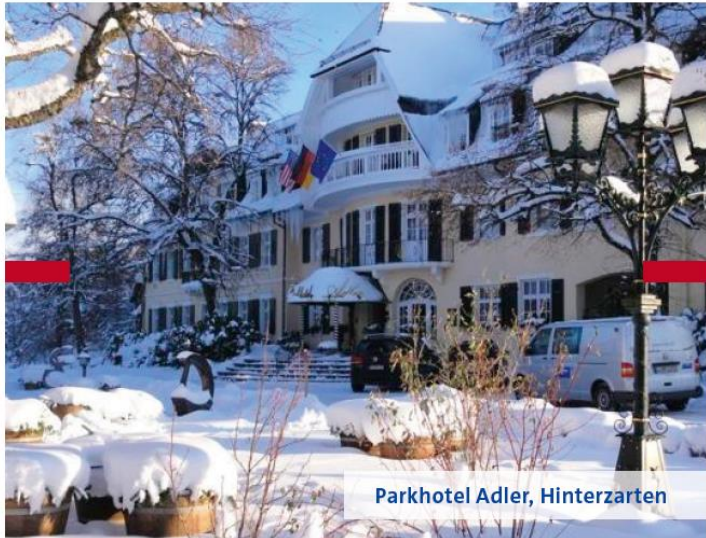


**PROGRAMM**

**19. TRANSPLANTATIONS-  
WORKSHOP**  
**08. - 10. Dezember 2017**



**Transplantationszentrum**

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. S. Fichtner-Feigl  
Sektionsleiter: Prof. Dr. P. Pisarski

Klinik für Innere Medizin IV  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. Walz

Wie hätten Sie es gemacht?  
*Besprechung interessanter  
pathologischer Fälle*

Arns / Becker, Köln

**TRANSPLANTATIONS  
ZENTRUM**



**KÖLN**

UH, m, \*1960 (1)

- Grunderkrankung: *FSGS* (24.7.1998)

**Prof. Dr. med. Udo Helmchen**

Kerninstitut für Pathologie  
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf  
Hamburg

Martinistr. 52  
D-20246 Hamburg  
Deutschland

Telefon (040) 42803 2160  
(040) 42803 3161  
Telefax (040) 42803 4961

**Lichtmikroskopie**

**Nierenmark und -rinde, letztere mit neun getroffenen Glomeruli, davon zwei mit jeweils segmentalen Schlingenverdichtungen in Hampolnähre mit hier ausgebildeten strangförmigen Synechien zwischen den Kapselblättern und mit vermehrter extrazellulärer Matrix. Die übrigen Glomeruli nicht zellreicher als normal und mit unauffälligen Kapselräumen. Tubulärer Apparat der Rinde bis auf wenige atrophische Harnkanälchen gut erhalten. Proximal eine mäßige zytoplasmatische Eiweißspeicherung. Interstitium weitgehend zart. In mehreren distalen Tubuli des Markes Eiweißzylinder. Nierenmark ohne entzündlichzellige Infiltrate. Präglomeruläre Gefäße mit regelrechtem Wandaufbau.**

**Immunhistologie**

**Im glomerulären Mesangium und in den segmentalen Schlingenverdichtungen uncharakteristische Ablagerungen von IgM und C1q-Komplement. IgA, IgG, C3-Komplement und Fibrinogen/Fibrin negativ.**

**Elektronenmikroskopie**

**Glomeruläre Kapillaren mit herdförmigem Verlust der Deckzellfüßchen. Keine mesangialen, subendothelialen und subepithelialen Depots. Keine Basalmembranaufsplitterungen.**

**Diagnose**

**Fokale und segmentale Sklerose bei inkompletten glomerulären Minimalläsionen (minimal changes). Ganz geringgradige kleinherdige Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose.**

# UH, m, \*1960 (1)

- Grunderkrankung: *FSGS (24.7.1998)*
- Dialysebeginn: *5.4.2004*
- Transplantation: *13.08.2014 (WZ 10,4 Jahre), keine Restdiurese*
- Immunologie: *keine präformierten HLA-Ak*



# Immunological Overview

Name

<b>UH *1960</b>			
TP	13.08.14		
FV	15.05.17		

	ABO	A	A	B	B	Cw	Cw	DR	DR	DR (public)	DR (public)	DQ	DQ	Bw	Bw
Typing of Recipient	0+	3	31(19)	7	35	4	7	15(2)	17(3)	51	52	6(1)	2	6	-
Typing of Donor	0+	2	25(10)	7	8	-	7	15(2)	3	51	52	6(1)	2	6	-
MM		2	25	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Cum AB Specificities

Datum	LCT PRA %		virtuelle PRA	HLA ELISA		XM		mixed Cells	Bemerkung Spezifities, V.a., u.a.m	MFI					
	- DTT	+ DTT		KL 1	KL 2	T	B								
22.09.05	0			neg	neg										
09.01.06	0														
12.01.07	0														
07.01.08	0			neg	neg										
07.01.09	0			neg	neg										
11.01.10	0			neg	neg										
10.01.11	0			neg	neg										
09.01.12	0			neg	neg										
14.01.13	2			neg	neg										
06.01.14	0			neg	neg										
13.08.14	0			neg	neg										
14.11.14	0														
31.12.14	0														
25.02.15	0														
24.04.15	0														
19.06.15	0														
30.06.15															
12.02.16	0														

**Transplantation; keine DSAs**

keine DSAs

keine DSAs

keine DSAs

keine DSAs

keine DSAs

keine DSAs

keine DSAs

# UH, m, \*1960 (1)

- Grunderkrankung: *FSGS (24.7.1998)*
- Dialysebeginn: *5.4.2004*
- Transplantation: *13.08.2014 (WZ 10,4 Jahre), keine Restdiurese*
- Immunologie: *keine präformierten HLA-Ak*
- Spender: *SCD, 43 Jahre, MM ABDR: 2/1/0, KIZ 12,5h WIZ2 38m*
- CMV Spender/Empfänger: *pos/neg (Gancyclovir Prophylaxe)*
- Initiale Immunsuppression: *Basiliximab.TAC.MPS.Pred*
- SGF\* (2x HD): *Thymoglobulin  $\Sigma$  150 mg/5 Tage*

\*slow graft function

# FKDS

		ultra OP					u. N6x						
		Datum	13.8.14	14.8.14	15.8.14	17.8.14	20.8.14	21.8.14	26.8.14	29.8.14			
Nierengröße	[cm x cm x cm]						12,5	14 x 5,9	13,7 x 5,8				
Parenchym	Breite [mm]						6,5	17	19				
	Dichte <small>1= normal 2= vermindert 3= verdichtet</small>		1	1	1		1	1	1				
Pyelon	Stauungsgrad 0-3		0	0	0		0	0	0				
	Katheter <small>Doppel-/ Ureterenkath.</small>		07	07	m		07	07	07				
Perirenalregion	Größe RF [mm] <small>H= Hämatom L= Lymphozele S= Serom</small>		∅	∅	∅		∅	∅	∅	⊕ im unteren Nierenpol, im Tagesverlauf Größen konstant			
A. iliaca ext.	syst. V <sub>max</sub> [cm/s]	P <sub>i</sub>	triph	triph		tri	tri	triph.	triph				
V. iliaca ext.	provokationsabh. Fluß ja/nein				ja								
Anastomose	Allaising												
A. renalis	Flußprofil [1-5]	P <sub>i</sub>	R <sub>i</sub>	1		1	0,7	1	0,7	1	1		
Segmentarterien	oberes Organdrittel Flußprofil [1-5]	P <sub>i</sub>	R <sub>i</sub>	weicheb.		1	0,7	1/2	1	0,62	1	0,54	
	mittleres Organdrittel Flußprofil [1-5]	P <sub>i</sub>	R <sub>i</sub>	1/4		4	(1-4)	1/2	1	0,57	1	0,58	
	unteres Organdrittel Flußprofil [1-5]	P <sub>i</sub>	R <sub>i</sub>	1/4		4	nd	1	0,6	1	0,48	1	0,57
Perfusionsindex	Parenchym-perfusion [%]	Perfusions-verlust [%]				80!							
Stammvenenfluß	ja/nein		ja										
Bemerkungen	Polgefäß/intrarenale RF/Ureter... (Eventuelle Beschreibung auf extra Blatt)						Dunkelrot, eher besser werdend	VOT 33mm, 2. Atem-mittel					WZ klar
Untersucher	In Druckbuchstaben!	TAN	SCHTENACK				M. G. S.	TAN	TAN	TAN			

P<sub>i</sub> Pulsatilitätsindex  
R<sub>i</sub> Widerstandsindex  
syst. V<sub>max</sub> Systolische Maximalgeschwindigkeit

Flußprofil

- 1 Normal
- 2 Diastolisch vermindert
- 3 Diastolischer Nullfluß
- 4 Geringe Amplitude
- 5 pulsatil

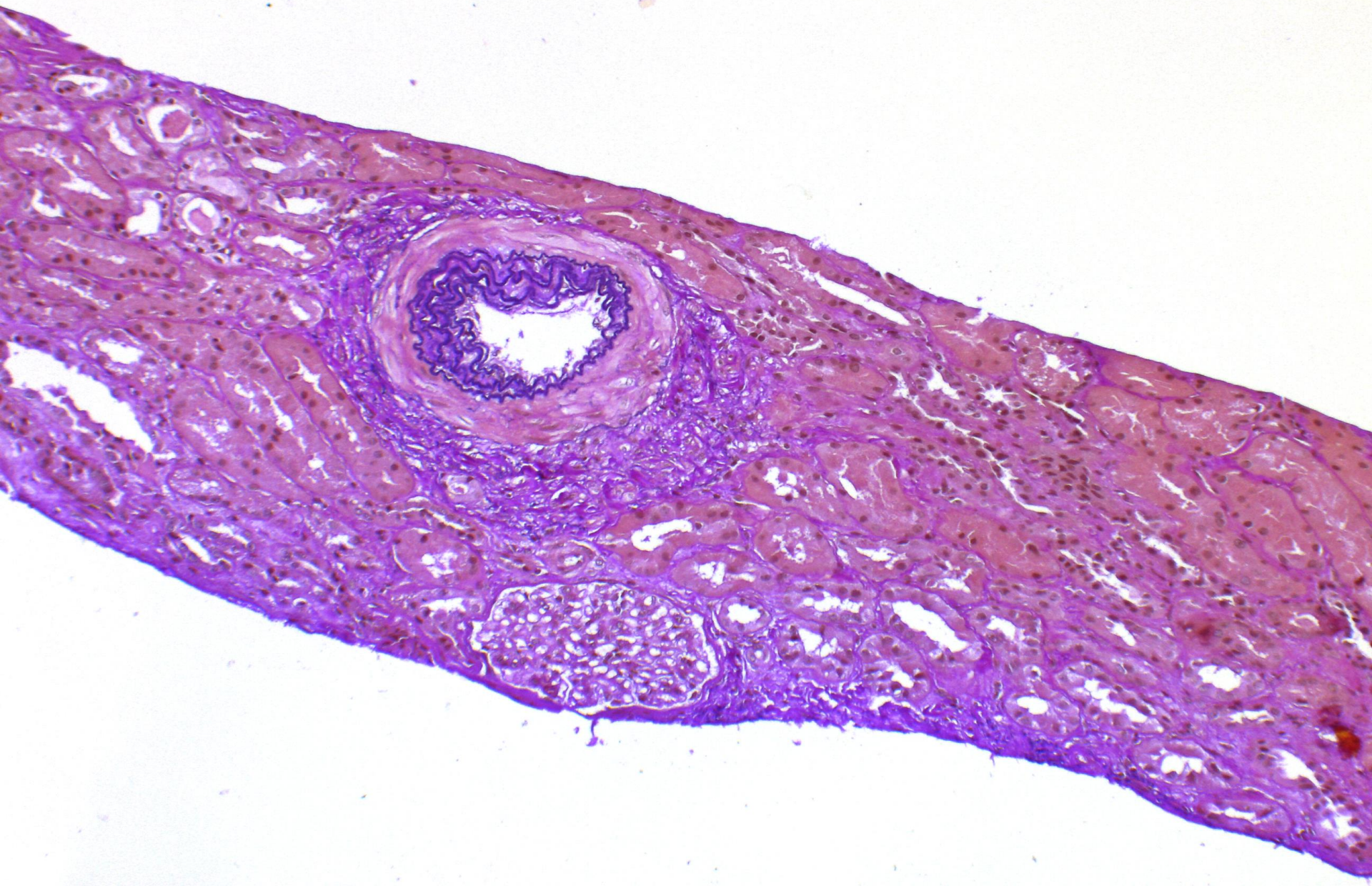
Perfusionsindex: Parenchymperfusion  
Anteil des perfundierten Parenchyms im Powermode  
z.B. Parenchymbreite 20 mm, perfundierter Anteil 15 mm: 0,75  
Perfusionsverlust  
Geschwindigkeitsverlust vom Hilus zur Peripherie

# UH, m, \*1960 (2)

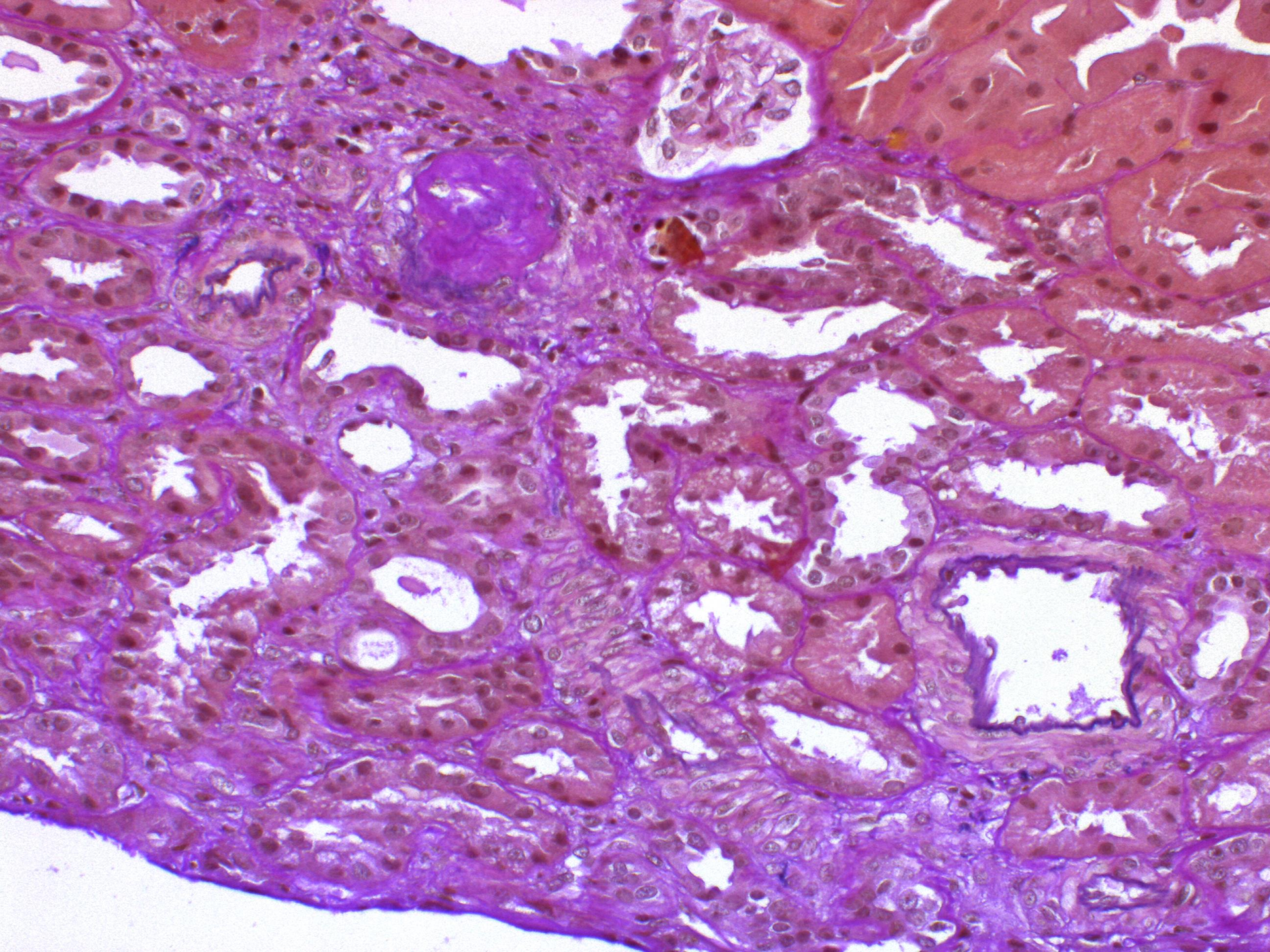
- Ab 5. Tag pop: große Proteinurie  
(1.637/1.064/3.080 mg/l Albumin i.U.)

Becker's 1. Fall

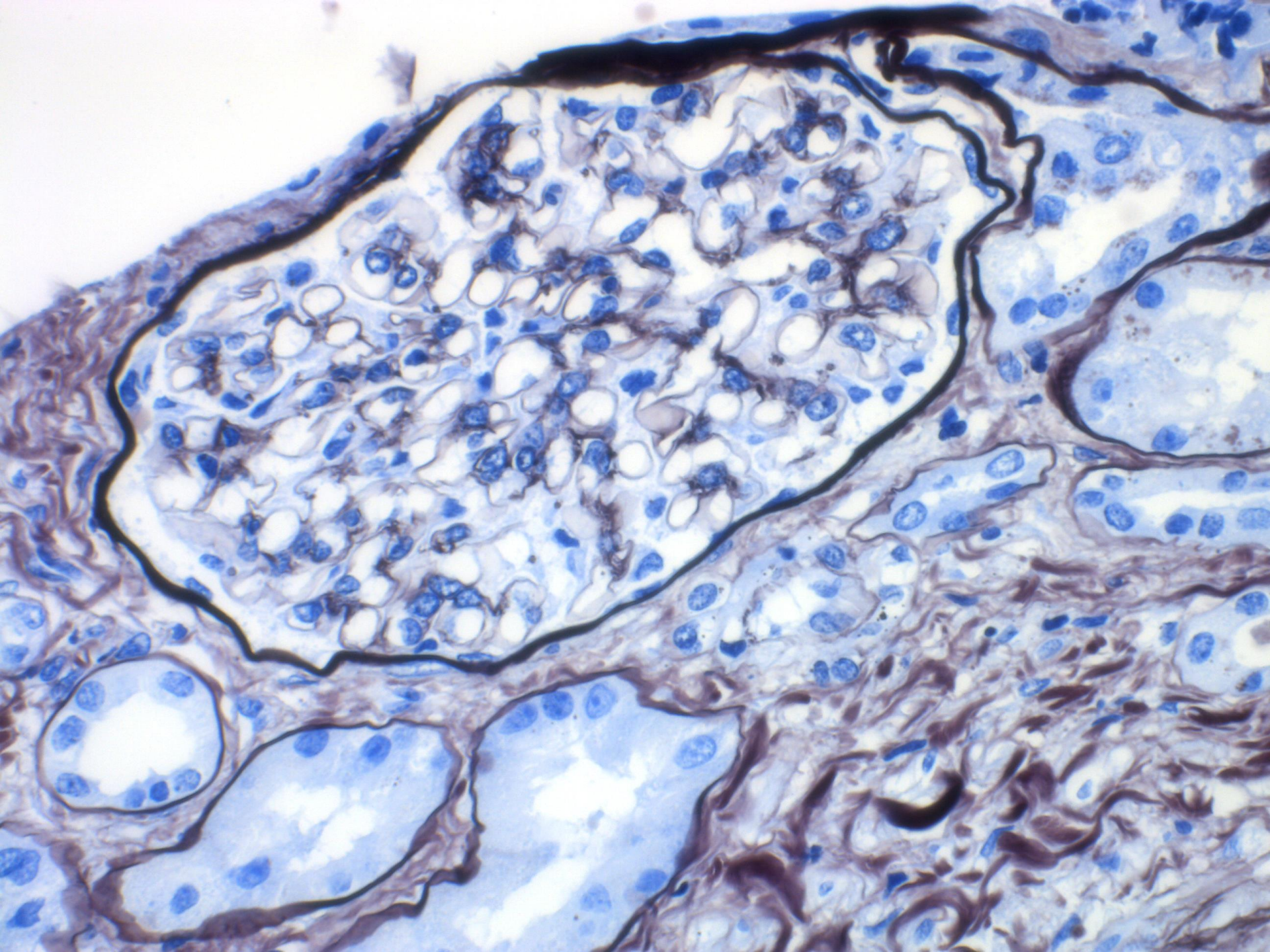




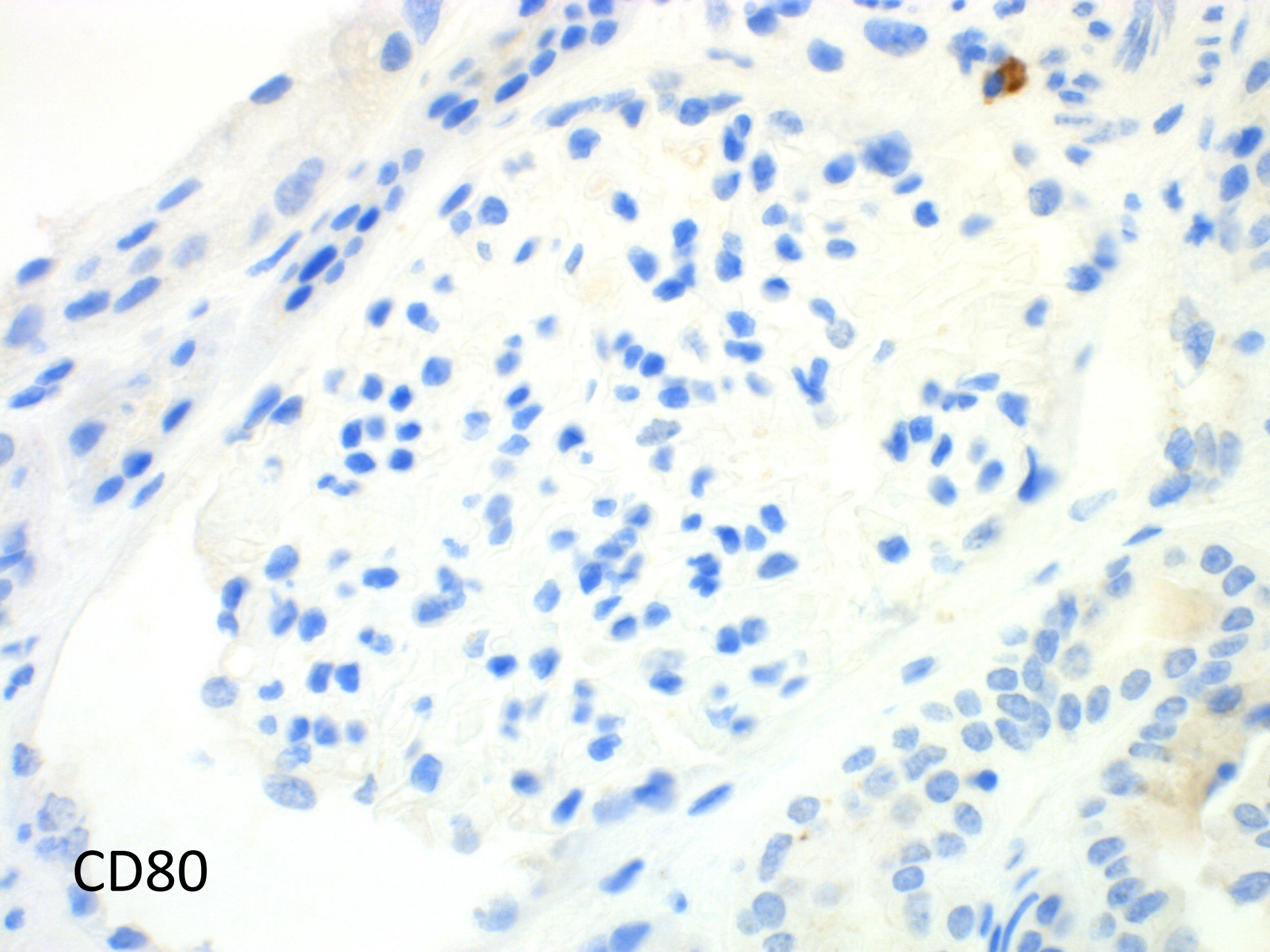






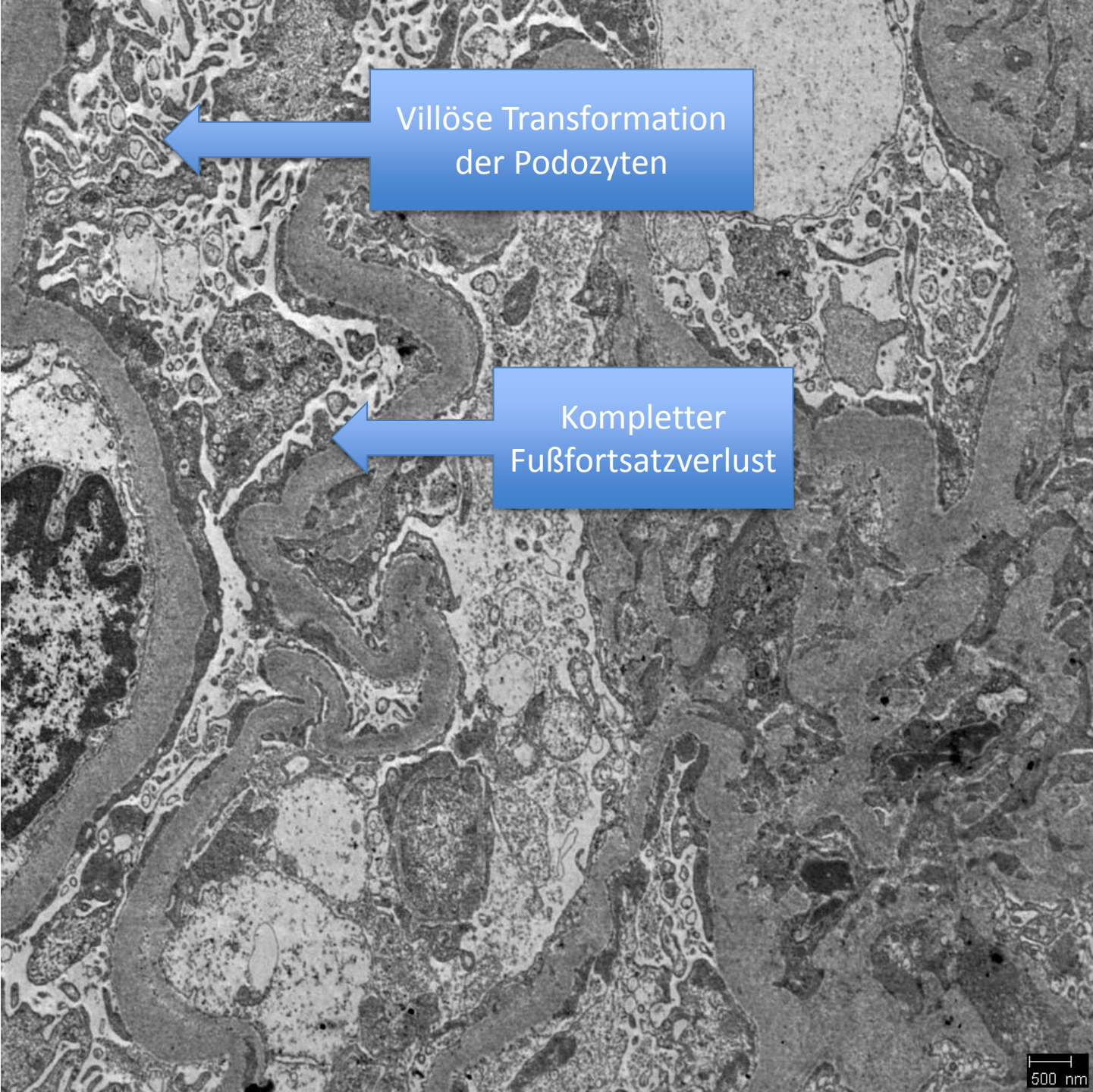






CD80





Villöse Transformation  
der Podozyten

Kompletter  
Fußfortsatzverlust

500 nm

# Histologische Diagnose

Hier nicht erfaßte Rekurrenz der  
Grunderkrankung FSGS

Verdacht auf akute zelluläre Abstoßung  
(Borderline)

Geringer akuter und potentiell reversibler  
Tubulusschaden

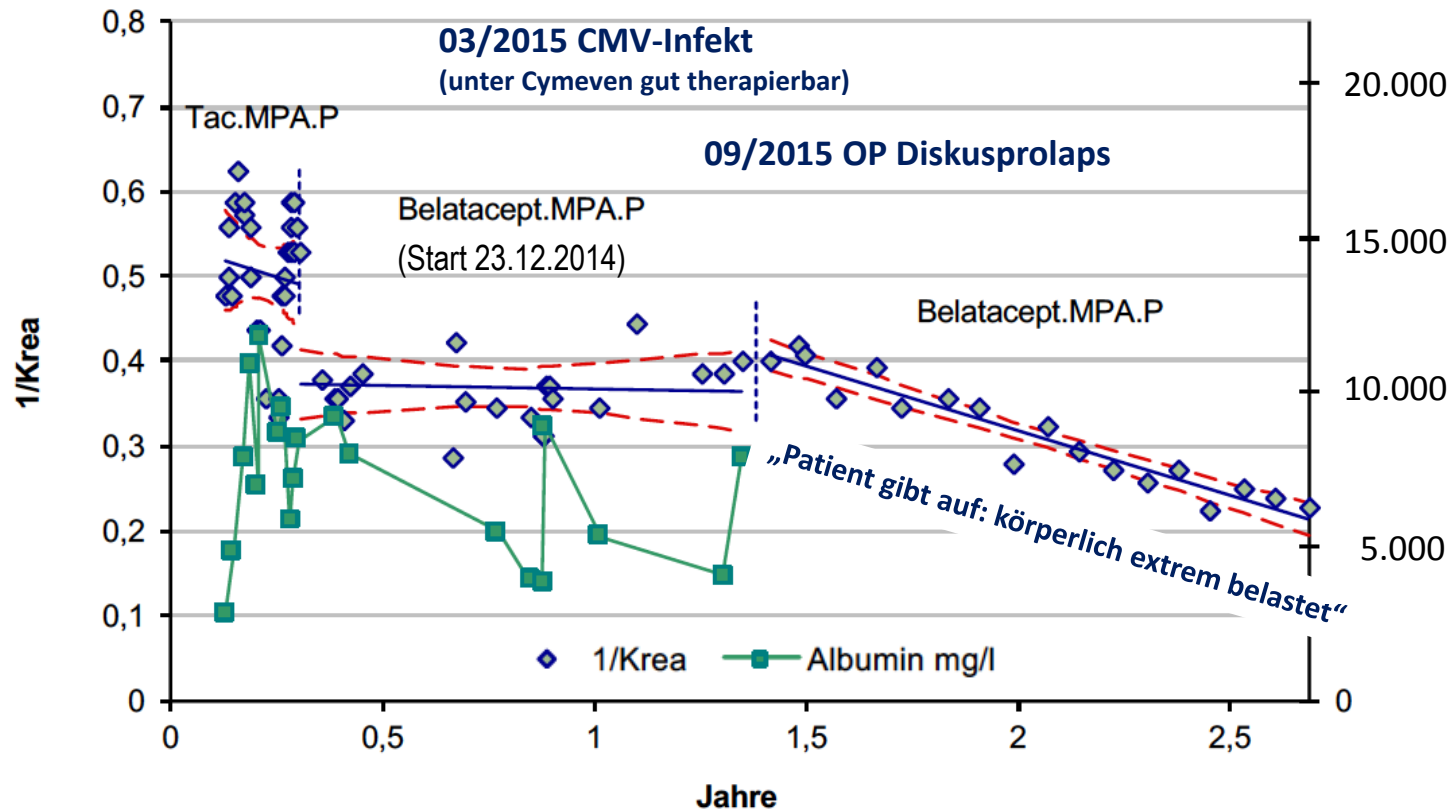
Banff i1, t1, v0, g0 (Banff 2011 und 2015), ptc0,  
C4d0, ci0, ct0, cv1, cg0, mm0, ah0, ti1, i-IFTA1

# UH, m, \*1960 (2)

- Ab 5. Tag pop: große Proteinurie  
(1.637/1.064/3.080 mg/l Albumin i.U.)
- Nierenbiopsie: rez. FSGS
- Therapie:
  - Steroidpulse: 3 x 250 mg Prednisolon
  - (Cyclosporin i.v.): max. 1 Woche
  - Plasmapherese: 7 x PE / 5 x PE
  - Immunglobuline
  - Rituximab



# Zum weiteren Verlauf: Umsetzen auf Belatacept



Gruppe	n	Steigung (b)	STATISTIK		
			Achsenabschnitt (a)	Steigung p-Wert ( $b_{i+1} - b_i$ )	Achsenabschnitt p-Wert ( $a_{i+1} - a_i$ )
Tac.MPA.P	27	-0,158	0,54	-	-
Belatacept.MPA.P	22	-0,008	0,38	0,5781 ( $\alpha = 0,05$ )	0,1850 ( $\alpha = 0,05$ )
Belatacept.MPA.P	18	-0,152	0,62	0,0004 ( $\alpha = 0,05$ )	0,0307 ( $\alpha = 0,05$ )

# Therapie mit Abatacept

**Table 1. Characteristics of Five Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS).**

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age and sex	28-yr-old woman	19-yr-old woman	14-yr-old boy	7-yr-old boy	27-yr-old woman
Kidney donor	Living related donor; earlier transplant from a living related donor failed owing to recurrent FSGS	Cadaveric donor; earlier transplant from a living related donor failed owing to recurrent FSGS	Living related donor	Cadaveric donor	No donor (native kidney)
Induction immunosuppression	Daclizumab (1 mg/kg, two doses), antithymocyte globulin (1 mg/kg, five doses), rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> , one dose)	Daclizumab (1 mg/kg, two doses), antithymocyte globulin (1 mg/kg, five doses), rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> , one dose)	Antithymocyte globulin (1 mg/kg, five doses), basiliximab (10 mg/kg, two doses), rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> , one dose)	Antithymocyte globulin (1 mg/kg, five doses), basiliximab (10 mg/kg, two doses), rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> , one dose)	
Maintenance immunosuppression	Tacrolimus (target serum level, 5–7 ng/ml), mycophenolate mofetil (500 mg twice daily), glucocorticoids	Tacrolimus (target serum level, 5–7 ng/ml), mycophenolate mofetil (500 mg twice daily), glucocorticoids	Tacrolimus (target serum level, 5–7 ng/ml), mycophenolate mofetil (125–250 mg twice daily), glucocorticoids	Tacrolimus (target serum level, 5–7 ng/ml), mycophenolate mofetil (125–250 mg twice daily), glucocorticoids	
Treatment for FSGS before abatacept therapy	Plasmapheresis	Plasmapheresis	Plasmapheresis	Plasmapheresis	Prednisone, cyclosporine, tacrolimus
Abatacept therapy	Single dose (10 mg/kg)	Single dose (10 mg/kg)	Two doses (10 mg/kg)	Two doses (10 mg/kg)	10 mg/kg on days 1, 15, and 30 and monthly thereafter
Most recent laboratory test results*	48-mo follow-up (February 2013): serum albumin, 3.4 g/dl; serum creatinine, 1.3 mg/dl; urinary protein-to-creatinine ratio, 0.50	36-mo follow-up (February 2013): serum albumin, 3.8 g/dl; serum creatinine, 0.7 mg/dl; urinary protein-to-creatinine ratio, 0.41	12-mo follow-up (February 2013): serum albumin, 4.0 g/dl; serum creatinine, 0.9 mg/dl; urinary protein-to-creatinine ratio, 0.08	10-mo follow-up (March 2013): serum albumin, 4.3 g/dl; serum creatinine, 0.3 mg/dl; urinary protein-to-creatinine ratio, 0.05	12-mo follow-up (October 2013): serum albumin, 3.8 g/dl; serum creatinine, 0.4 mg/dl; urinary protein-to-creatinine ratio, 0.50

\* To convert values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. A urinary protein-to-creatinine ratio of less than 0.15 is considered normal.

*Our data indicate that abatacept may stabilize  $\beta$ 1-integrin activation in podocytes and reduce proteinuria in patients with B7-1–positive glomerular disease.*

# JPW, m, \*1970 (1)

- Grunderkrankung: Vd. a. cGN, histologisch nicht gesichert
- Dialysebeginn: 5.7.2006
- Transplantation: 2.11.2015 (WZ: 9,3y), keine Restdiurese
- Immunologie: *keine präformierten HLA-Ak*
- Spender: SCD, 61y, MM ABDR: 1/1/2, KIZ 9,5h WIZ2 38m
- CMV Spender/Empfänger: *pos/pos (Gancyclovir Prophylaxe)*
- Initiale Immunsuppression: *Basiliximab.TAC.Everolimus.Pred*  
*(i.R.d. Transform-Studie)*
- Initialfunktion

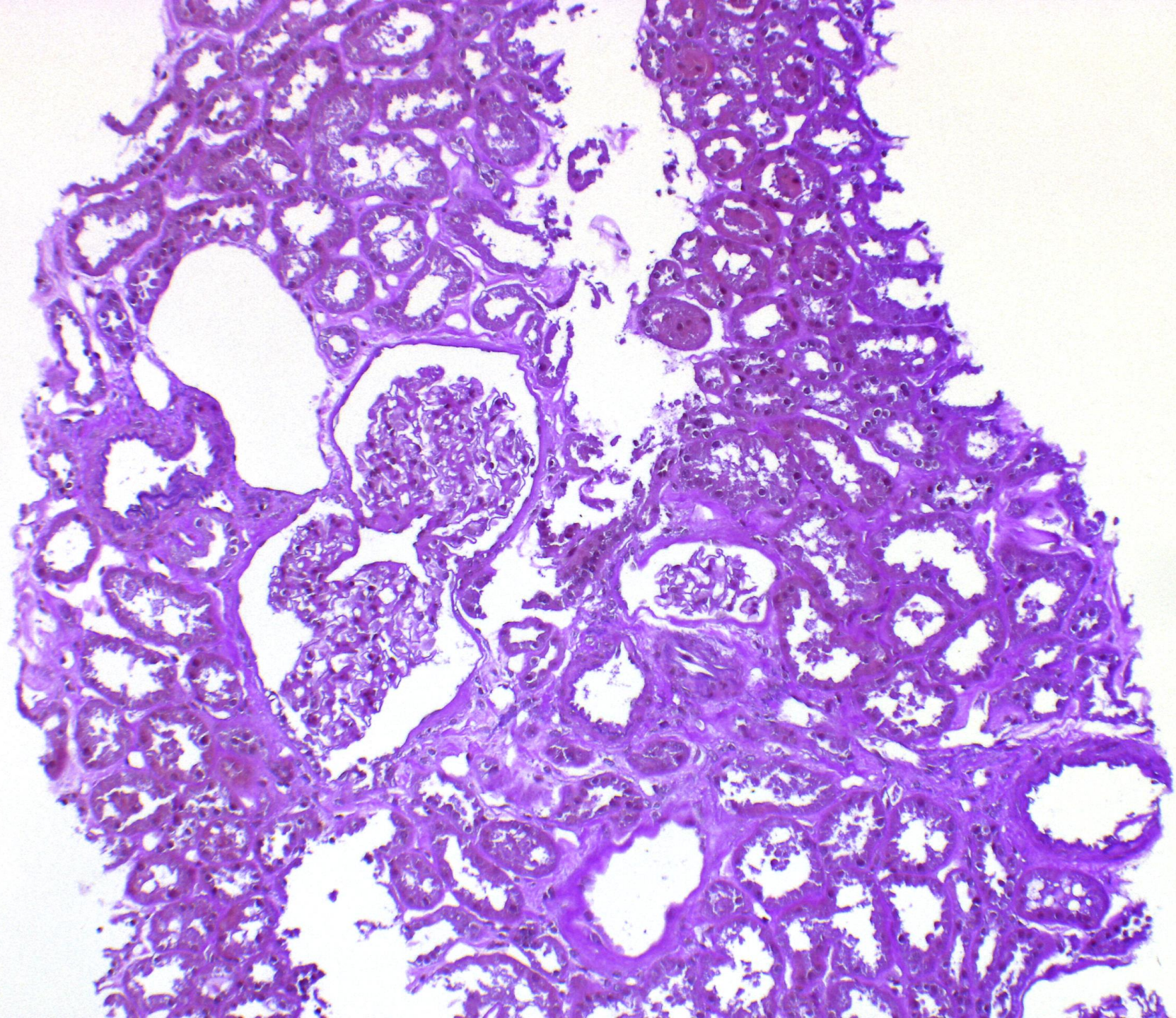
# JPW, m, \*1970 (2)

- Thrombopenie bereits vor Transplantation ( $66.000/\mu\text{l}$ ):  
Abfall pop auf  $35.000/\mu\text{l}$
- 2.Tag pop: Diureserückgang, danach fortlaufende HD
- Hämolysezeichen
- 4.Tag pop: Biopsie

## Becker's 2. Fall

Nullbiopsie (vor Reperfusion)  
C-37162/15







# Histologische Diagnose

Fokale glomeruläre Globalsklerose (1/13)

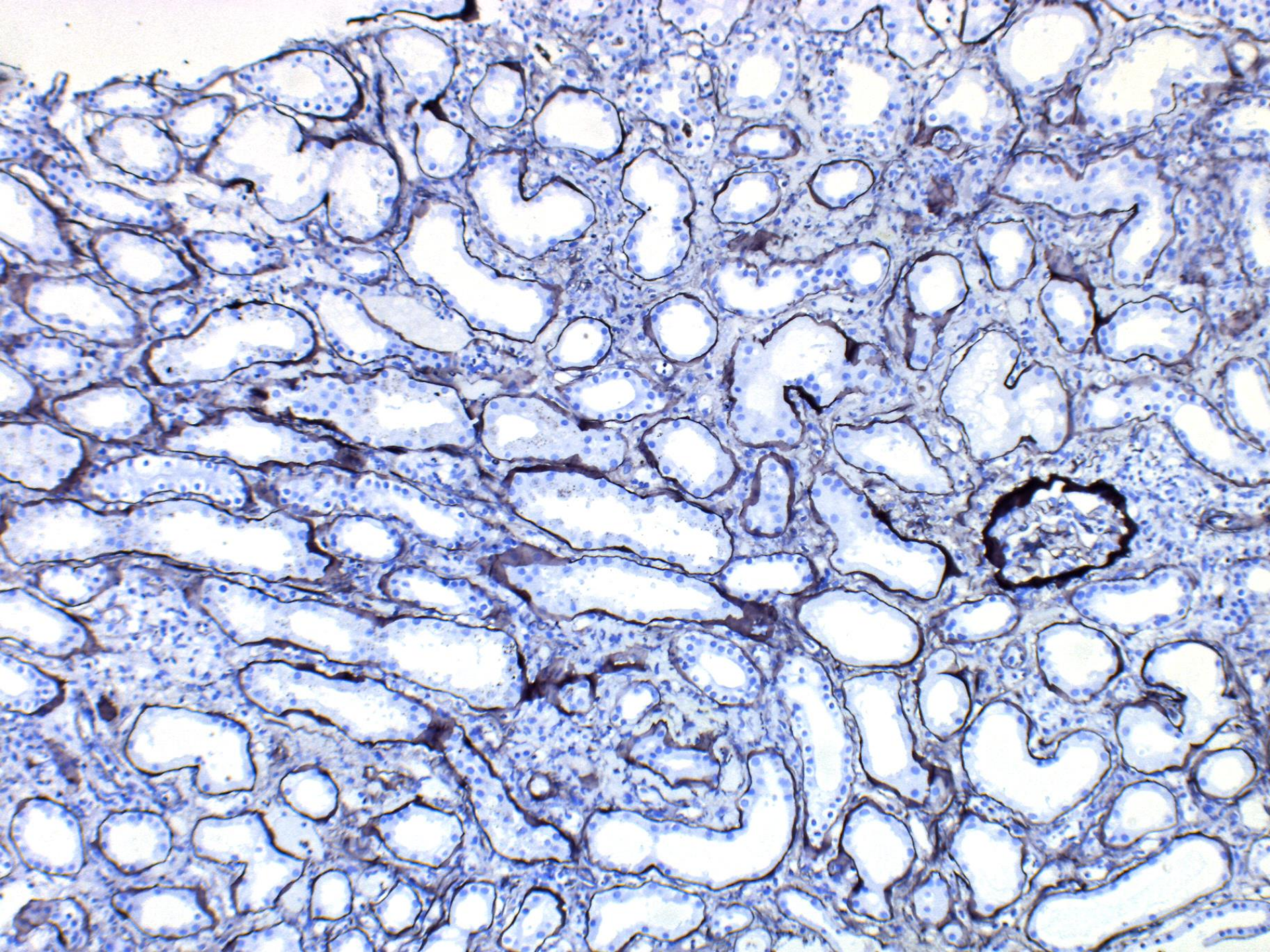
Schwerer akuter und potentiell reversibler  
Tubulusschaden der Nierenrinde

Kein Anhalt für chronische renale Vorschäden

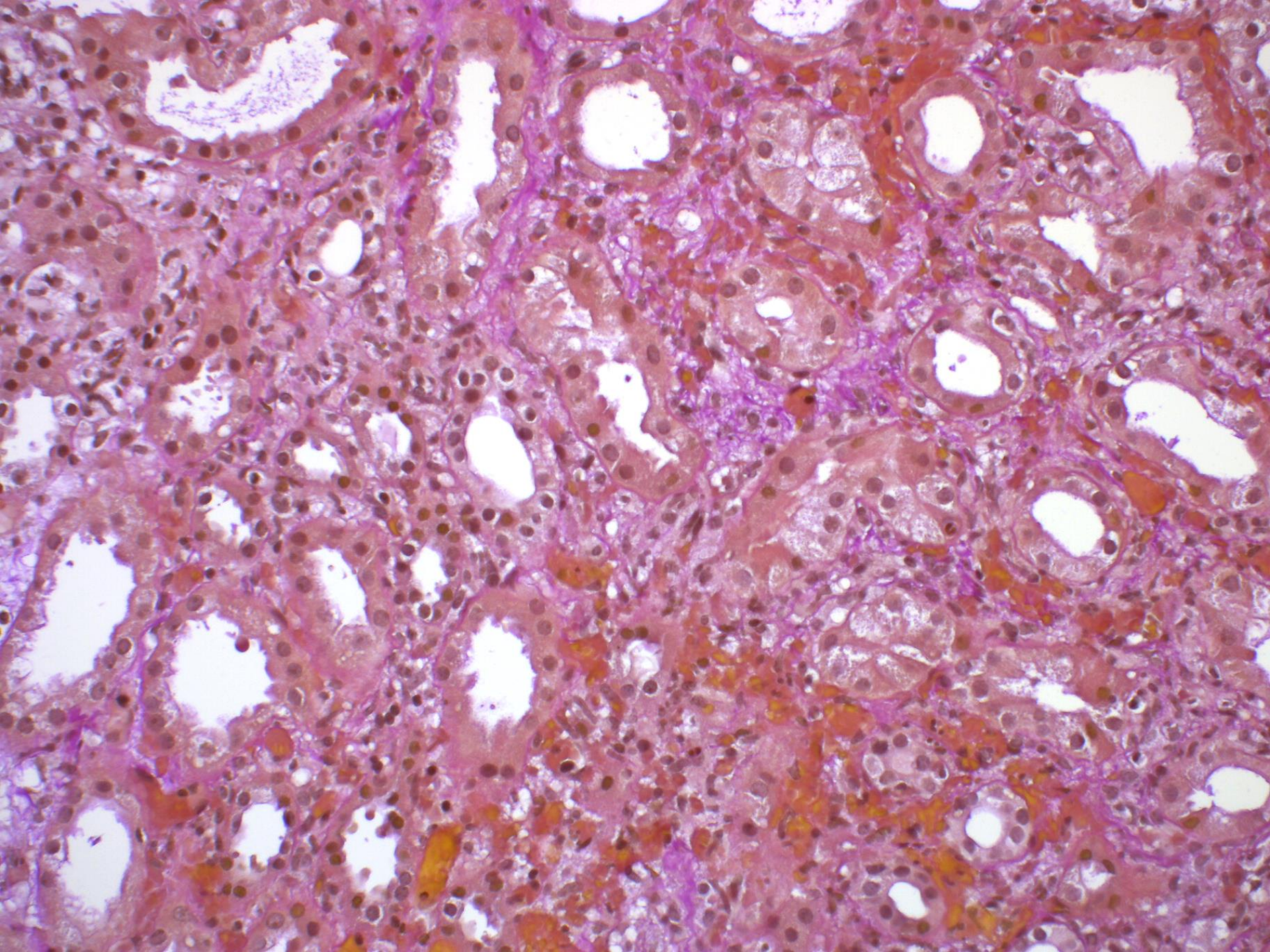
Banff i0, t0, v0, g0, ptc0, C4d0, ci0, ct0, cv0, cg0,  
mm0, ah0, ti0, i-IFTA0

C-37692/15 vom 6.11.2015

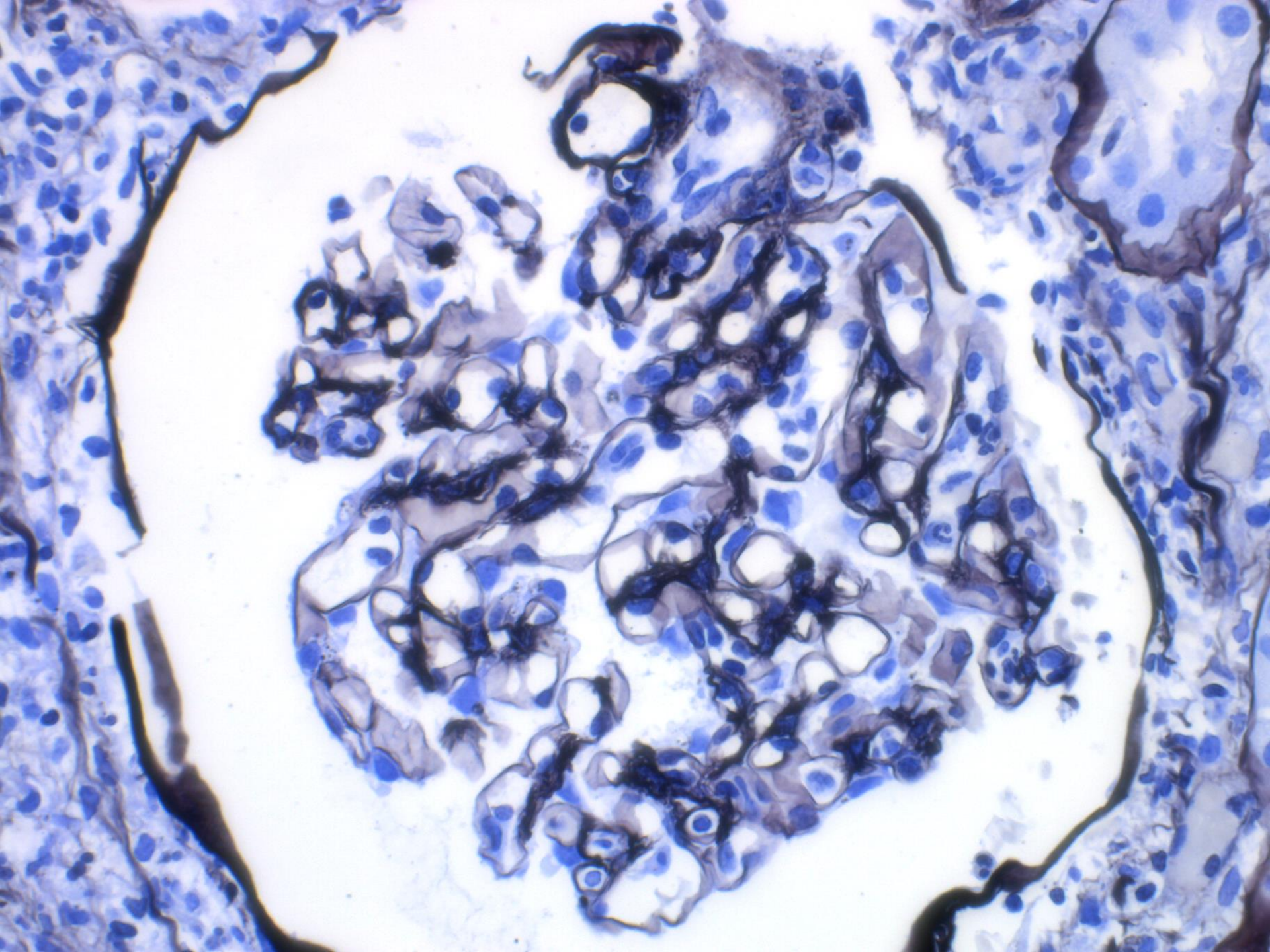




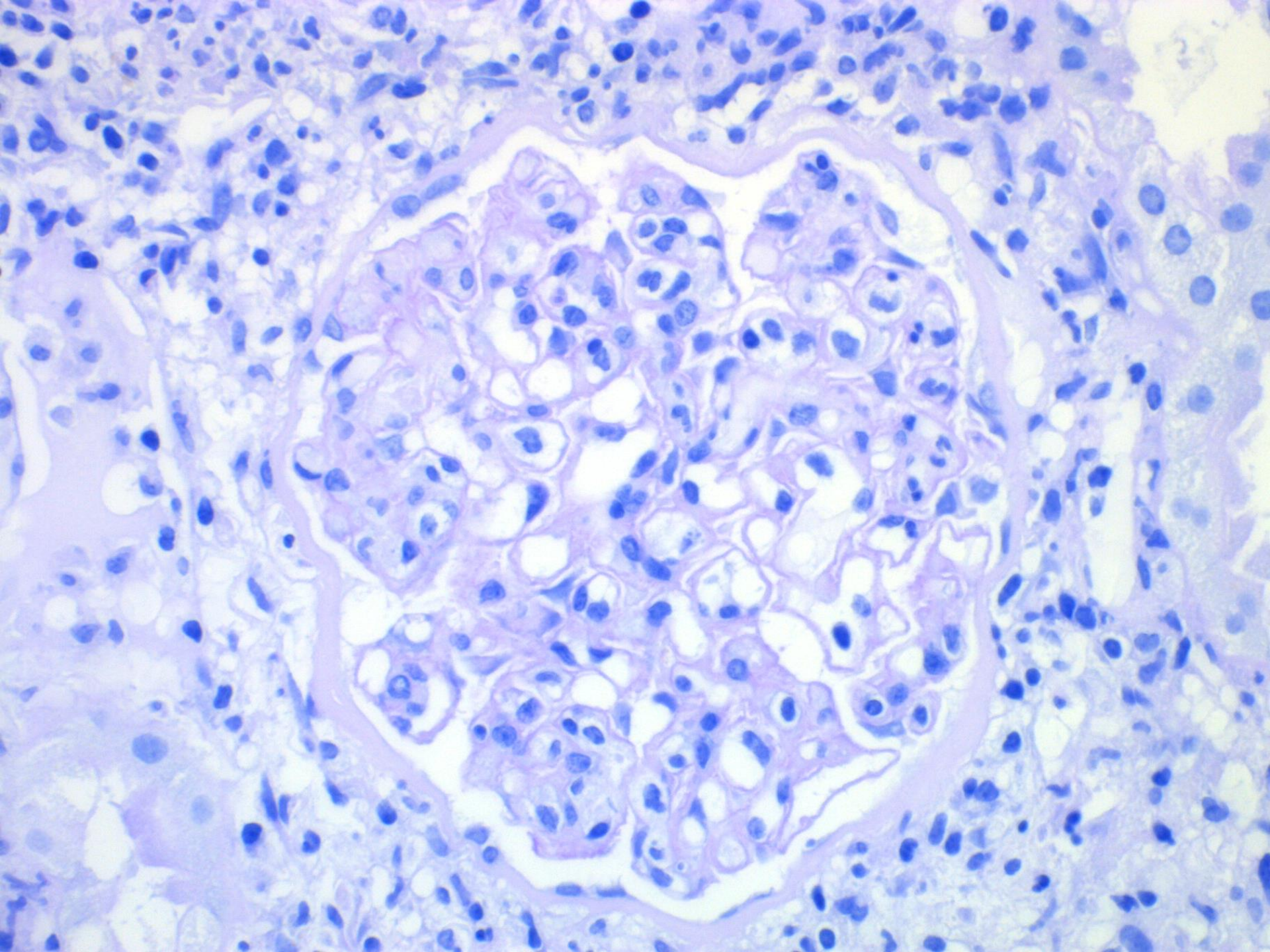




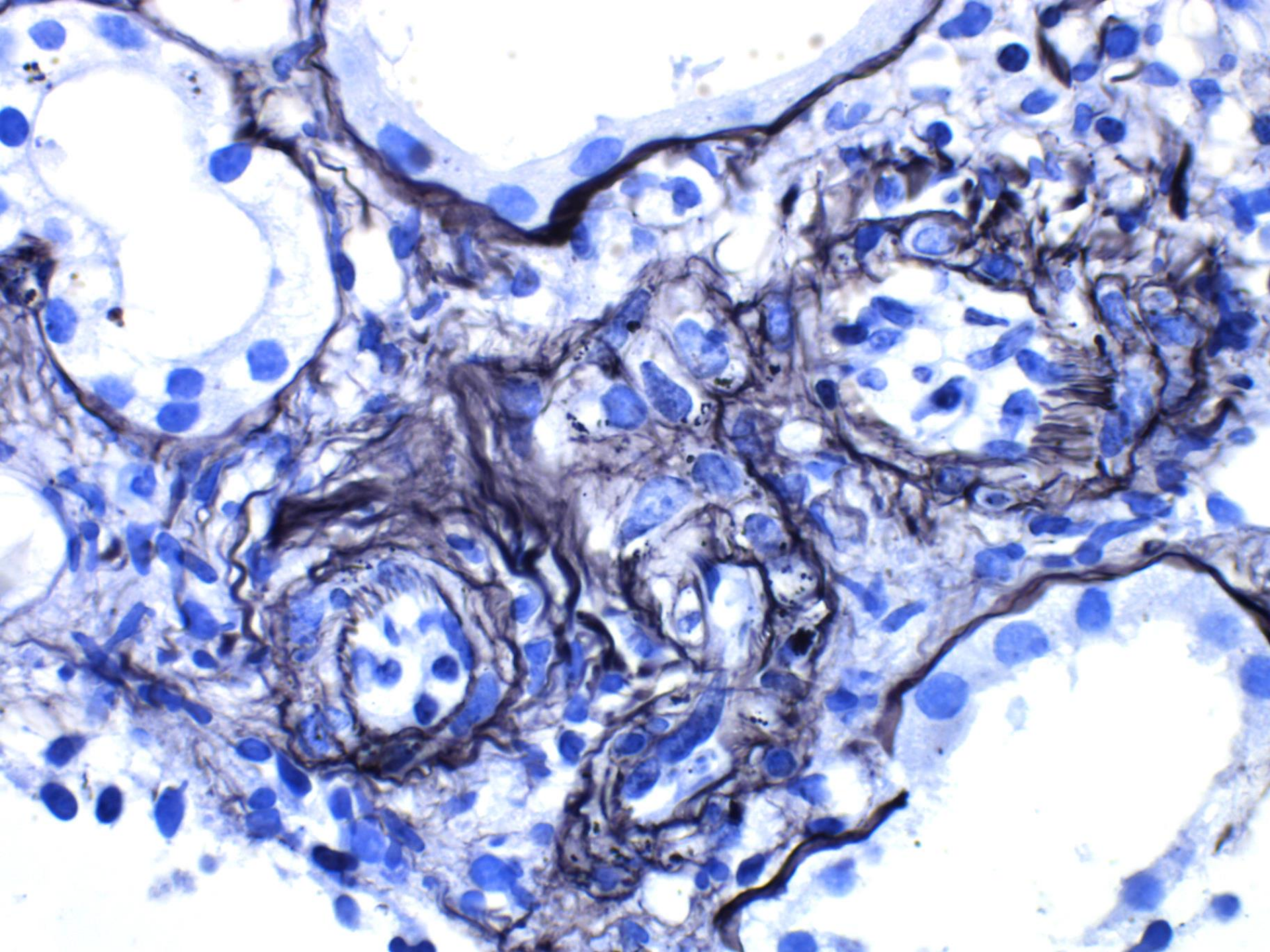




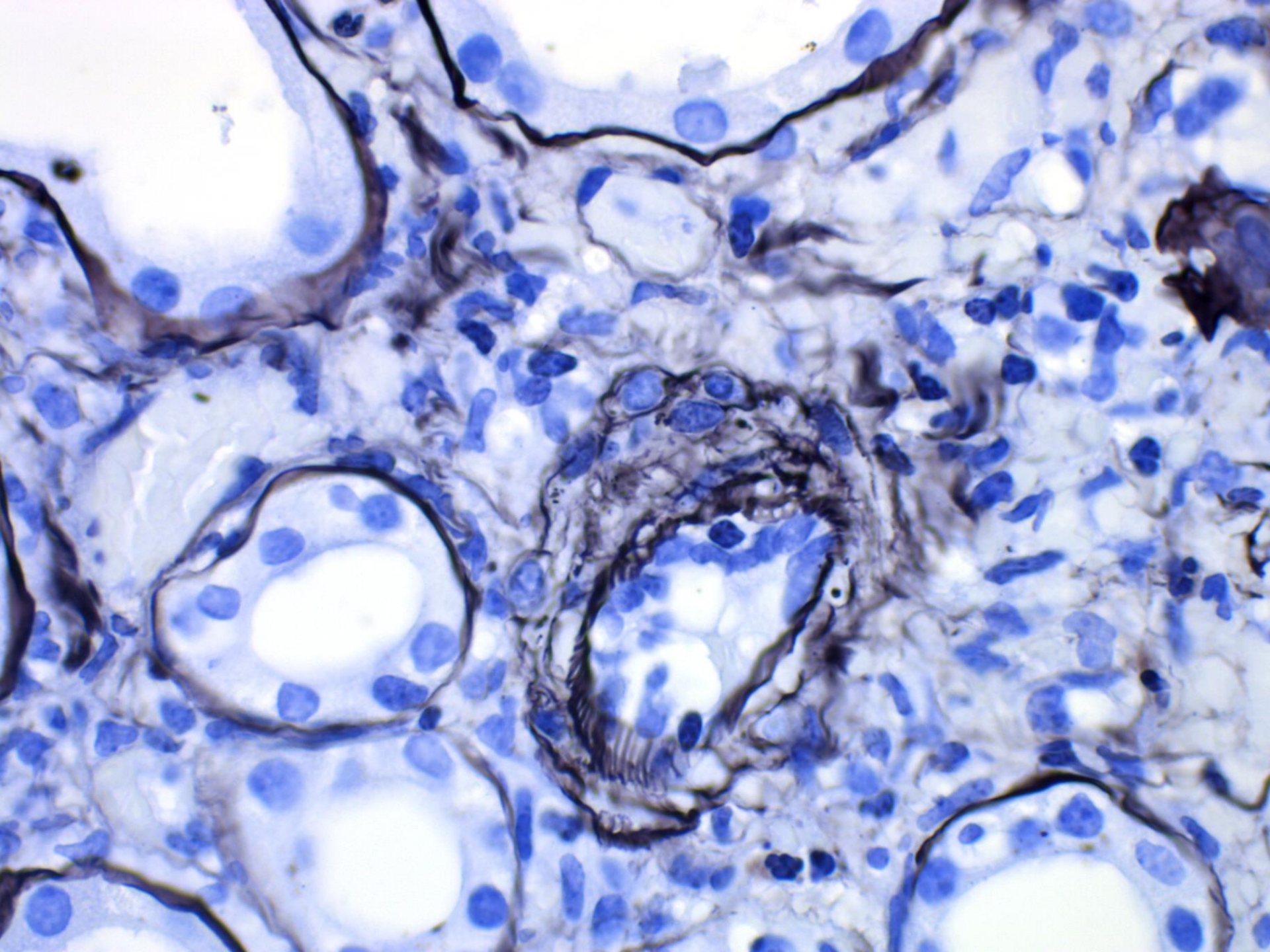












# Histologische Diagnose

Akute zelluläre Abstoßung Banff IIA

Mit frischen tubulointerstitiellen Einblutungen

Mäßige Transplantatglomerulitis

Ca. 20%ige IFTA

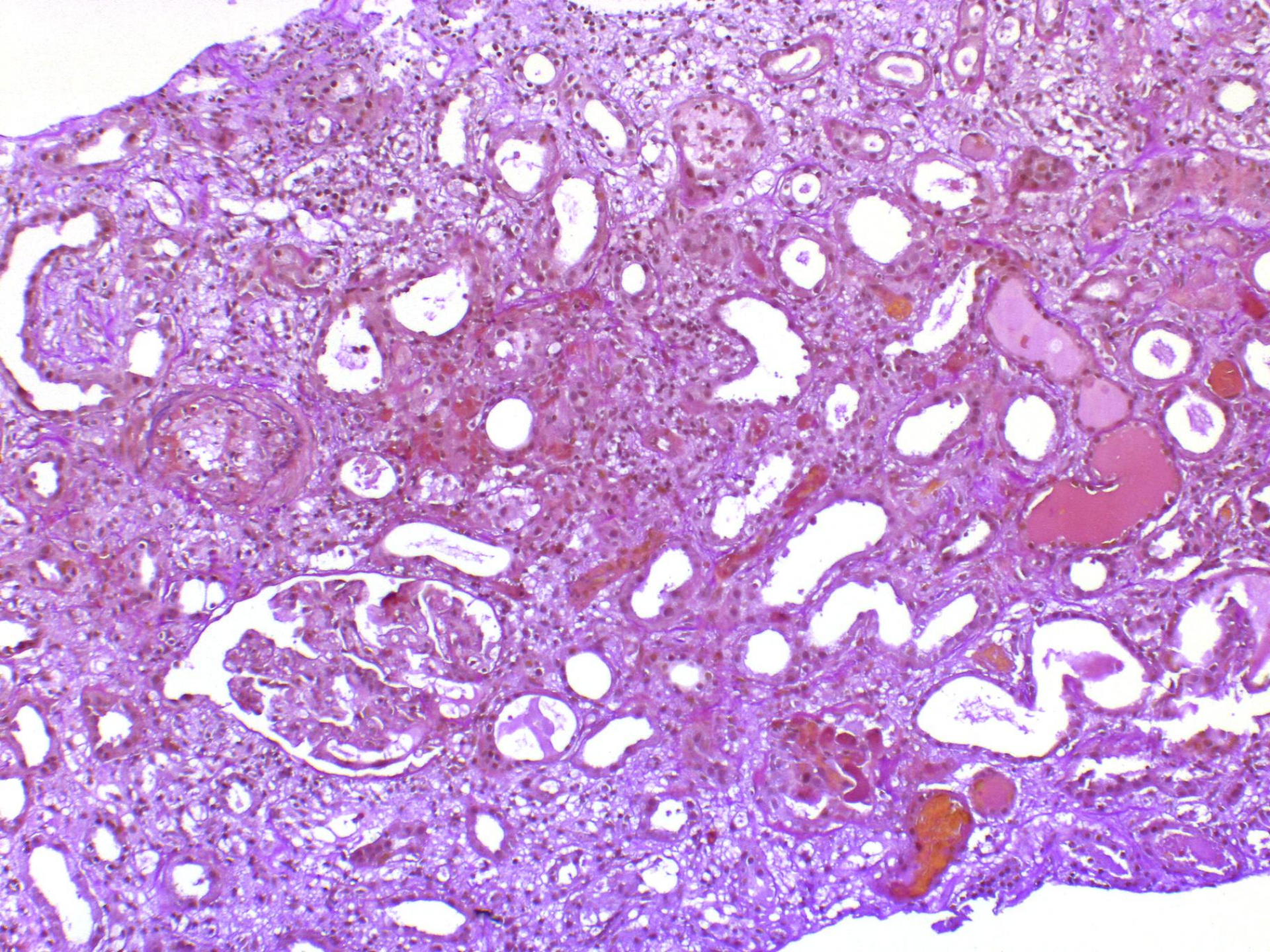
Mäßiger akuter und potentiell reversibler  
Tubulusschaden der Nierenrinde

Geringe benigne Nephrosklerose

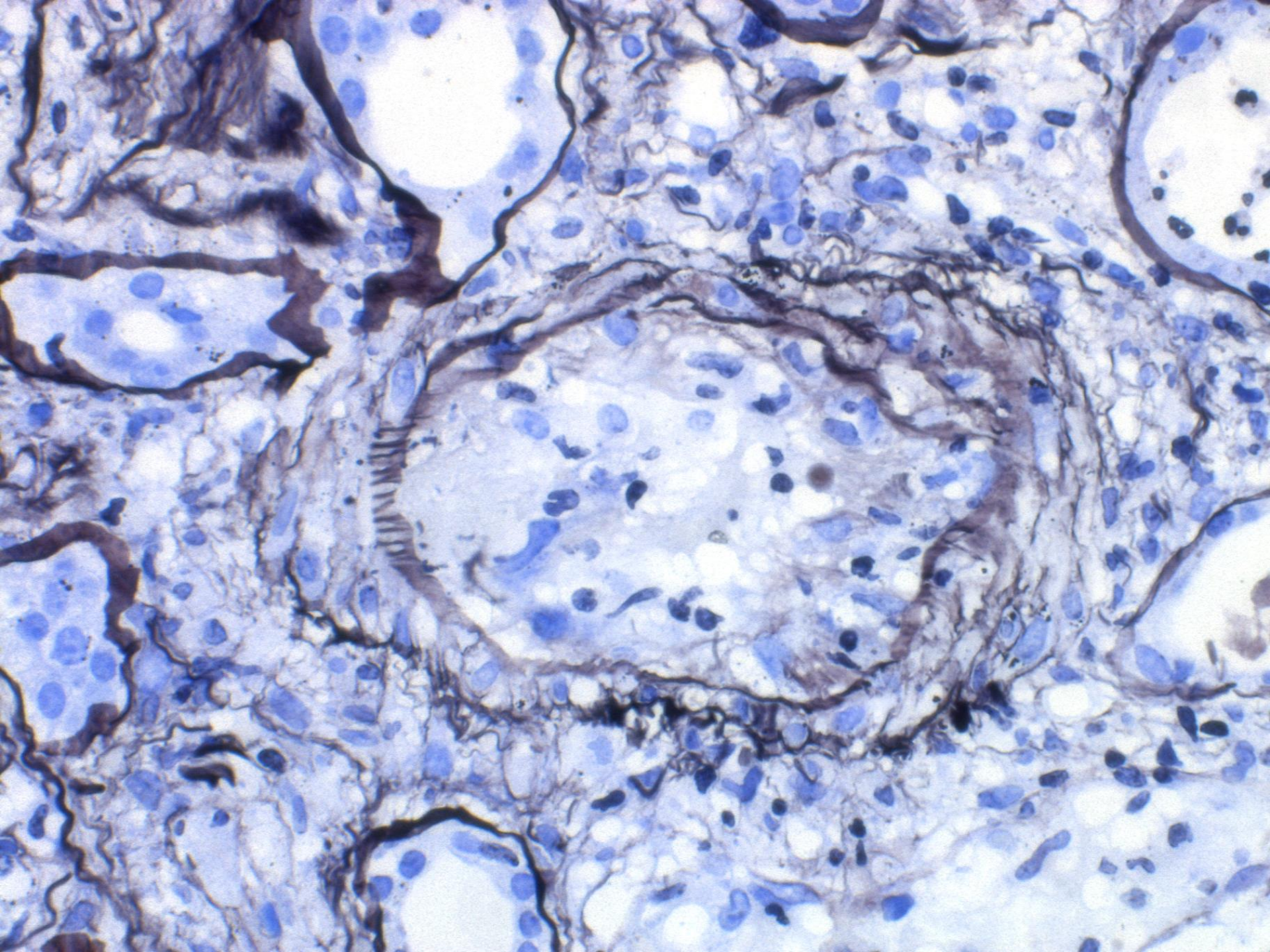
Banff i2, t1, v1\*, g2 (Banff 2011), g1 (Banff 2015),  
ptc0, C4d0, ci1, cv0, cg0 (Banff 2011 und 1015),  
mm0 ah1, ti2, i-IFTA3

C-40451/15 vom 26.11.2015

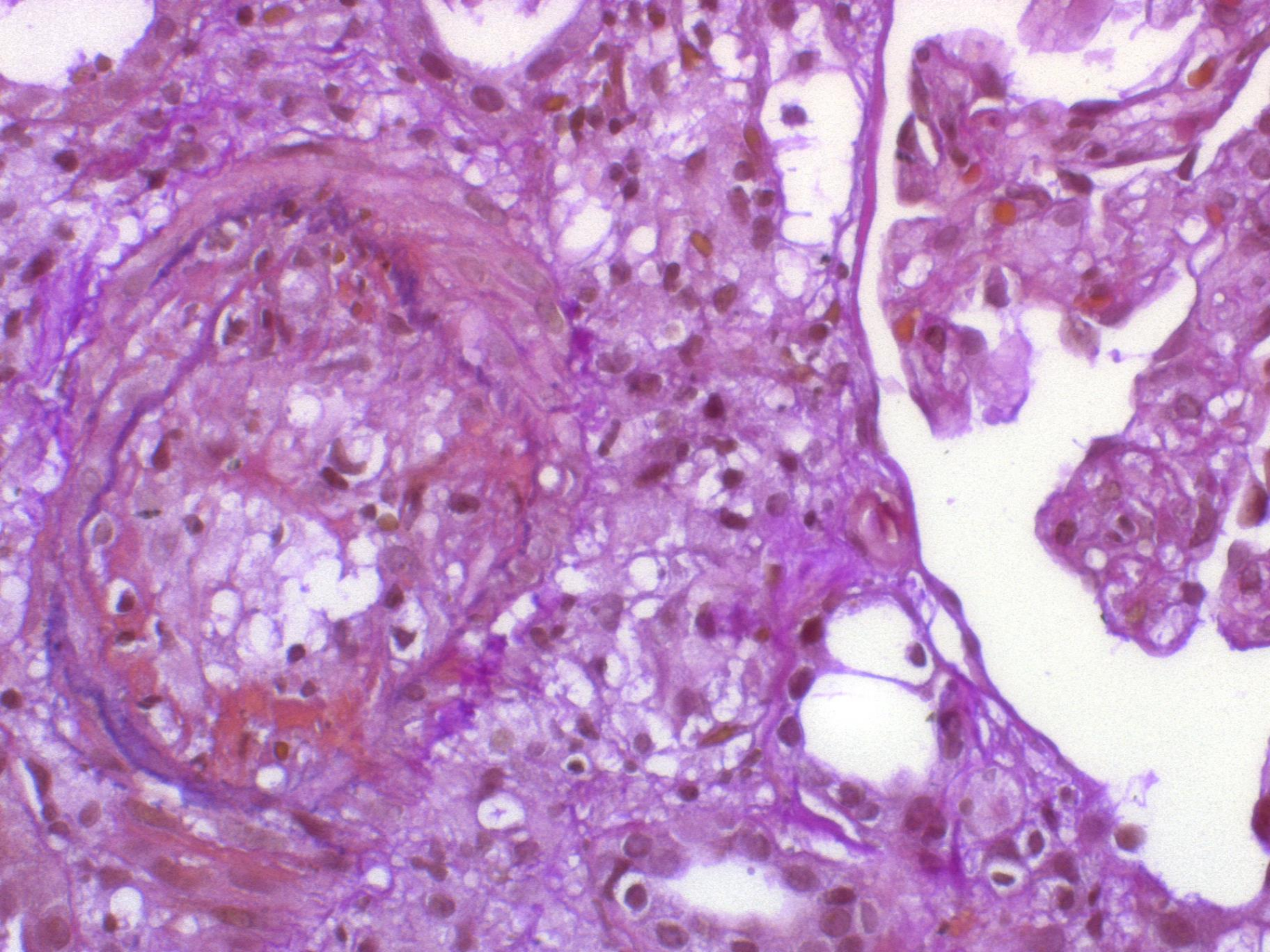




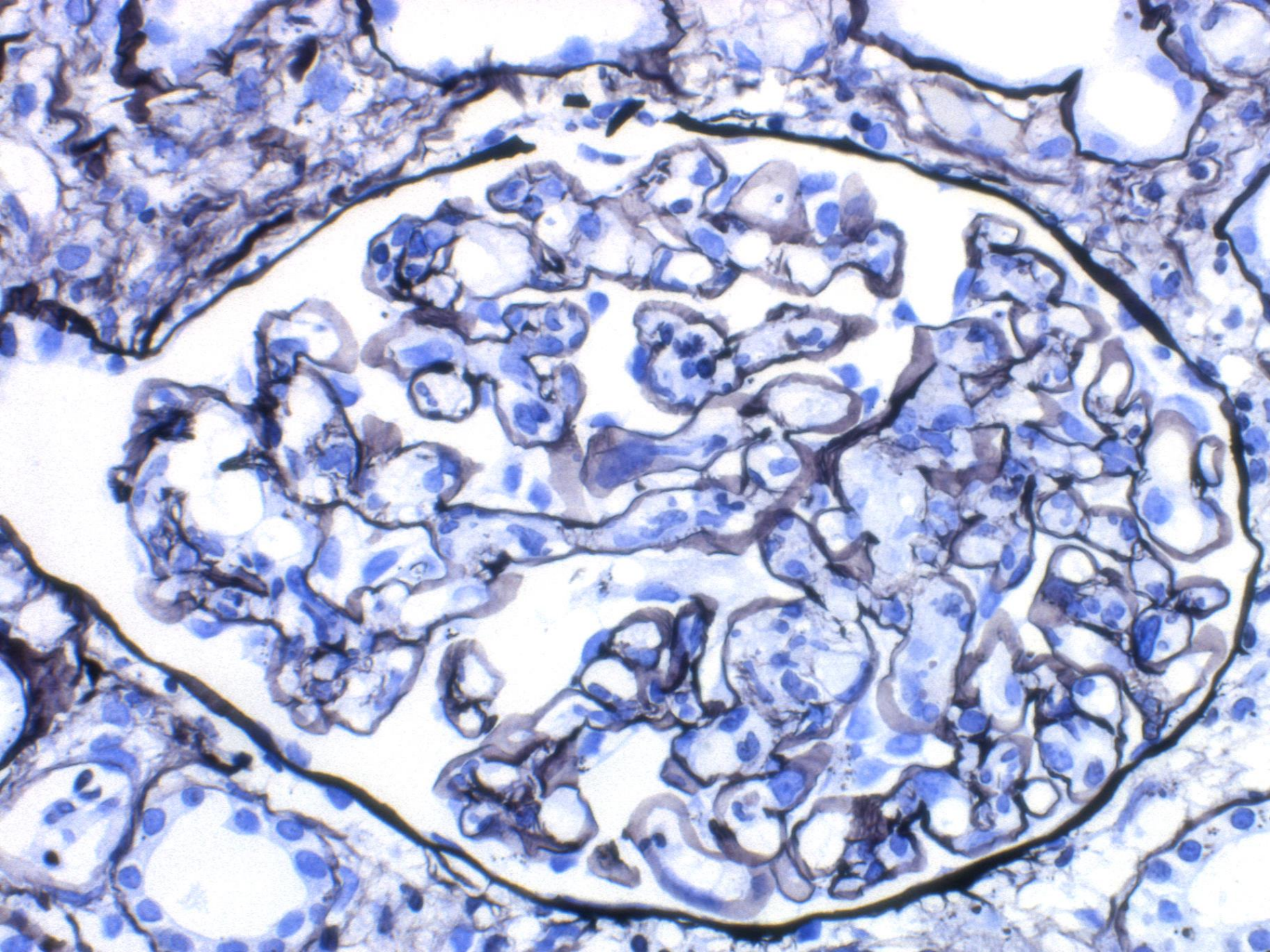




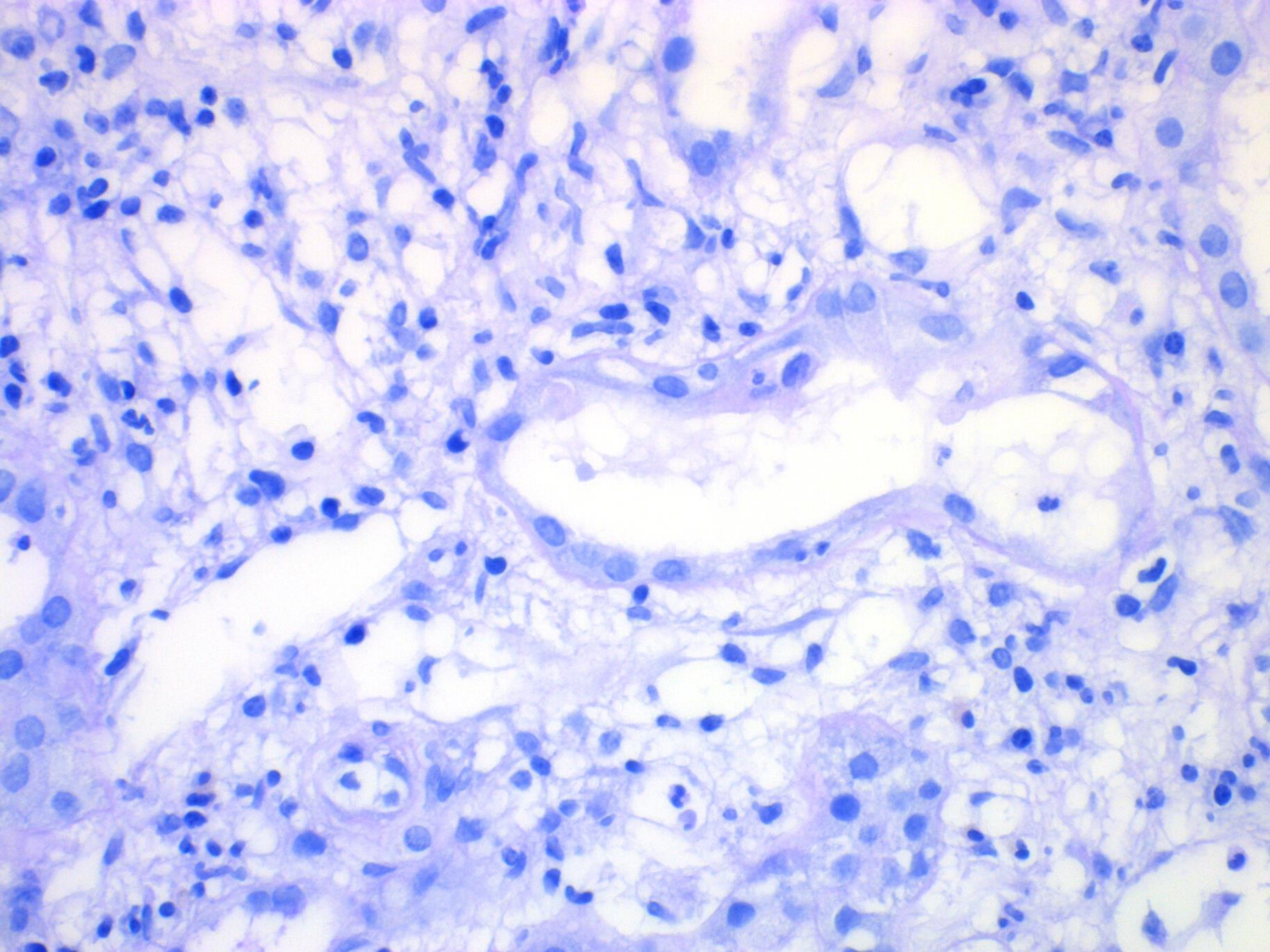












# Histologische Diagnose

Akute zelluläre Abstoßung Banff IIB

Arterielle chronische aktive thrombotische  
Mikroangiopathie

Mäßige Transplantatglomerulitis

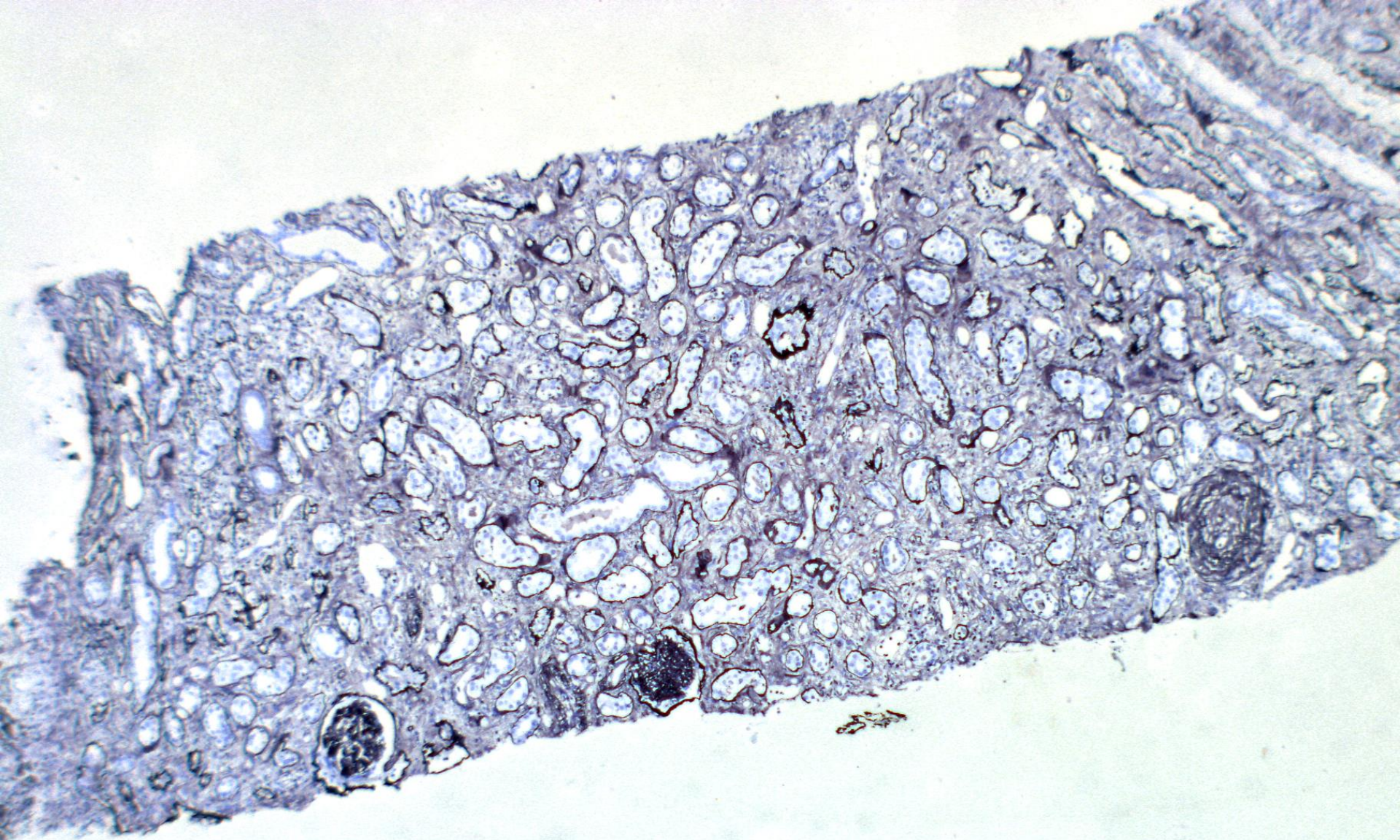
Ca. 30%ige IFTA

Mäßiger akuter Tubuluschaden

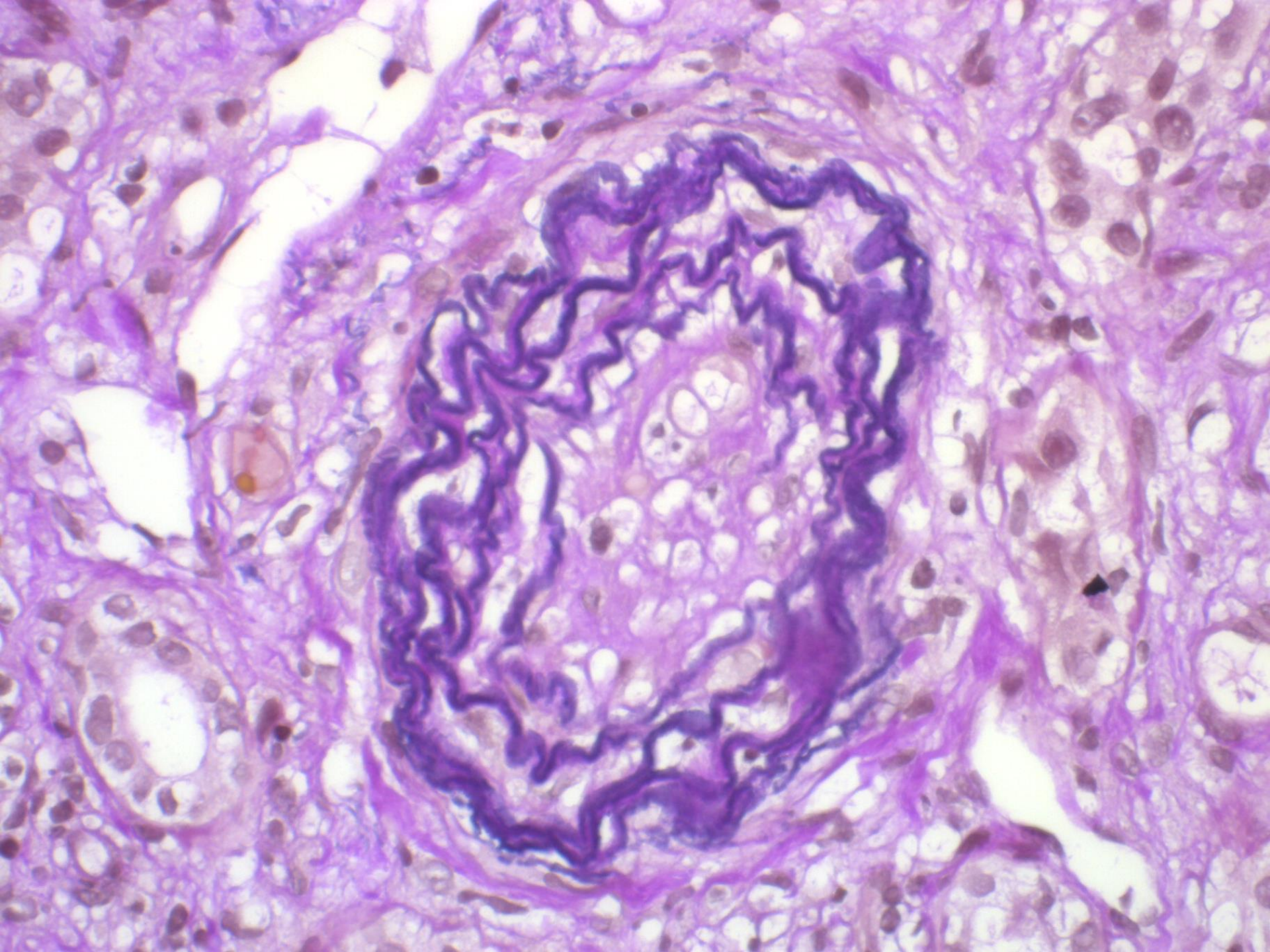
Banff i3, t1, v2, g2 (Banff 2011), g3 (Banff 2015),  
ptc0, C4d0, ci2, ct2, cv2, cg0 (Banff 2011 und 2015),  
mm0, ah0, ti3, i-IFTA3

C-193/16 vom 05.01.2016

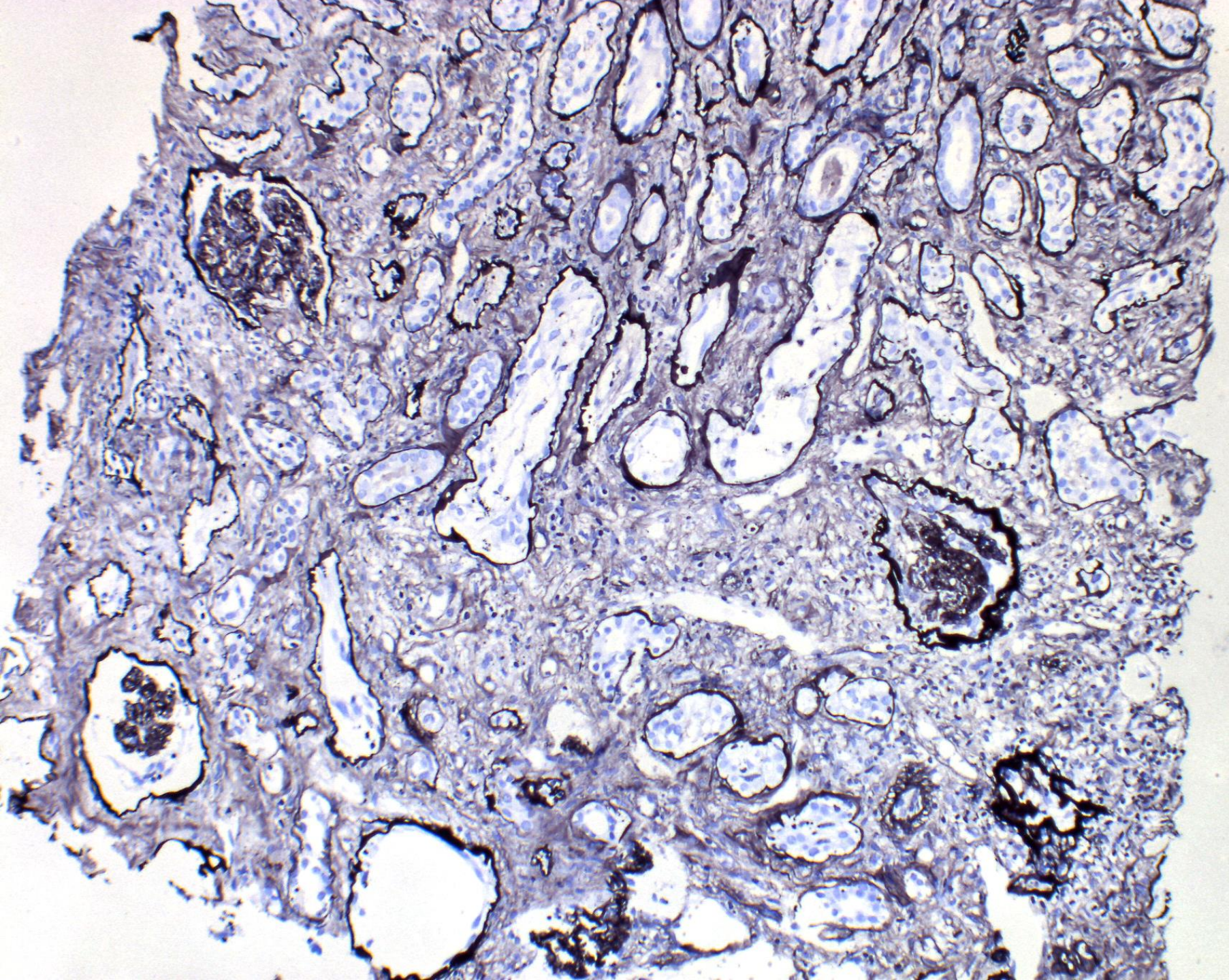




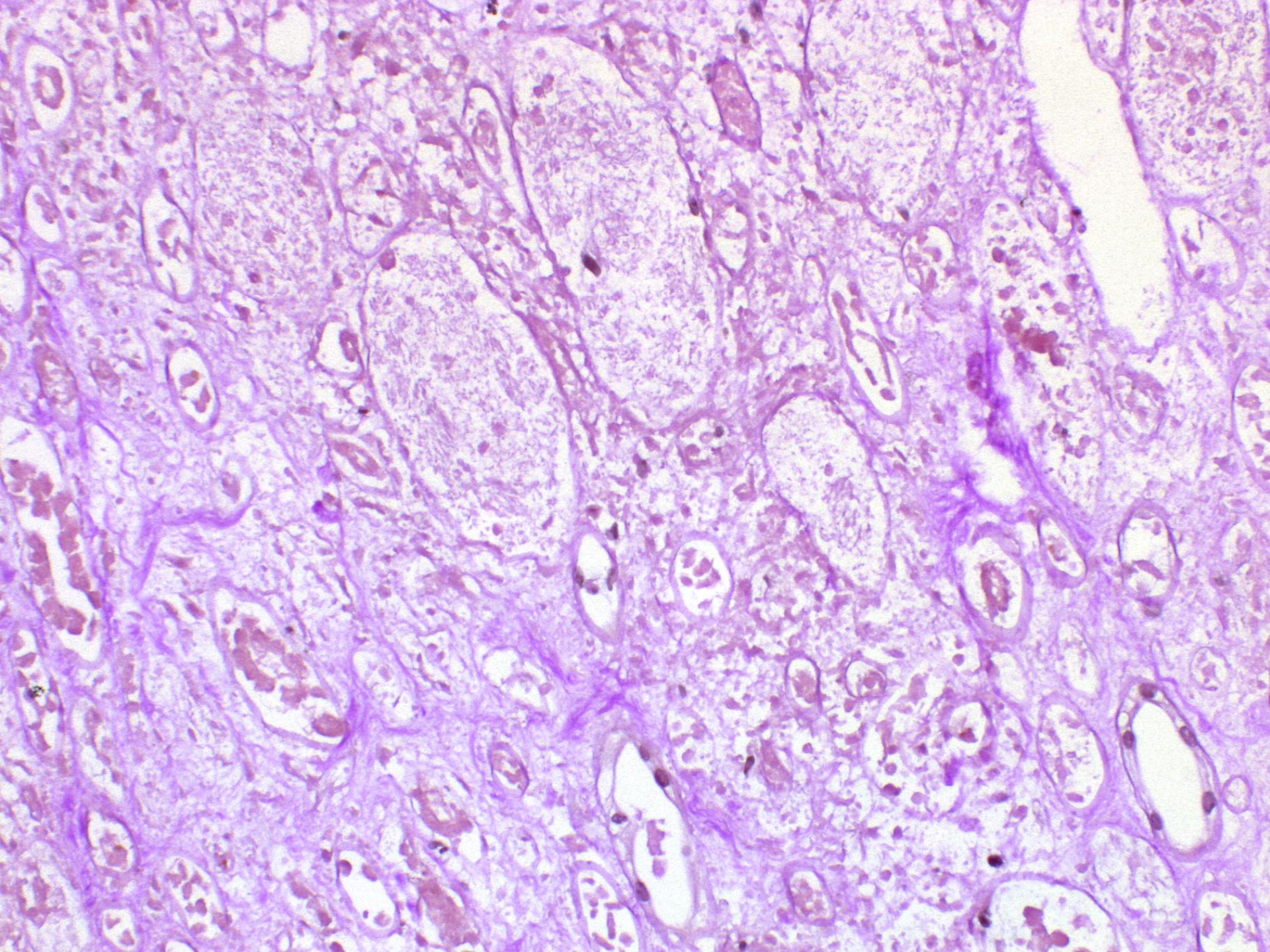




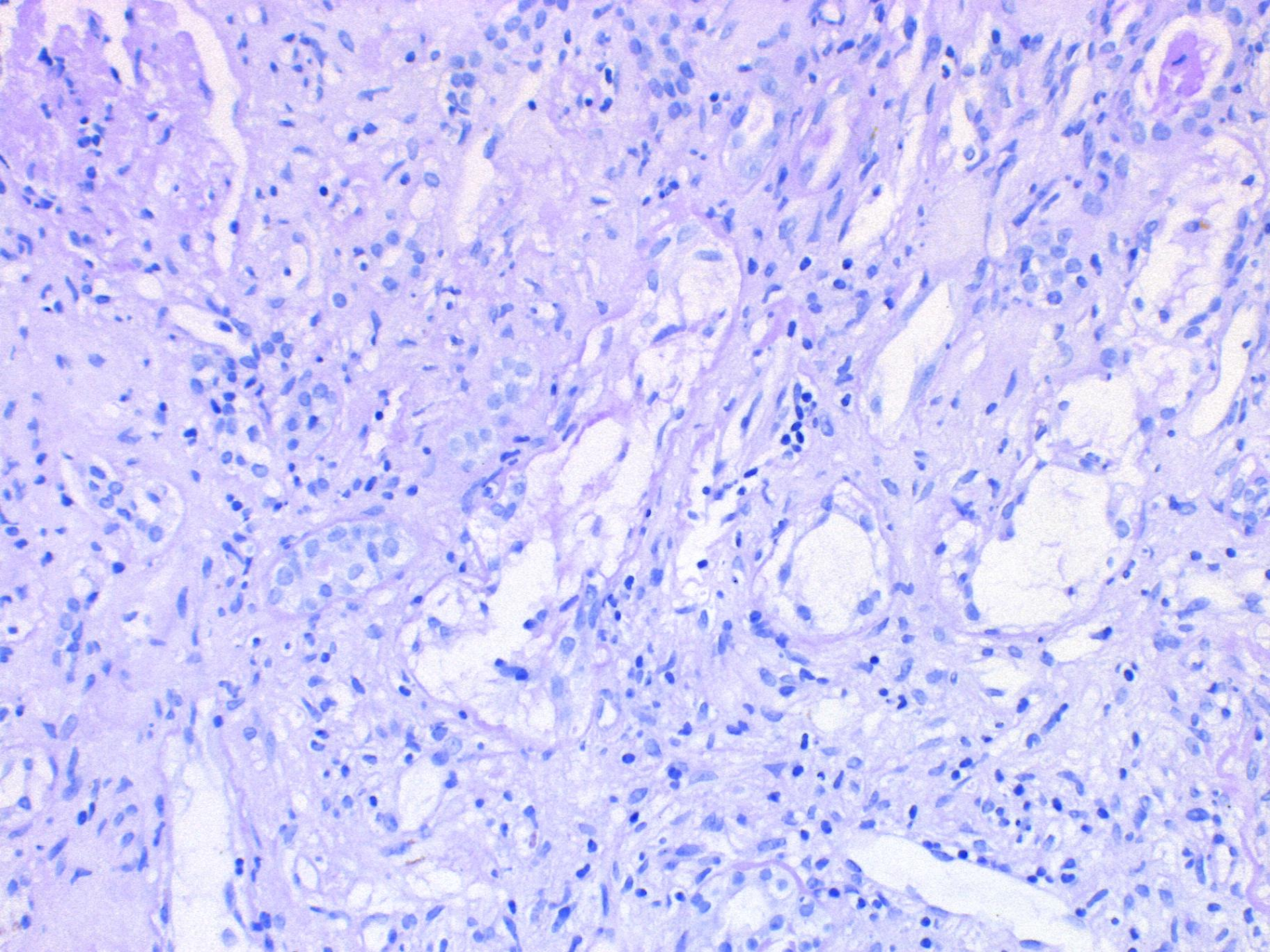












# Histologische Diagnose

Schwere chronisch stenosierende  
Transplantatvaskulopathie

Fokale nicht mehr ganz frische Infarkte der  
Nierenrinde

Hier komplette IFTA und diffuse glomeruläre  
Globalsklerose

Banff i0, t0, v0, g0 (Banff 2011 und 2015), ptc0,  
C4d0, ci3, ct3, cv3, cg0 (Banff 2011 und 2015),  
mm0, ah0, ti3, iFTA3

# JPW, m, \*1970 (2)

- Thrombopenie bereits vor Transplantation ( $66.000/\mu\text{l}$ ), Abfall pop auf  $35.000/\mu\text{l}$
- 2.Tag pop: Diureserückgang, fortlaufende HD
- Hämolysezeichen
- 4. Tag pop Biopsie: akute/aktive, dann chronische ABMR
- Ab 5. Tag pop: Plasmapherese (9xPE)
- 10. Tag pop: dnDSAs HLA II
- Ab 26. Tag pop: Immunadsorption (5xIA)
- 46. Tag pop: 900 mg Eculizumab



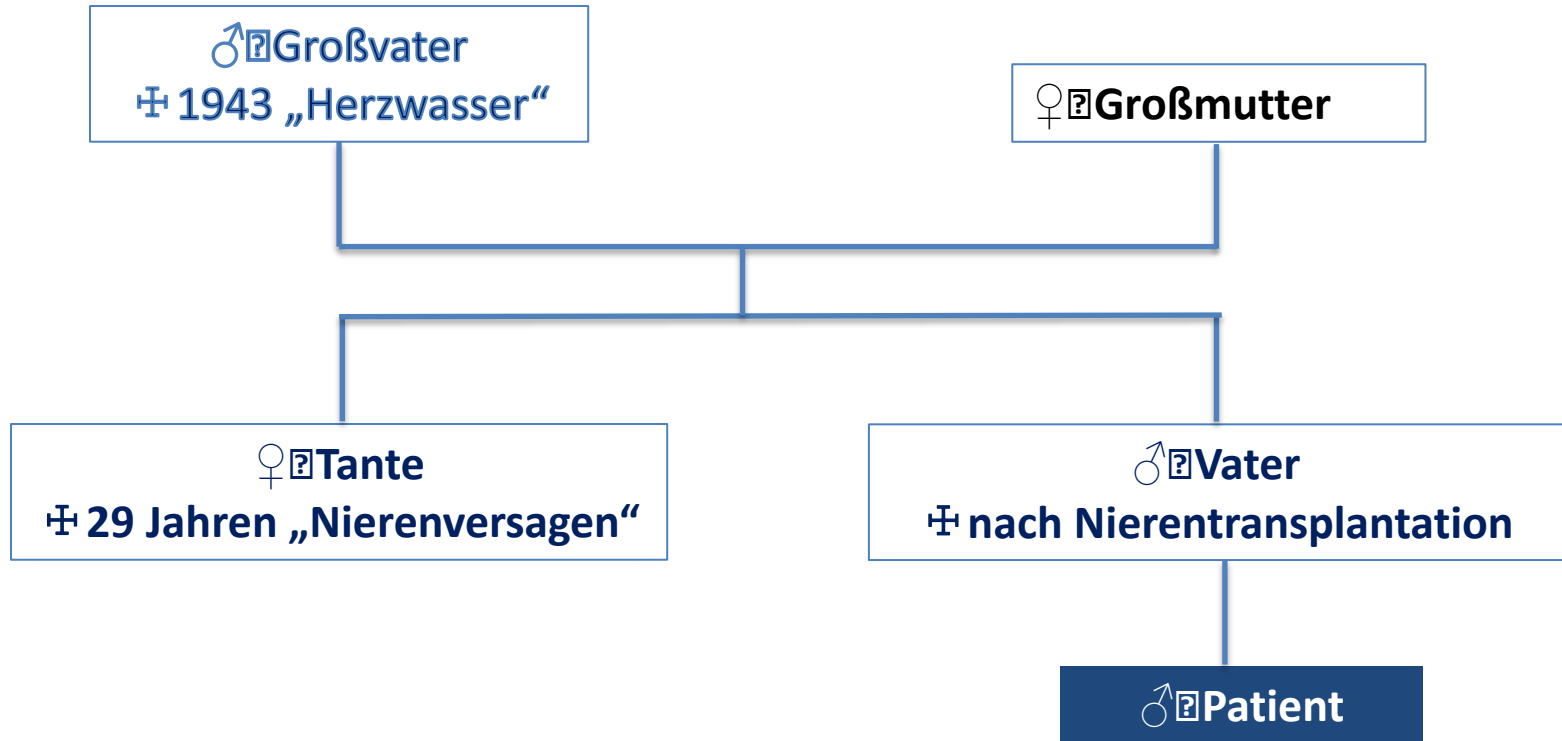
# Immunological Overview

Name	JPW *1970		
TP	02.11.15		
FV	04.11.15		

	ABO	A	A	B	B	Cw	Cw	DR	DR	DR (public)	DR (public)	DQ	DQ	Bw	Bw
Typing of Recipient	B+	1	68(28)	7	44(12)	2	7	15(2)	14(6)			6(1)	5(1)	4	6
Typing	B+	1	24(9)	37	44(12)	6	5	16(2)	4	53	51	7(3)	5(1)	4	-
MM		-	24	37	-	6	5	16	4			7	-	-	-

Datum	LCT PRA %		virtuelle PRA	HLA ELISA		XM			mixed Cells	Bemerkung Spezifities, V.a., u.a.m	MFI				
	- DTT	+ DTT		KL 1	KL 2	T	B	DR16			DR4	DQ7			
16.04.08	0			neg	neg										
11.08.15	0			neg	neg										
02.10.15				neg						keine DSAs					
02.11.15						neg	neg	neg		<b>Transplantation</b>					
11.11.15										<b>DR16, DR4</b>	614	379	-		
15.11.15										<b>DR16, DR4, DQ7</b> vor Plasmapherese	270	416	uNG		
28.11.15										<b>DR16, DR4, DQ7</b>	411	316	uNG		
30.08.16	4			pos	schw pos					A80 Bw4 DR4,7,9,53 DQ7,8,9(3) B50+51(5),8,65+64(14),63,77,38+39(16),57+58(17),18,4 9,54,55,27,35,37,42,53,59,67,78					
17.10.16	11	3		pos	schw Pos					A23+24(9),25,32 B51+52(5),8,64+65(14)63,77,38+39(16),57+58(17),18,4 9,54,55,27,35,37,42,53,59,67,78 Bw4 DR4,53 DQ7+8+9(3)					
17.07.17	0			pos	neg					<b>A23+24(9),25,32DQ7+8+9(3)DR4,53B51+52(5),8,63,77,3 8+39(16),57+58(17),49,37,53,59</b>					

# Familiäre „Belastung“



# Diagnostik des atypisches Hämolytisch Urämisches Syndroms „ohne Befund“

- Komplement (C3, C4, C3d, AH 50, CH50)
- Faktor H (Konzentration, Antikörper)
- Faktor I,B (Protein)
- MCP (CD 46)
- ADAMTS 13- Aktivität, Antikörper (TMA Diagnostik)
- genetische Analysen



## OG, m, \*1971 (1)

- Grunderkrankung: pANCA+ Vaskulitis mit Nieren-Herz-Gelenkbeteiligung
- Biopsie Eigenniere: 09/2013
- Vaskulitis-Therapie:
  - Cyclophosphamid bis 12/2013 (kumulativ 2.600 mg)
  - Azathioprin bis 03/2014, hierunter Rezidiv mit akutem Nierenversagen
  - Rituximab bis 04/2014
- Dialysebeginn: 1.5.2015

## OG, m, \*1971 (2)

- Transplantation: 28.6.2016
- Spender: Lebendspende (Schwester), MM ABDR: 1/2/2
- Immunologie: *präformierten HLA-DP-Ak, keine DSAs*
- CMV Spender/Empfänger: *neg/neg (Gancyclovir Prophylaxe)*
- Initiale Immunsuppression: *Basiliximab.TAC.MPS.Pred*
- Initialfunktion

# pANCA/MPO Verlauf

Datum	pANCA	MPO [U/ml]
09.06.2016*	<1:10	>200
01.07.2016	1:5.120	93,3
20.07.2016	-	94,9
07.11.2016	1:1.280	92,6
19.12.2016	1:1.280	87,9
07.03.2017	1:1.280	65
21.06.2017	1:1.280	96,9
21.11.2017	1:1.280	>100
07.12.2017	-	>100

\*nachträglich bestimmter Wert, übermittelt wurde präop ein Normalbefund



# Immunological Overview

Name  
TP  
FV

OG, 1971			
28.06.16			

	ABO	A	A	B	B	Cw	Cw	DR	DR	DR (public)	DR (public)	DQ	DQ	Bw	Bw
Typing of Recipient	A+	2	68(28)	7	51(5)	7	15	15(2)	13(6)	51	52	6(1)	-	4	6
Lebensspende (Schwester)	A+	26(10)	68(28)	38(16)	27	7	12	11(5)	8			7(3)	4	4	-
MM		26	-	38	27	-	12	11	8			7	4	-	-

Cum AB Specificities DP 6, 11, 13

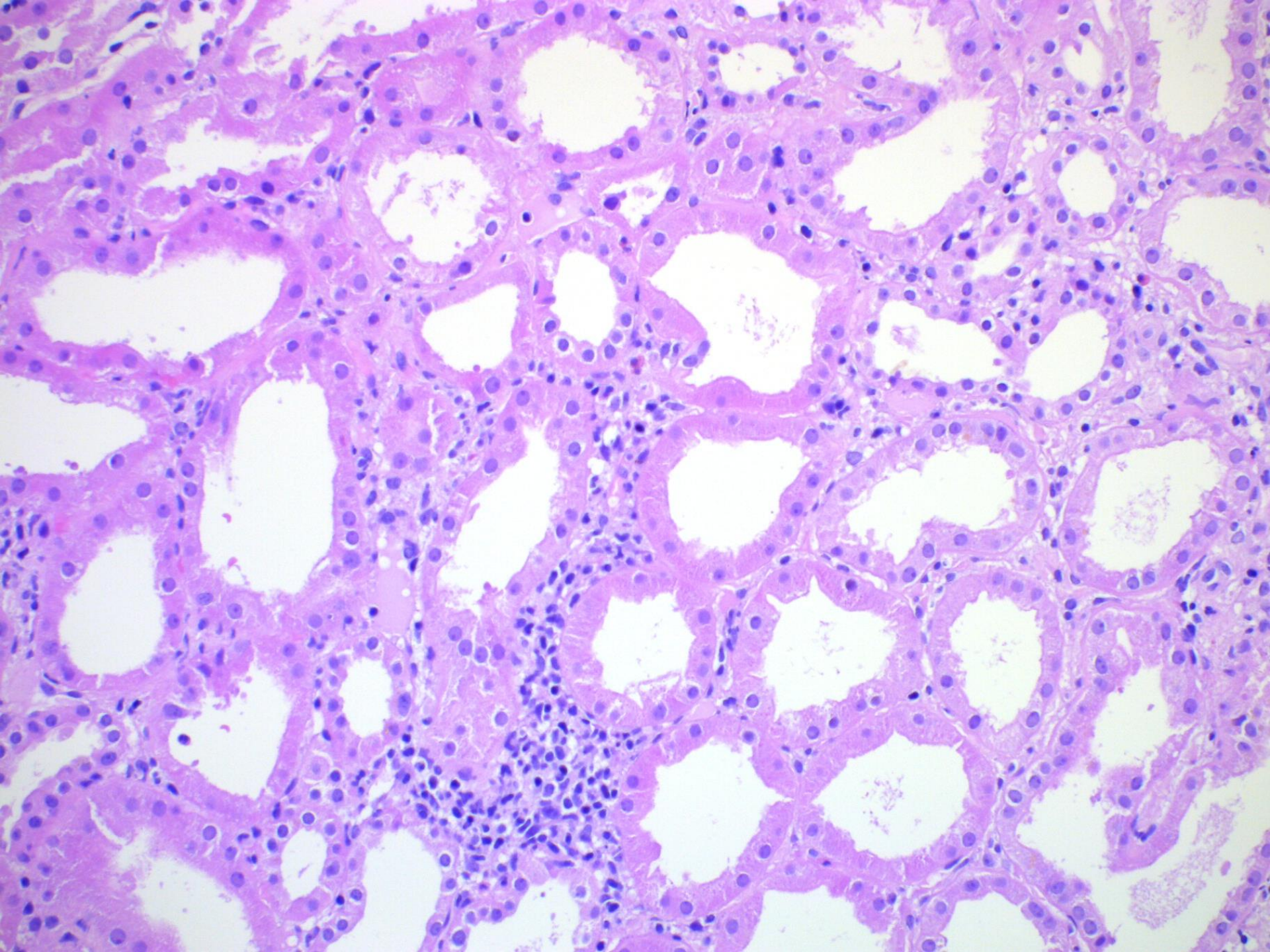
Datum	LCT PRA %		virtuelle PRA	HLA ELISA		XM			Bemerkung Spezifities, V.a., u.a.m	MFI				
	- DTT	+ DTT		KL 1	KL 2	T	B	mixed Cells		DP cum				
30.10.15	0			neg	neg	neg	neg	neg	autologes XM: neg; keine DSAs, DP6,11,13 XM mit Lebensspende (Schwester)	<3292				
28.06.16						neg	neg	neg	<b>Transplantation</b>					
04.07.16									DP 6,11,13	<3912				
21.07.16									DP 6,11,13	<2224				
29.07.16									DP 6,11,13	<2842				
31.08.16									DP 6,11,13	<2095				
28.09.16									DP 6,11,13	<4754				
11.11.16									DP 6,11,13	<3082				
07.03.17	0								DP 6,11,13	<2994				
21.06.17									DP 6,11,13	<588				
21.11.17	0								DP 6,11,13	<1187				

## OG, m, \*1971 (3)

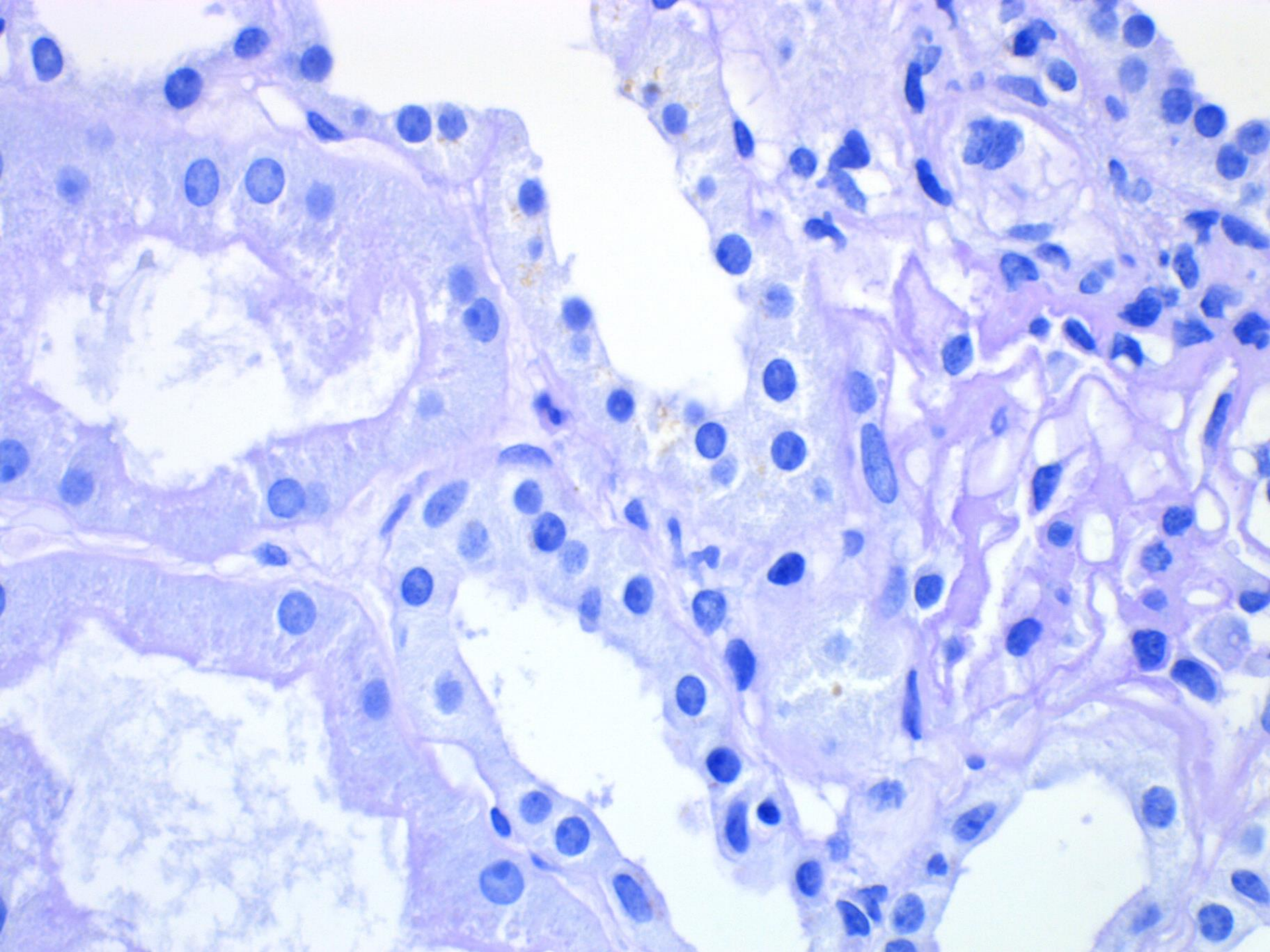
- Biopsie am 6. Tag pop bei verzögertem Kreatininabfall und Anstieg der pANCAs

Becker's 3. Fall

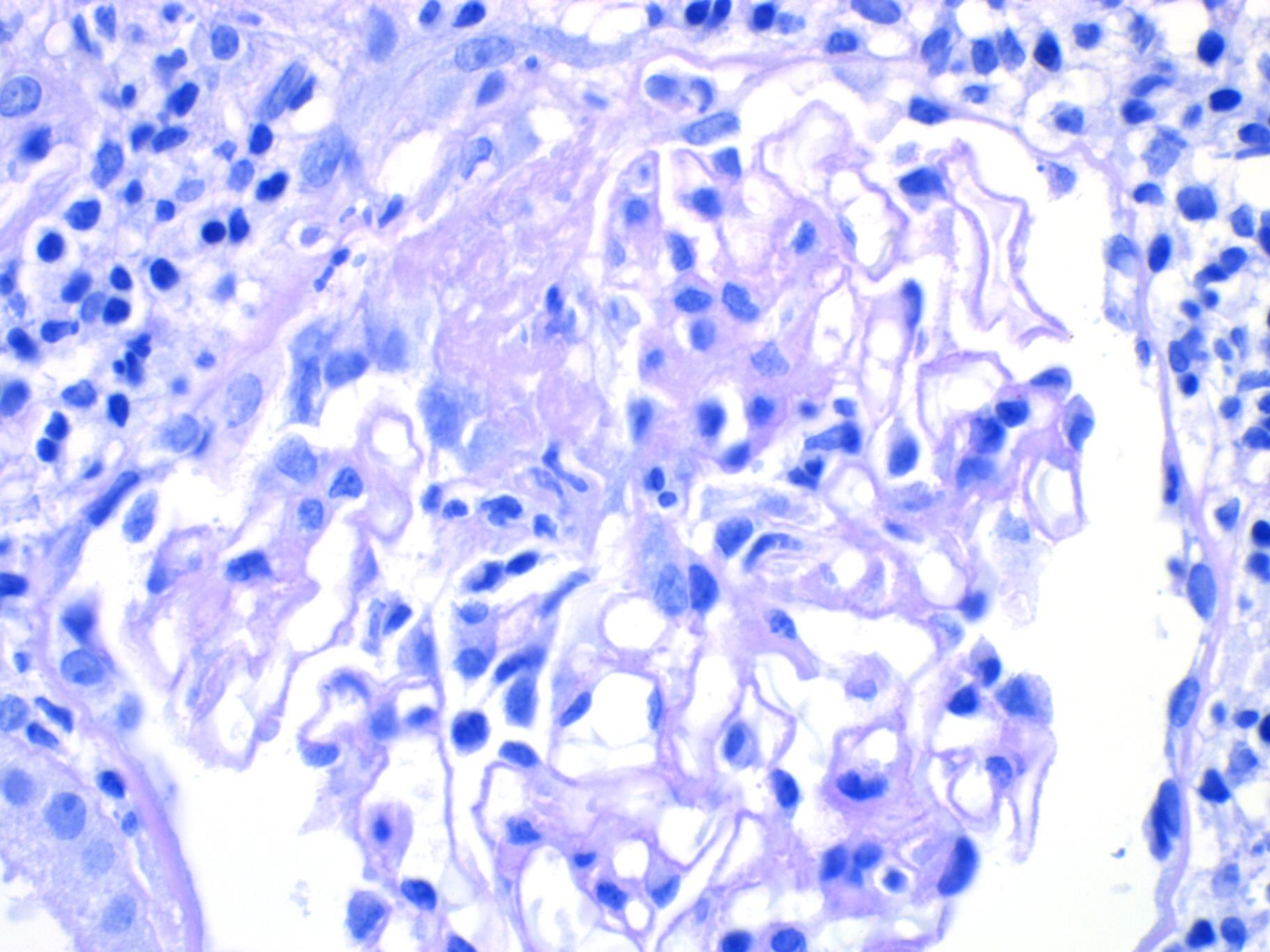




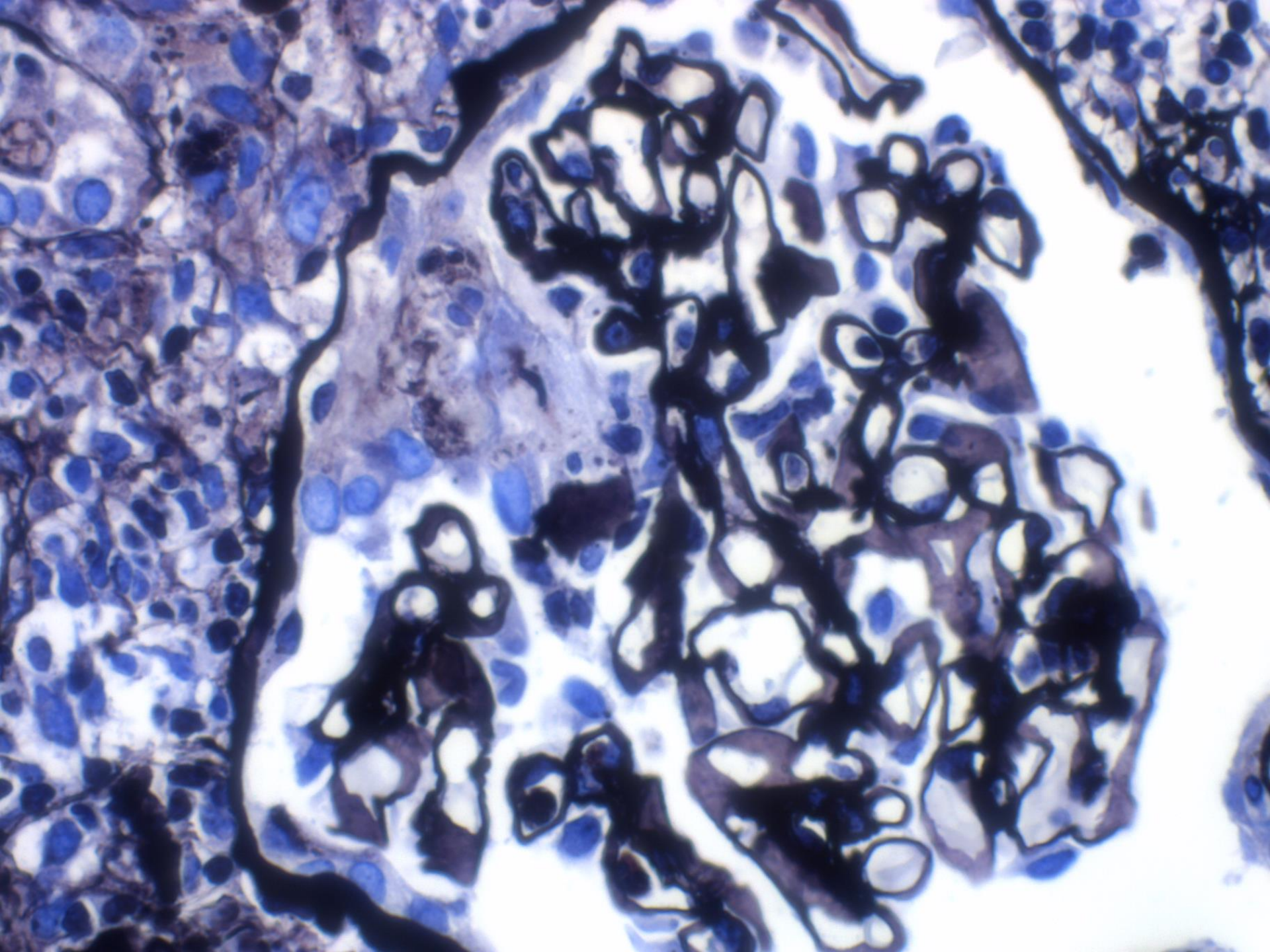




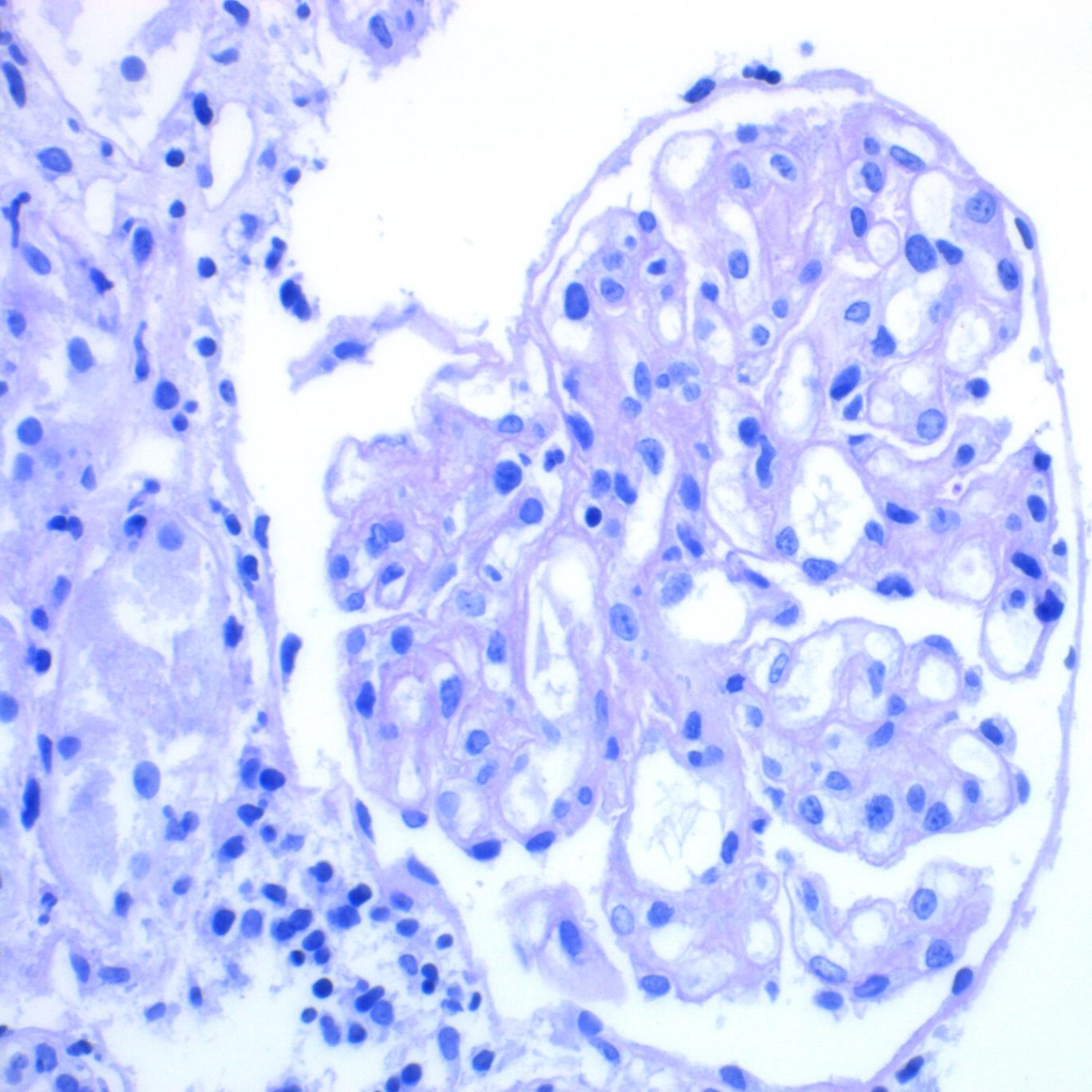


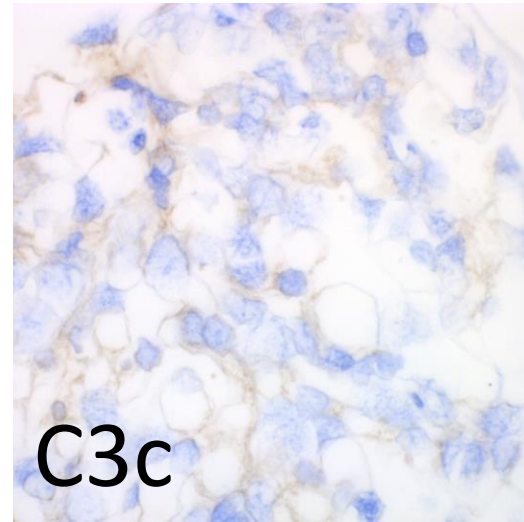
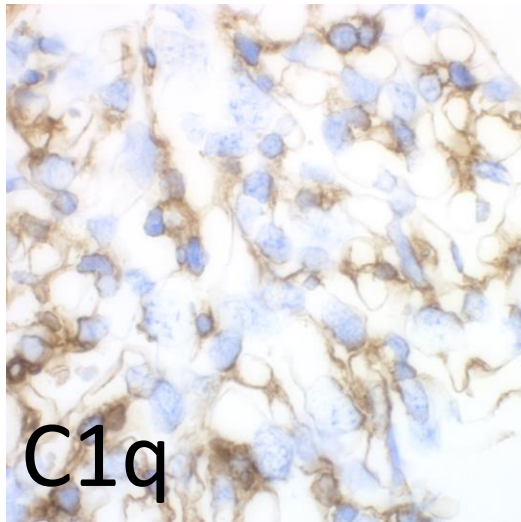
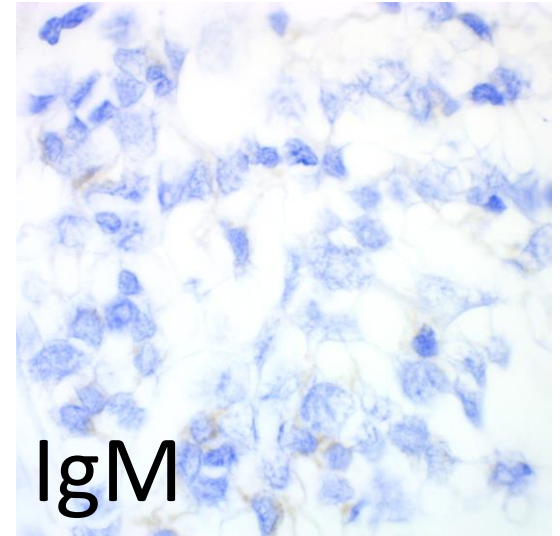
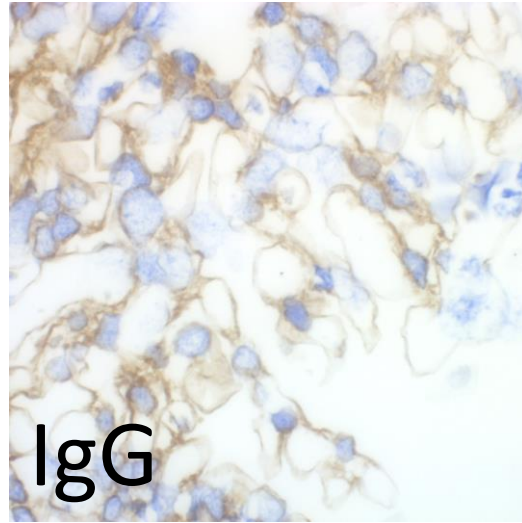
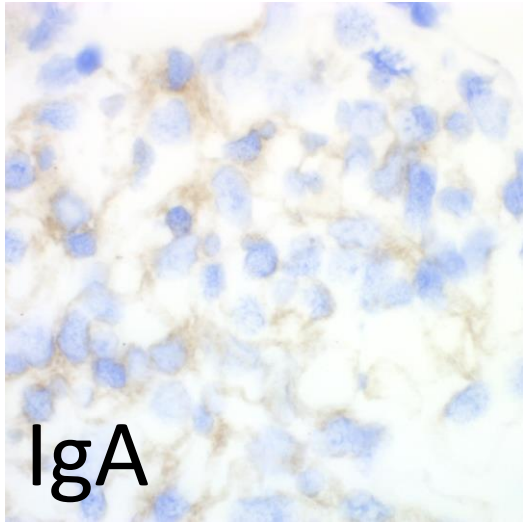




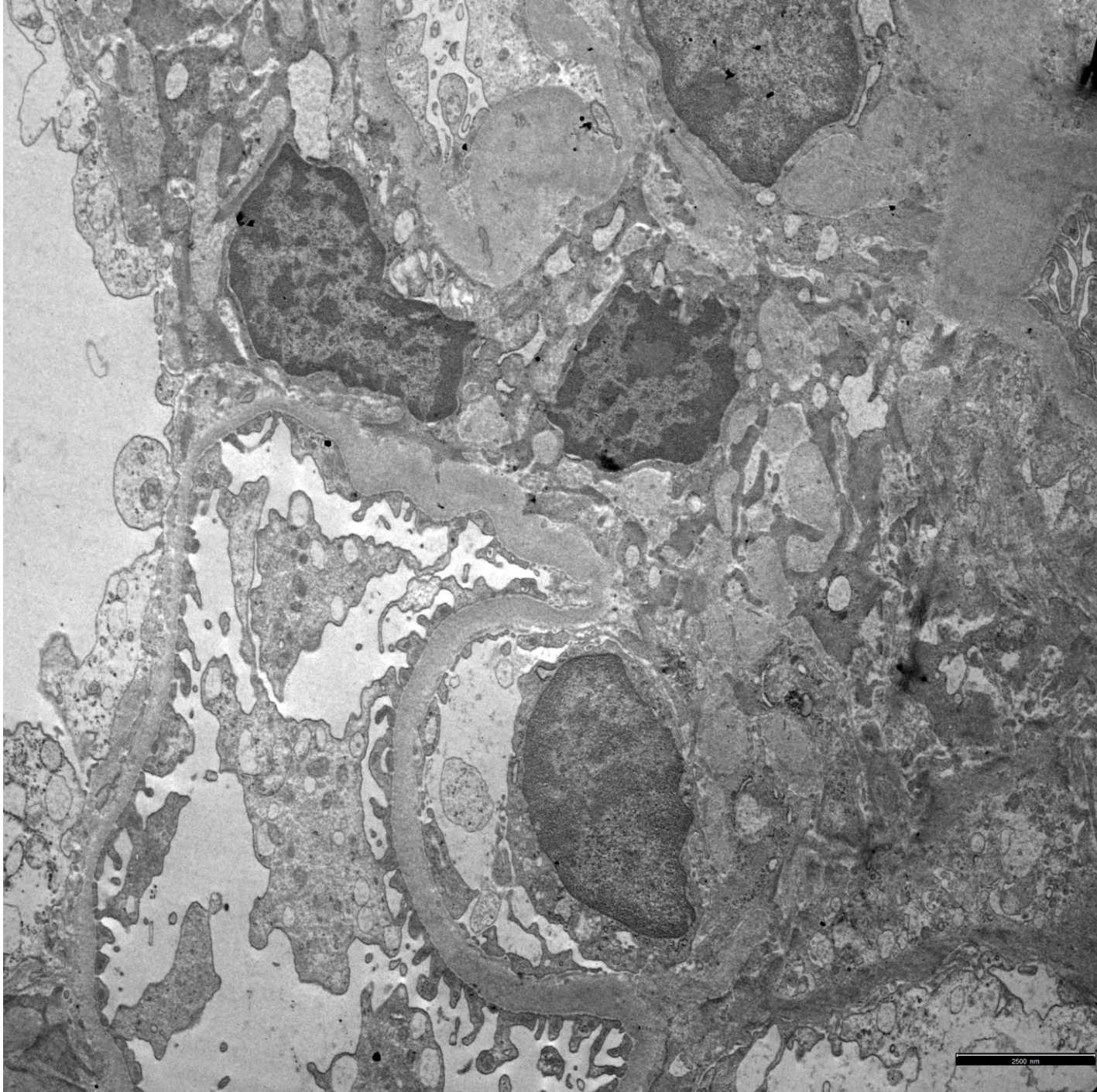




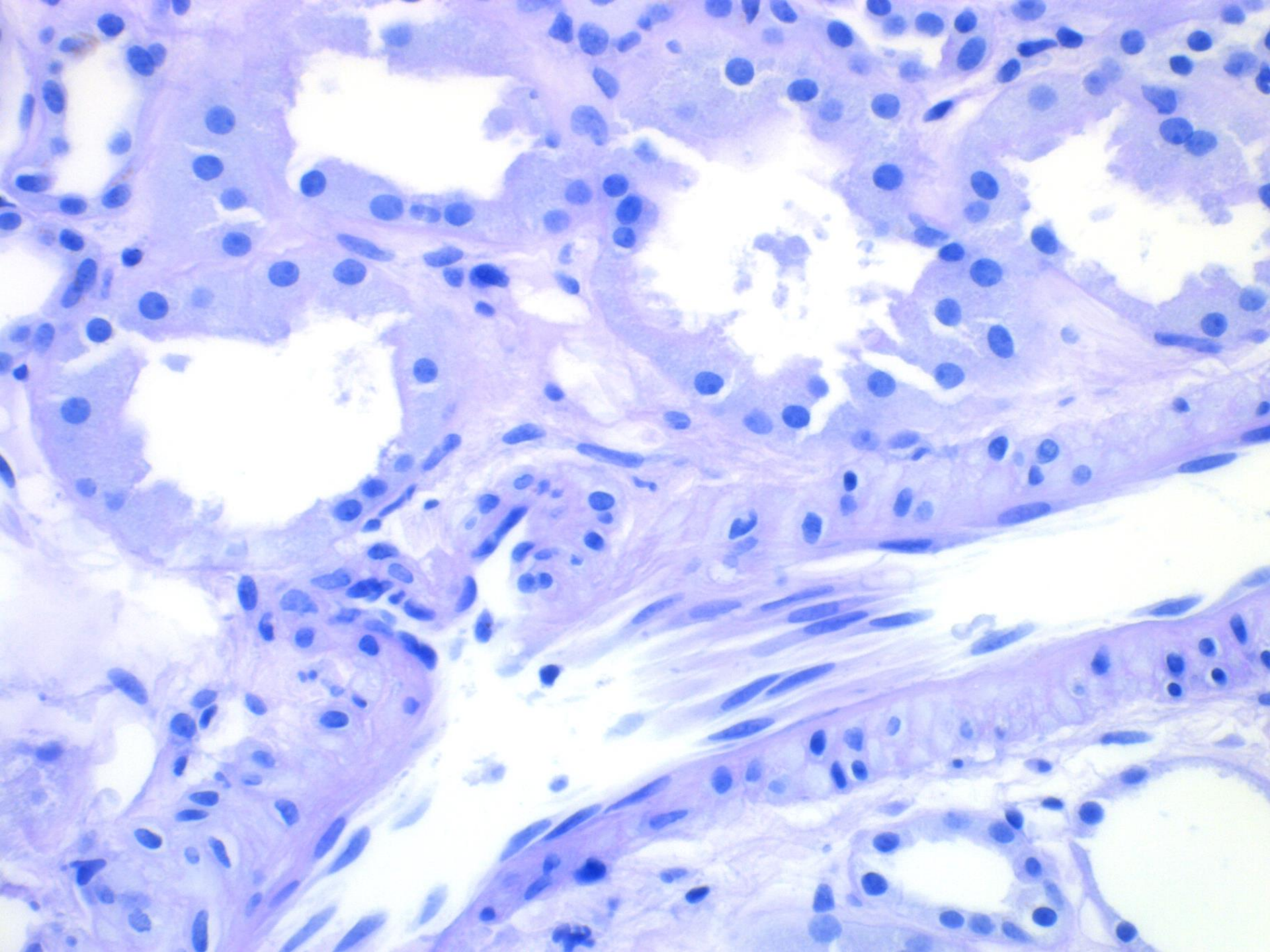














# Histologische Diagnose

Fokal frisch nekrotisierende pauciimmune GN  
(1/13)

mäßige floride interstitielle Begleitnephritis

Mäßiger akuter und potentiell reversibler  
Tubulusschaden

Banff i1, t1, v0, g0 (Banff 2011 und 2015), ptc0,  
C4d0, ci0, ct0, cv0, cg0 (Banff 2011 und 2015),  
mm0, ah0, ti1, i-IFTA0

## OG, m, \*1971 (3)

- Biopsie am 6. Tag post bei verzögertem Kreatininabfall und Anstieg der pANCAs: Rezidiv der pANCA Vaskulitis
- Therapie: Induktionstherapie mit 3 x 250 mg Prednison & 4 x 750 mg Rituximab/4 Wochen
- Teilremission, geplante Erhaltungstherapie mit 2 x 500 mg Rituximab/Jahr



# Verlaufsübersicht

