

Membranöse Glomerulonephritis

Autoantikörper gegen PLA2-Rezeptor und THSD7A

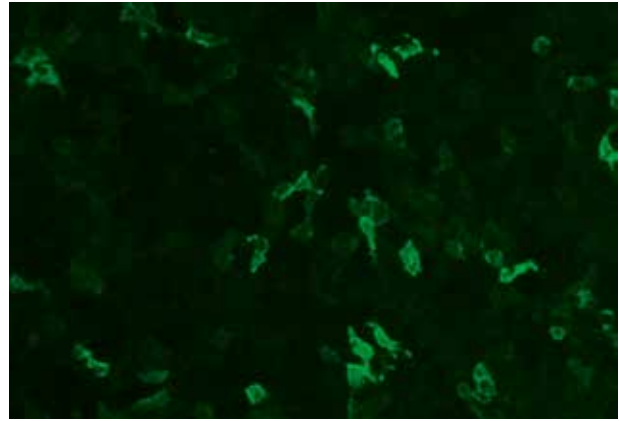
Klinischer Hintergrund

Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) ist mit ca. 30 % die Hauptursache des nephrotischen Syndroms beim Erwachsenen und kann zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen. Die meisten Fälle sind primär und wurden lange als idiopathisch betrachtet, haben jedoch nach aktuellem Kenntnisstand eine autoimmune Genese. Sekundäre Verlaufsformen treten bei Kollagenosen, Tumorerkrankungen oder Infektionskrankheiten (z. B. Virushepatitiden) auf.

Bei einer MGN kommt es zu granulären Ablagerungen von Immunkomplexen aus Immunglobulinen und Komplementproteinen an der glomerulären Basalmembran. Bei ca. 75 % der Fälle finden sich Autoantikörper gegen die von den Podozyten exprimierten M-Typ-Phospholipase-A2-Rezeptoren. Dies führt zu einer Immunkomplexbildung mit lokalen Entzündungsreaktionen und in der Folge zu den typischen morphologischen und funktionellen Läsionen der MGN.

Die Entdeckung dieser hochspezifischen Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper (PLA2-R-Ak) in 2009 stellte einen Meilenstein in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung der primären MGN dar.

Kürzlich wurde ein zweiter Autoantikörper beschrieben. Er richtet sich gegen THSD7A („thrombospondin type-1 domain-containing 7 A“). Dieses Antigen wird ebenfalls auf der Podozytenmembran exprimiert. THSD7A-Antikörper (THSD7A-Ak) treten bei 2,5–5 % der Fälle mit idiopathischer MGN auf. Sie finden sich nahezu ausschließlich bei Patienten, die keine Antikörper



Positiver Immunfluoreszenznachweis (IFT) an transfizierten Zellen (PLA2-R-Ak positiv). Bildquelle: MVZ Labor Limbach, Heidelberg

gegen den PLA2-Rezeptor besitzen, allerdings sind seltene Fälle von Doppelspezifitäten bekannt (<2 %).

Bei ca. 30 % der Patienten mit primärer MGN treten spontane Besserungen auf (z. T. mit vollständiger Heilung). Andere benötigen eine aggressive immunsuppressive Therapie. Tritt ein nephrotisches Syndrom auf, kommt es zu den typischen Folgeerscheinungen, wie Infektanfälligkeit, Fettstoffwechselstörung, Thromboserisiko und kardiovaskuläre Erkrankungen. In bis zu 50 % der Fälle endet die Erkrankung nach 10 bis 20 Jahren in der terminalen Niereninsuffizienz.

PLA2-R-Ak und THSD7A-Ak

Die Diagnose der primären MGN erfolgte bisher klinisch zusammen mit der Biopsie. Das Ausmaß der histologischen Veränderungen korreliert weder mit dem Schweregrad der Erkrankung noch mit dem Ansprechen auf Immunsuppression und eignet sich somit nicht als Prognoseparameter.

PLA2-R-Ak und THSD7A-Ak sind spezifisch für eine autoimmune MGN. Bei sekundärer MGN oder anderen Nephropathien treten sie nach derzeitigem Kenntnisstand nicht auf. Mit der Bestimmung dieser Antikörper steht zum ersten Mal ein nicht invasiver Test für die Differenzialdiagnostik der MGN zur Verfügung und kann die Entscheidung für oder gegen eine Biopsie unterstützen.

Zum Nachweis dieser Antikörper wird rekombinantes Antigen nach transients Transfektion embryonaler Nierenzellen verwendet. Es können die transfizierten

Das Wichtigste auf einen Blick

Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) ist die Hauptursache des nephrotischen Syndroms beim Erwachsenen. Mit dem Nachweis von PLA2-R-Ak und THSD7A-Ak stehen erstmalig nicht invasive diagnostische und prognostische Marker für die MGN zur Verfügung.

PLA2-R-Ak finden sich im Serum von ungefähr 75 % der Patienten mit primärer MGN, THSD7A-Ak bei 2,5–5 %.

Zellen direkt, im indirekten Immunfluoreszenztest, sowie gereinigtes Antigen, beispielsweise im ELISA-Format, für die Untersuchung eingesetzt werden.

Indikation

Die folgenden Indikationen sprechen für eine Bestimmung von PLA2-R-Ak und THSD7A-Ak:

- Diagnose der primären MGN
- Differenzialdiagnose der primären und sekundären MGN
- Differenzialdiagnose bei nephrotischem Syndrom
- Verlaufsparemeter zur Einschätzung der Erkrankungsaktivität
- Therapiekontrolle bei MGN mit Anti-B-Zell-Agenzien, z. B. Rituximab
- Verlaufskontrolle der MGN nach NTX zur Früherkennung eines Rezidivs im Transplantat

Befundbewertung

In einer Metaanalyse basierend auf neun Publikationen und 15 Studien mit insgesamt 2.212 Patienten konnte eine Sensitivität von 78 % (95 % CI: 66 % bis 87 %) und eine Spezifität von 99 % (95 % CI: 96 % bis 100 %) für den Nachweis von PLA2-R-Ak ermittelt werden.

Von besonderer Relevanz ist darüber hinaus die Bedeutung der PLA2-R-Ak für Verlauf und Prognose. Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der

Proteinurie und der Antikörperkonzentration. Dabei wird ein Rückgang der Antikörper bereits vor Besserung der Eiweißausscheidung beobachtet. Umgekehrt persistieren die Antikörper bei Patienten ohne spontane Remission. Auch wurden Fälle von Transplantierten beschrieben, bei denen diese Antikörper vor einem erneuten Schub im Transplantat wieder nachweisbar wurden. Persistierende Antikörper sind daher ein Hinweis auf ungünstige Verlaufsformen der MGN, die möglicherweise einer immunsuppressiven Therapie bedürfen.

Im Rahmen einer Studie konnte zudem gezeigt werden, dass die Antikörper das Ansprechen und den Erfolg einer Therapie mit Anti-B-Zell-Agenzien, wie z. B. Rituximab, anzeigen können.

Für THSD7A-Ak liegen noch keine verlässlichen Zahlen vor. Der klinische Stellenwert der THSD7A-Ak wurde bislang weniger untersucht, dürfte jedoch vergleichbar mit dem der PLA2-R-Ak sein.

Weiterführende Diagnostik

Neben der Bestimmung der PLA2-R-Ak und THSD7A-Ak ist auch die Bestimmung anderer Autoantikörper im Bereich der Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung angeraten. Diese sind ANA und deren Subgruppen (ENA oder DNA-Ak), GBM-Ak, PR3-Ak, MPO-Ak und C3-Nephritis-Faktor.

Autor:
Dr. Jan Bartel, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Beck L, Bonegio R, Lambeau G et al.: M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361, 1: 11–21.
2. Stahl R, Hoxha E, Fechner K: PLA2R Autoantibodies and Recurrent Membranous Nephropathy after Transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363, 5: 496–498.
3. Debiec H, Ronco P: PLA2R Autoantibodies and PLA2R Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 689–690.
4. Beck L, Fervenza F, Beck D et al.: Rituximab-Induced Depletion of Anti-PLA2R Autoantibodies Predicts Response in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1543–1550.
5. Du Y, Li J, He F et al.: The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9, 8, e104936: 1–7.
6. Tomas NM et al.: Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2014; 371, 24: 2277–87.

7. Larsen CP, Cossey LN, Beck LH: THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol* 2016, Apr; 29 (4): 421–6.

Stand: September/2016

autoimmundiagnostik@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

Gemeinschaftslabor Cottbus
MVZ für Labormedizin, Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 89071 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com