner
- C3, C4, C1q
- ANA (antinukleära antikroppar), ds DNA
- Plasma och urin elfores

18

Lab diagnostik C3 glomerulopatier

Alla patienter

- C3, C4
- C3 nephritic factor
- Faktor H
- S-elfores
- Screening för *CFHR5* faktor H-relaterad protein 5 mutation

Valda fall

- Faktor B
- C5
- C3d, C3a
- TCC, C5a
- Anti-faktor H
- Anti-faktor B
- Screening för mutationer i komplement reglerande gener (*CFH*, *CFI*, *MCP*), gener för aktiverande proteiner (*C3*, *CFB*), CFH-CFHR locus

Pickering MC et al, C3 glomerulopathy: consensus report, Kidney Int, 2013

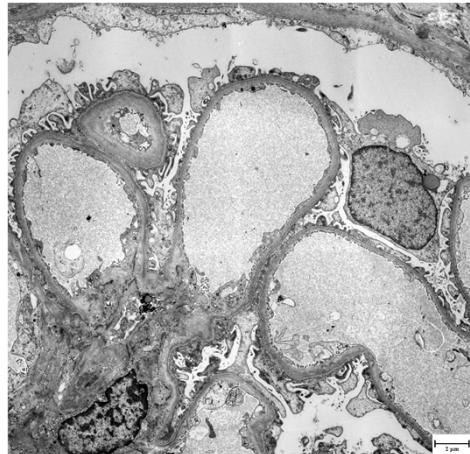
19

Dense deposit disease (DDD)

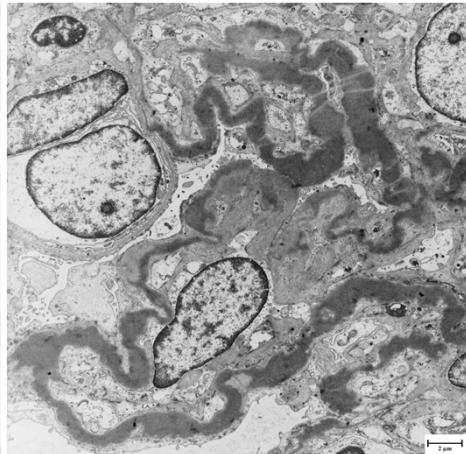
- 2-3/miljon
- Debut 5-15 år
- Låg C3
- C3 nephritic factor (80-85 %)
- ESRD (40-50%) efter ca 10 år
- Hög risk för recidiv efter transplantation med ökad risk att förlora transplantatet

20

Dense deposit disease (DDD)

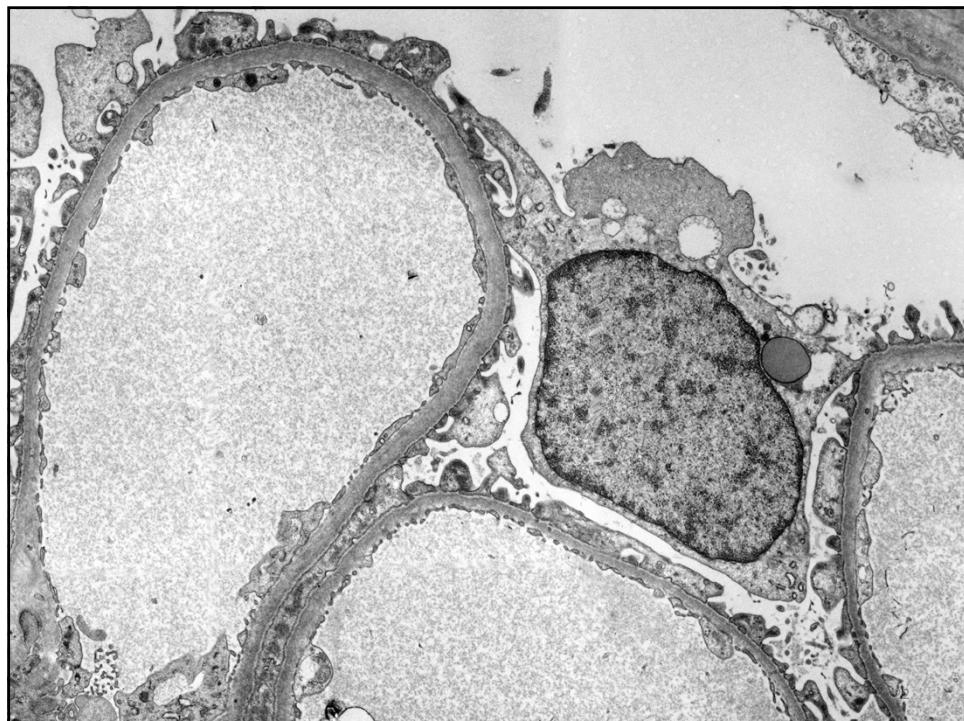


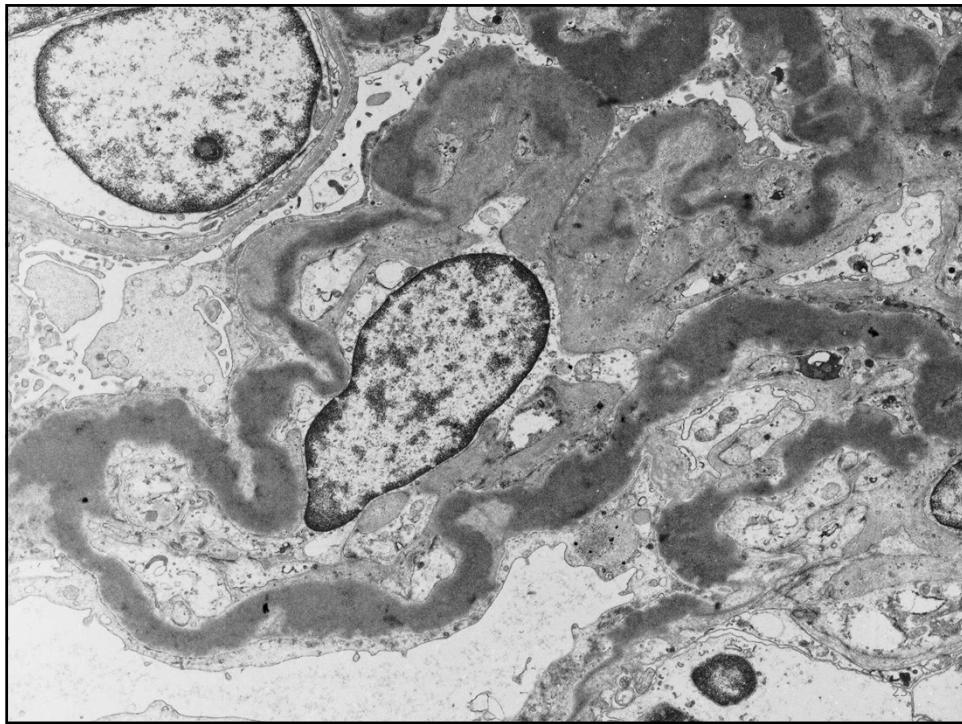
Väsentligen normala glomerulära
kapillärer hos en patient med minimal
changes nefrotiskt syndrom i remission



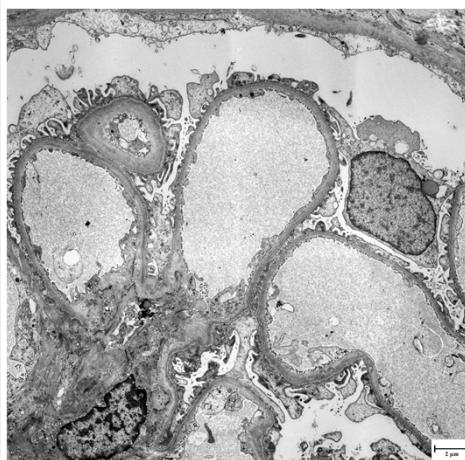
Elektronitäta depositioner
(dense deposits) i
basalmembranet hos en
10 årig flicka med DDD

21

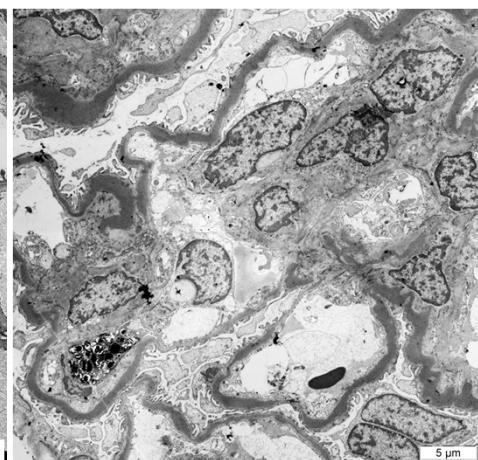




Dense deposit disease (DDD)



Väsentligen normala glomerulära kapillärer hos en patient med minimal changes nefrotiskt syndrom i remission



Dense deposits i basalmembranet och mesangieproliferation hos en 9 årig flicka med DDD

24

Extrarenala manifestationer vid DDD

- Ögon drusen
 - komplement depositioner i retina mellan Bruch's membran och pigment epitel
 - kan uppkomma redan under andra dekaden men sällan leder till synproblem
- Partiell lipodystrofi
 - komplement medierad lys av adipocyter (innehåller rikligt med faktor D)
 - förlust av subkutan fett i övre delen av kroppen

25

Drusen vid DDD



Retina hos 17 årig flicka 7 år efter DDD debut

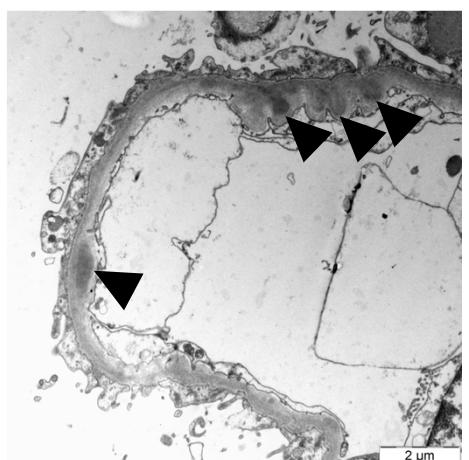
26

C3 glomerulonefrit (C3GN)

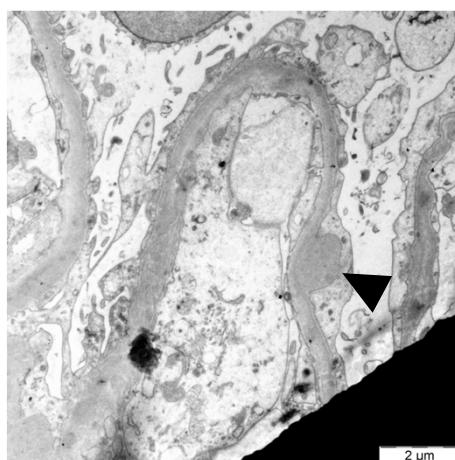
- Beskriven 2007
- C3 nephritic factor (40-50 %)
- Låg C3
- Terminal väg mer aktiverad än vid DDD
- Bättre behandlingssvar på C5 blockad?

27

C3 glomerulonefrit (C3GN)



Depositioner subendotelialt
(mellan endotelcellen och basalmembranet)
hos en 11 årig pojke



Deposit subepitelialt
(mellan basalmembranet och podocyternas
fotutskott) hos samma pojke

28

CFHR5 nefropati

- Subtyp av C3 glomerulonefrit
- Intern duplikation i *CFHR5*
- >100 individer av cypriotisk härkomst
- AD, penetrans 90%
- Mikroskopisk hematuri, revidiverande makroskopisk hematuri
- Varken nefrotisk proteinuri eller låg C3 rapporterade
- Progress till ESRD oftare hos män (78% vs 22%)
- Även i en familj utan cypriotisk härkomst

29

Behandling av immunkomplex-medierad MPGN

- När etiologin identifieras behandlas den underliggande sjukdomen

30

Behandling av idiopatisk immunkomplex-medierad MPGN

- Icke-nefrotisk proteinuri, normal njurfunktion:
ACE/Angiotensin receptor hämmare

Treatment of
idiopathic MPGN
8.2.1 (2012)



We suggest that adults or children with presumed idiopathic MPGN accompanied by **nephrotic syndrome** and **progressive decline of kidney function** receive oral cyclophosphamide or MMF plus low-dose alternate day or daily corticosteroids with initial therapy limited to less than 6 months. (2D)

31

Behandling av C3 glomerulopatier

- Ingen enskild beprövad effektiv behandling (fall rapporter och fall serier)
- ACE/Angiotensin receptor hämmare
 - behandlas de flesta pat för antiproteinurisk och nefroprotektiv effekt
 - kan vara tillräckligt vid lindrigare sjukdom (icke-nefrotisk proteinuri, normal njurfunktion)

32

Behandling av C3 glomerulopatier

- Steroider inkonsekventa resultat
- Gynnsam effekt kunde påvisas i randomiserad placebo kontrollerad studie hos barn med MPGN I och III men inte med MPGN II
(*Tarshish P et al, 1992*)

33

Steroider + MMF (mykofenolat mofetil)

- Spansk nationell retrospektiv studie
- Barn och vuxna 13-57 år
- Uppföljning 47 mån (16-93)

| Resultat | Ingen immun suppression | Steroider+MMF | Steroider med eller utan cyclofosfamid |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------|--|
| Antal pat | 20 | 22 | 18 |
| ESRD (end- stage renal disease) | 7 | 0 | 3 |
| Remission (komplett eller partiell) | 5 (25%) | 19 (86%) | 9 (50%) |

Rabasco C et al *Kidney Int* 2015

Steroider + MMF (mykofenolat mofetil)

- C3NeF positiva 11/23 testade
- Genetiska mutationer 3/12 testade (mutationer i *C3*, *CFH*, risk polymorfism i *MCP*)

Table 4 | Response to treatment according to immunological and genetic abnormalities

| | C3NeF (+) (n=11) | C3NeF (-) (n=12) |
|--------------------|------------------|---------------------|
| No IST, no. (%) | 1 (9) | 4 (33) |
| IST, no. (%) | 10 (91) | 8 (67) |
| Remission, no. (%) | 8 (80) | 3 (37) |
| ESRD, no. (%) | 2 (20) | 5 (63) ^a |

Abbreviations: C3NeF, C3 nephritic factor; ESRD, end-stage renal disease; IST, immunosuppressive treatments.

^aThree patients carried genetic abnormalities.

Rabasco C et al *Kidney Int* 2015

Andra behandlingar

- **Plasma**

Effektiv vid faktor H brist

Licht C et al *Kidney int* 2006

- **Plasmaferes**

i kombination med immunsuppression

gynnsam effekt i vissa fallrapporter

Krmar R et al *Clin Nephrol* 2011

Häffner K et al *Pediatr Nephrol* 2015

- **Rituximab (Mabthera)**

Giaime P et al *Clin Nephrol* 2014

Eculizumab anti-C5 antikropp

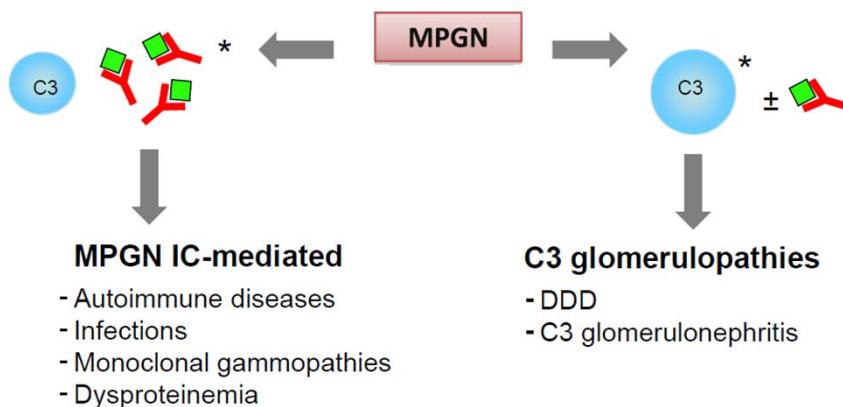
- Gynnsam effekt i de flesta publicerade fall men inte alla
(minskad proteinuri och/eller kreatinin, förbättrad histologi)

| Report (year) | Study design | Reported diagnosis (age at treatment/sex) | C3NeF | Treatment duration (months) | Clinical response |
|--|---|---|--------|-----------------------------|-------------------|
| Daina <i>et al.</i> (2012) [18] | Case report | DDD (22F) | + | 11 | Yes |
| Vivarelli <i>et al.</i> (2012) [19] | Case report | DDD (17M) | + | 18 + 9 | Yes |
| Radhakrishnan <i>et al.</i> (2012) [20] | Case report | MPGN Type 1 (16F) | + | 1.5 | Yes |
| McCaughan <i>et al.</i> (2012) [21] | Case report | Allograft recurrent DDD (29F) | + | 2.5 | Yes |
| Bomback <i>et al.</i> (2012) [22] | Prospective, open-label, uncontrolled trial | DDD (22M) DDD (42M) | - + | 12 9 | Yes No |
| | | Allograft recurrent DDD (32M) | - | 12 | Yes 50% 82% |
| | | C3GN (25M) | - | 12 | No |
| | | Allograft recurrent C3GN (22M) | + | 12 | No |
| | | Allograft recurrent C3GN (20M) | + | 12 | Yes |
| Gurkan <i>et al.</i> (2013) [23] | Case report | Allograft recurrent C3GN (21M) | + | 12 | Yes |
| Besbas <i>et al.</i> (2013) [24] | Case report | C3 glomerulopathy (16F) | - | 10 | No |
| Kerns <i>et al.</i> (2013) [25] | Case report | C3 glomerulopathy (16M) | - | 3.5 | Yes |
| Roussel-Rouvière <i>et al.</i> (2014) [26] | Case report | DDD (10M) | + | 6.5 | Yes |
| Ozkaya (2014) <i>et al.</i> [27] | Case report | DDD (14F) | + | 7 | Yes |
| Berthe-Aucejo <i>et al.</i> (2014) [28] | Case report | DDD (17M) | + | 3.5 | No |
| Sánchez-Moreno <i>et al.</i> (2014) [29] | Case report | Allograft recurrent DDD (14F) | + | 30 | Yes |

Barbour TD *et al* NDT 2014

37

Ta hem budskap

Noris M *et al* AJKD 2015
38

Flicka med MPGN I/III

- Född med mycket kort tunntarm
- TPN beroende, en del föda via gastrostomi
- Flertalet port-a-cath, återkommande septiska inf
- Multipla kärltromboser i thorax, cava sup syndr
- Flerårig rotationsbehandling med systemisk Tienam, Ekvacillin, Clindamycin
- Infektionsfri 1,5 år

39

Flicka med MPGN I/III

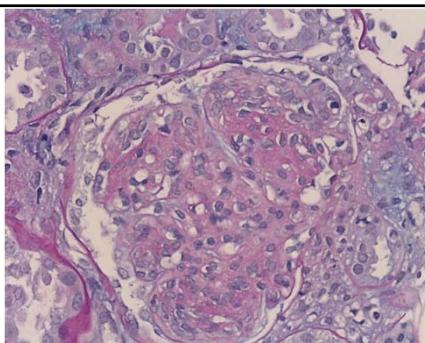
- Vid 6 års ålder okt -10 inlagd på kirurg avd
- Tilltagande svullnad i ansiktet (alltid svullen)
- Hypoalbuminemi 18 g/L ej ny tillkommen (27-28 g/L), får albumin infusion
- Ny tillkommen hypertoni 140/77
- Progress av trombos?
- Proteinförlust i tarmen?
- En episod av makroskopisk hematuri

40

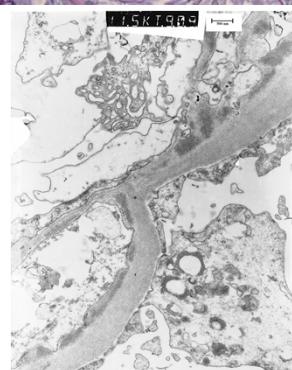
Flicka med MPGN I/III

- Svårreglerad hypertoni
- Övergående kreatinin stegring 44-74-44
- Tilltagande proteinuri: alb/krea index 4231 (<3.8 g/mol)
- Hepatit, SLE serologi neg
- C3 0.44 (0.77 -1.13 g/L)
- C4 0.08 (0.12-0.33 g/L)
- C1q 72 (78-131%)
- Aktivering via den klassiska vägen

41



IF positiv:
IgG, IgM, C3, C4, C1q



Subendoteliala
depositioner

42

Flicka med MPGN I/III

- "Shunt" nefrit
- Avläggsning av port-a cath inte möjligt
- Solu-Medrol x3, prednisolon hög dos
- Proteinuri med max alb/krea index 10.000
- Solu-Medrol x3
- Sandimmun Neoral + nedtrappande dos prednisolon + enalapril
- Avslutar prednisolon efter 6 mån, Sandimmun Neoral efter 11 mån, enalapril ngn mån senare
- Alb/krea index 9
- Iohexol clearance 83 ml/min/1,73 m²

43

Flicka med MPGN I/III

- Vid 9 års jan-15 pneumoni, Staff. epidermidis växt i blodet
- Recidiv av glomerulonefrit
- Alb/krea index max 729
- SLE serologi neg
- C3, C4 normalt, C1q 22 (78-131%)
- Biopsi visar lindrigare histologisk bild, mindre Ig, C3, C4 deposition men subendoteliala och subepiteliala depositioner på EM (MPGN typ III)
- Svarat på prednisolon, enalapril
- Alb/krea index 25

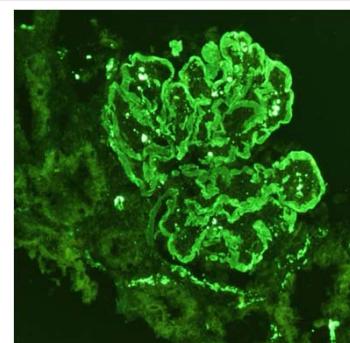
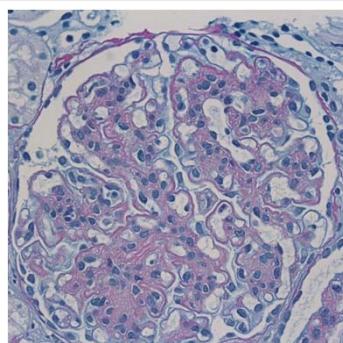
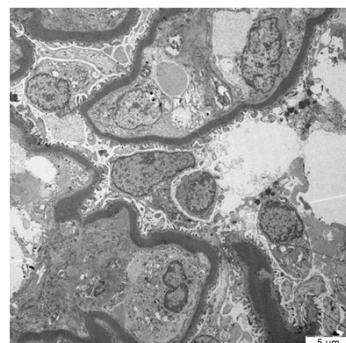
44

Flicka med DDD

- 7 årig flicka debut med mikroskopisk hematuri och lindrig proteinuri i samband med febril ÖLI
- 4 mån senare ökande proteinuri (alb/krea index 200)
- BT, kreatinin, albumin normala
- C3 0.46 (0.77-1.38 g/L)
- C3dg 20 (<5 mg/L)
- C3NeF positiv med alla tre metoder
- C4, properdin, CFH, CFI, CFB normala
- Inga mutationer i *CFH*, *CFHR5*, *C3*

45

MPGN

Inmärkning
för C3
Ig -Dense deposits
i basalmembranet

46

Flicka med DDD

- Rasilez (direkt renin hämmare) vad för att minska proteinuri jan-13
- Alb/krea index 546, s-albumin 25 g/L efter febril ÖLI mars -13
- Solu-Medrol x3, prednisolon i nedtrappande dos, Rasilez dagligen
- Alb/krea index 190, C3 1.14 g/L, C3NeF pos juli -13
- Slutar med prednisolon dec -14
- Fortsätter med Rasilez
- Alb/krea index 188, C3 0.66 g/L, C3NeF pos maj 15

47

Tack för uppmärksamheten



48