Serologiczne markery pierwotnej nefropatii błoniastej

- **Przeciwciała anty-PLA2R:** marker serologiczny o najwyższej czułości i specyficzności
- **Przeciwciała anty-THSD7A:** uzupełniający marker serologiczny, szczególnie ważny u pacjentów anty-PLA2R negatywnych
- **Unikatowe systemy testowe** (ELISA, IIFT, ChLIA) do ilościowego i jakościowego oznaczania obu biomarkerów

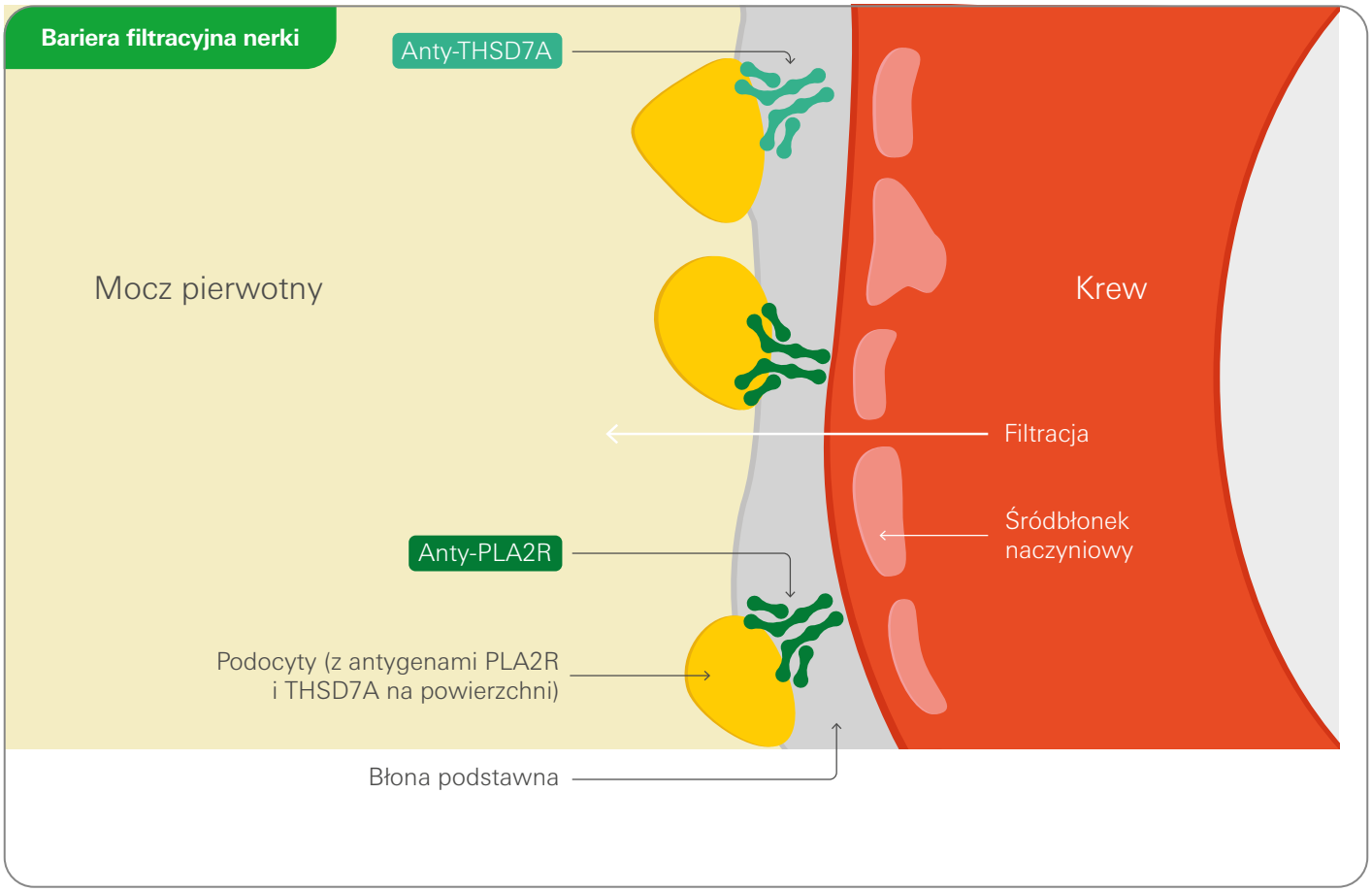
Według najnowszych **kryteriów diagnostycznych KDIGO* (2021)** biopsja nerki nie jest już wymagana, jeśli pacjent oprócz objawów klinicznych wykazuje cechy serologiczne choroby, tj. stwierdzono u niego **obecność przeciwciał przeciwko PLA2R**!

*KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Biomarkery pierwotnej nefropatii błoniastej

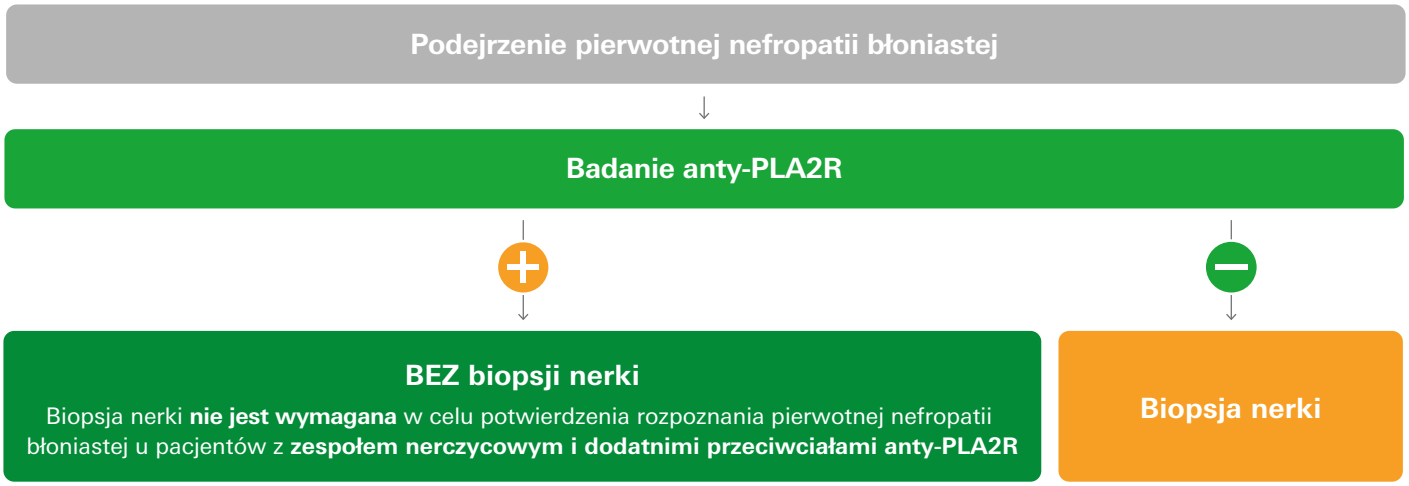
Zapalenie kłębuszków nerkowych (nefropatia błoniasta) to przewlekła choroba zapalna kłębuszków nerkowych (glomerulopatia), która może mieć zróżnicowany przebieg. U jednej trzeciej pacjentów nie występują duże zaburzenia funkcji nerek oraz dochodzi do spontanicznej remisji bez stosowania terapii. Kolejna część pacjentów nie wykazuje zmiany objawów i występuje u nich przewlekła proteinuria, a kolejna część doświadcza znacznego pogorszenia objawów, rozwoju zespołu nefrotycznego i konieczności transplantacji nerek. Złotym standardem w diagnostyce zapalenia kłębuszków nerkowych jest zwykle biopsja nerki. Jest to jednak metoda inwazyjna, niezwykle stresująca dla pacjentów i uniemożliwiająca diagnostykę różnicową pomiędzy pierwotną (**pMN**, ang. *primary membranous nephropathy*) a wtórną (**sMN**, ang. *secondary membranous nephropathy*), wynikającą z innej choroby podstawowej, nefropatią błoniastą.

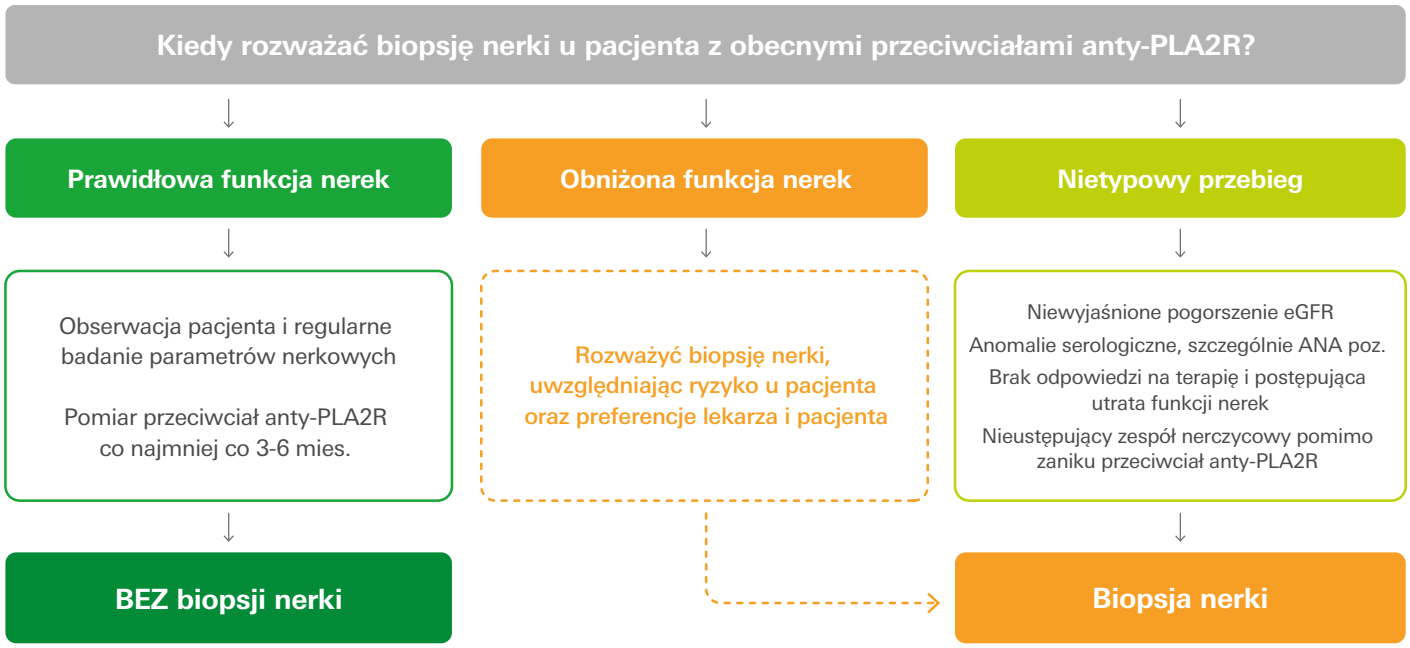
W 2009 r. Beck i wsp. zidentyfikowali **receptor fosfolipazy A2 (PLA2R)**, który ulega ekspresji w błonie komórkowej podocytów kłębuszków nerkowych i **stanowi specyficzny antygen docelowy dla autoprzeciwciał w pierwotnej nefropatii błoniastej** [1]. W przypadku **obecności przeciwciał anty-PLA2R** diagnoza pierwotnego zapalenia kłębuszków nerkowych może być postawiona z dużą precyzją – w niektórych sytuacjach nawet **bez biopsji nerki** [2]. W 2014 r. Tomas i wsp. opisali kolejny antygen docelowy dla autoprzeciwciał występujących u pacjentów z pierwotną nefropatią błoniastą – **THSD7A** (ang. *thrombospondin type-1 domain-containing protein* 7A) [3].



Algorytm diagnostyczny przy podejrzeniu pierwotnej nefropatii błoniastej

W 2021 r. organizacja KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) opublikowała zaktualizowaną wersję wytycznych dotyczących opieki nad pacjentami z kłębuszkowym zapaleniem nerek, w tym diagnostyki pierwotnej nefropatii błoniastej [2]. Zgodnie z **nowymi wytycznymi do rozpoznania** tej choroby **biopsja nerki nie jest już wymagana, jeśli pacjent oprócz objawów klinicznych wykazuje cechy serologiczne choroby, tj. przeciwciała przeciwko PLA2R**. Podkreśla to ogromne znaczenie przeciwciał **anty-PLA2R jako biomarkera pierwotnej nefropatii błoniastej**, ponieważ żadne inne kłębuszkowe zapalenie nerek nie może być obecnie zdiagnozowane bez biopsji, która uważana jest za złoty standard w diagnostyce glomerulopatii.





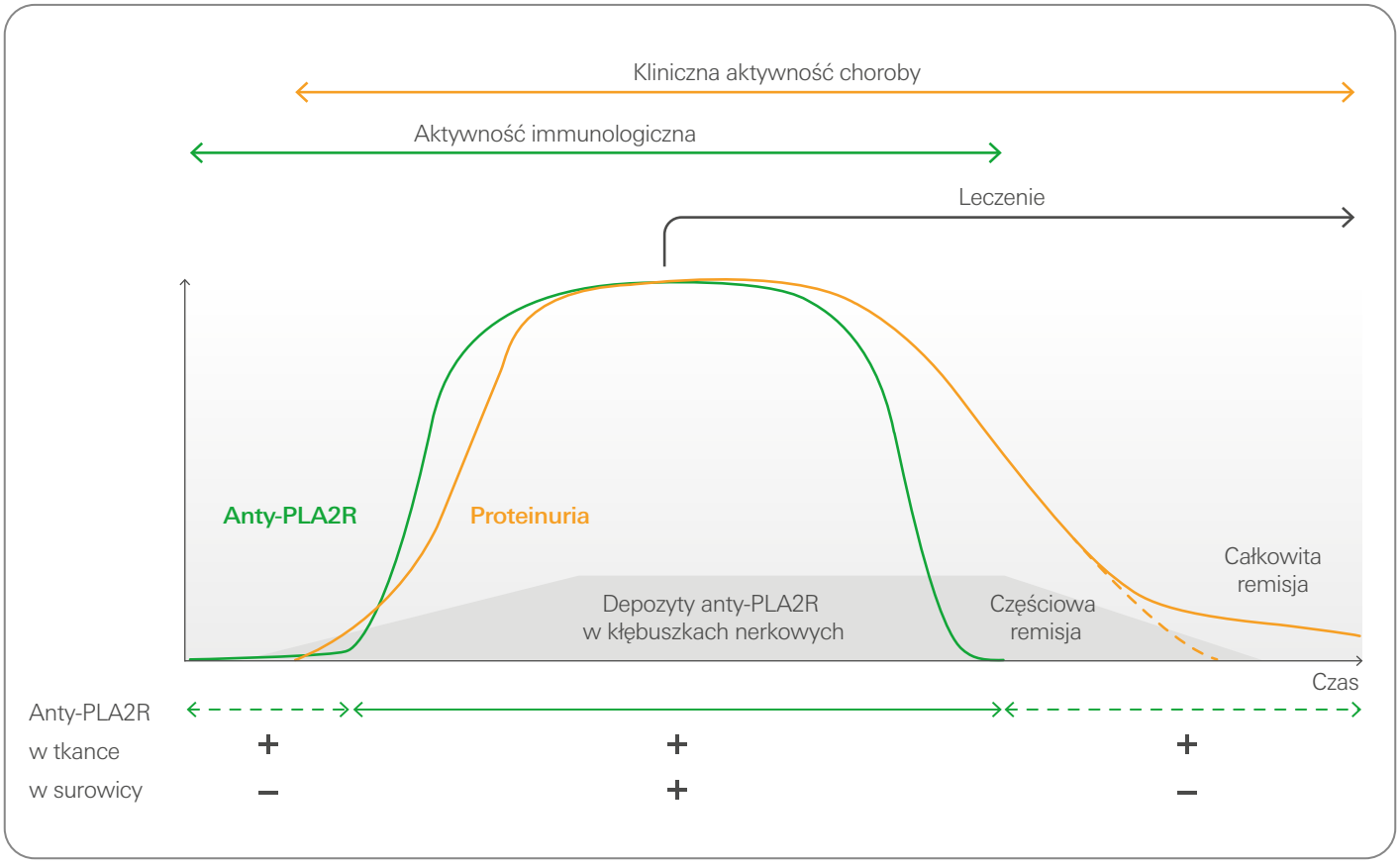
Opracowano na podstawie: Rovin B.H. i wsp. *KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases*. Kidney International 100.4 (2021): S1–S276.

Biomarkery pierwotnej nefropatii błoniastej – anty-PLA2R

Przeciwciała anty-PLA2R

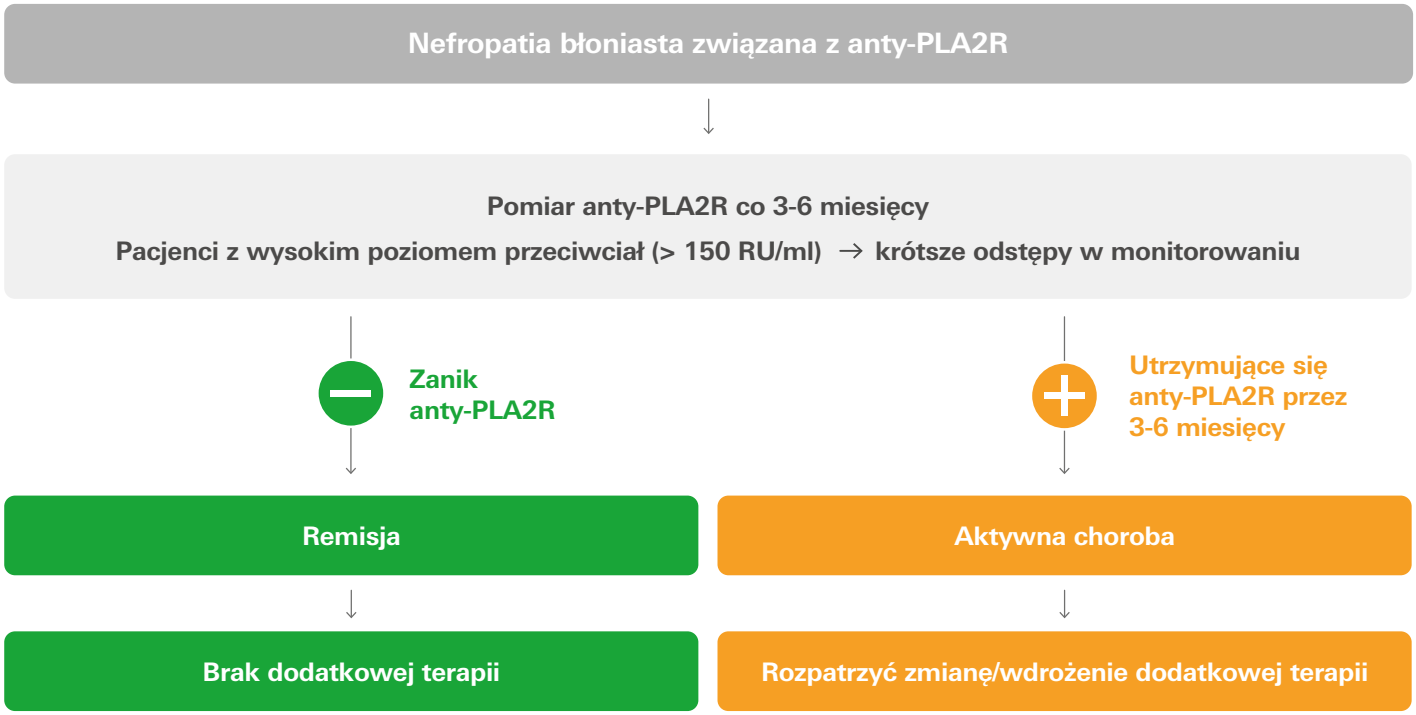
- Najważniejszy **marker serologiczny** pierwotnej nefropatii błoniastej (pMN)
- Bardzo **wysoka specyficzność** > 99%
- Wysoka **prewalencja** ~ 80%
- Oznaczenie przeciwciał anty-PLA2R umożliwia: **diagnostykę różnicową** postaci nefropatii błoniastej, **monitorowanie** przebiegu choroby i leczenia, **ocenę ryzyka** u pacjentów po transplantacji nerki

Od momentu odkrycia i uznania przeciwciał anty-PLA2R za wysoce specyficzny marker pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek oraz dzięki rozwojowi serologicznych testów diagnostycznych autoprzeciwciała te stały się przedmiotem licznych projektów naukowych. Wyniki badań wykazały, że **przeciwciała anty-PLA2R charakteryzują się prawie 100% specyficznością i wysoką prewalencją sięgającą 70–80% w pierwotnej nefropatii błoniastej** [4]. Czułość oznaczenia różni się zależnie od zastosowanej metody detekcji przeciwciał i jest nieznacznie wyższa dla testu immunofluorescencji pośredniej (IIFT – 83,2%) i testu chemiluminescencji (ChLIA – 83,9%) niż w przypadku metody ELISA (73,5%). Metody ELISA i ChLIA umożliwiają **ilościowe oznaczenie stężenia przeciwciał**, co jest wymagane w przypadku **monitorowania aktywności** choroby i **skuteczności** stosowanej **terapii** [5, 6].



Monitorowanie aktywności choroby i skuteczności terapii

Miano przeciwciał anty-PLA2R koreluje z kliniczną aktywnością choroby. Podczas skutecznej terapii immunosupresyjnej miano przeciwciał maleje w krótkim czasie, czemu z pewnym opóźnieniem towarzyszy remisja objawów klinicznych. Dzięki temu **ocena miana przeciwciał anty-PLA2R jest doskonałym narzędziem do monitorowania statusu choroby i reakcji pacjenta na stosowaną terapię** [7, 8].

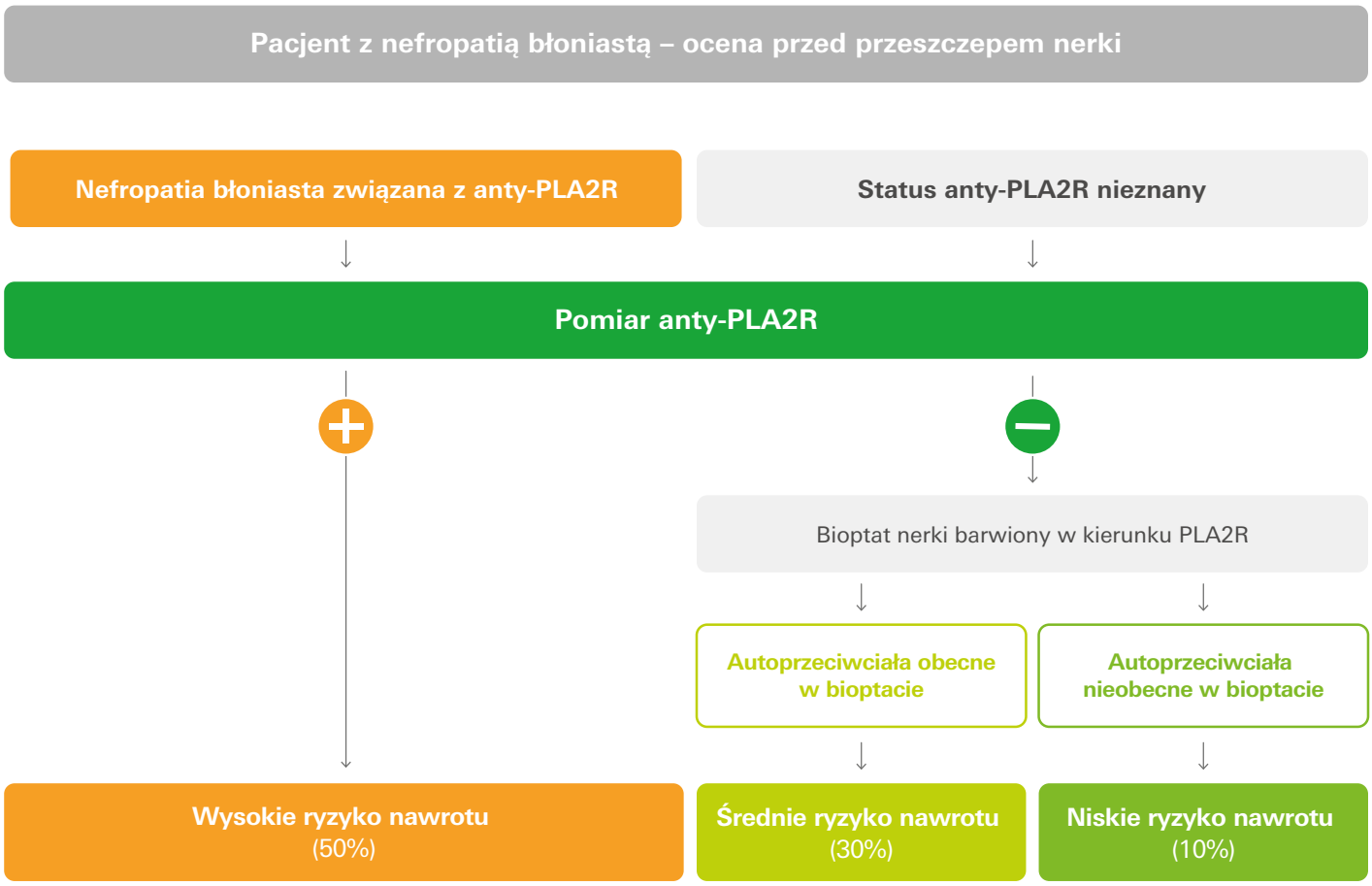


Ocena rokowania u pacjenta

Wysoki poziom przeciwciał anty-PLA2R jest również **czynnikiem ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby** (bez remisji) lub **konieczności dłuższego prowadzenia terapii** dla uzyskania remisji klinicznej. Prawdopodobnie w związku z wyraźną proteinurią, wysoki poziom przeciwciał anty-PLA2R jest związany z nagłą utratą funkcji nerek. Dodatkowo, **prawdopodobieństwo spontanicznej remisji wydaje się być niższe u pacjentów z wysokim mianem przeciwciał w porównaniu do chorych z relatywnie niskim mianem anty-PLA2R**. Dzięki wartości rokowniczej marker ten może w znacznym stopniu wspomóc decyzje terapeutyczne podejmowane przez lekarza [9–11].

Ocena ryzyka nawrotów po transplantacji nerki

Regularna ocena miana przeciwciał anty-PLA2R u pacjentów z pierwotną nefropatią błoniastą po przeszczepie nerki może pomóc w predykcji możliwej wznowy choroby. Dostępne dane wskazują na **korelację wysokiego miana przeciwciał z podwyższonym ryzykiem nawrotu choroby przed i po transplantacji** [12, 13].



Biomarkery pierwotnej nefropatii błoniastej – anty-THSD7A

Przeciwciała anty-THSD7A

- **Uzupełniający marker serologiczny pierwotnej nefropatii błoniastej (pMN)**
- Występują u 10% seronegatywnych dla przeciwciał anty-PLA2R pacjentów z pMN
- **Przeciwciała anty-THSD7A mogą mieć związek z nowotworami złośliwymi**

Prewalencja przeciwciał przeciwko trombospondynie typu 1 z domeną 7A (anty-THSD7A) wynosi do 10%. Mimo że przeciwciała anty-PLA2R i anty-THSD7A mogą w rzadkich przypadkach współwystępować, **przeciwciała anty-THSD7A są wykrywane przede wszystkim u seronegatywnych dla przeciwciał anty-PLA2R pacjentów z pMN**. Wyniki badań Hoxha i wsp. (2017) sugerują, że obraz kliniczny u pacjentów z pMN może się różnić zależnie od występującego rodzaju przeciwciał.

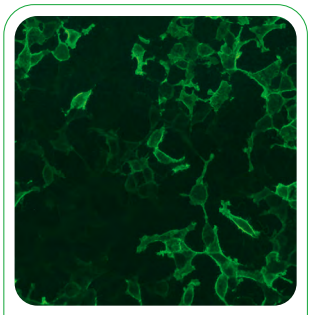
U pacjentów z przeciwciałami anty-THSD7A obserwuje się częstsze występowanie nowotworów złośliwych, w porównaniu do pacjentów anty-PLA2R pozytywnych. Ekspresja THSD7A przez niektóre **nowotwory przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego** sprawia, że obecność anty-THSD7A może być również traktowana jako marker wtórnej nefropatii błoniastej, co wymaga wnikliwej diagnostyki onkologicznej w tej grupie pacjentów.

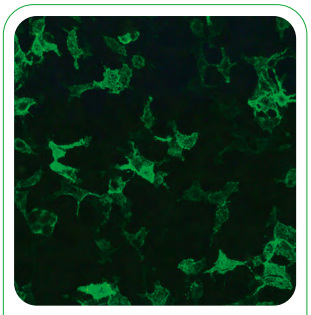
Przeciwciała anty-THSD7A, obok anty-PLA2R, mogą służyć jako **dodatkowy marker serologiczny pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek** [3, 14–16].

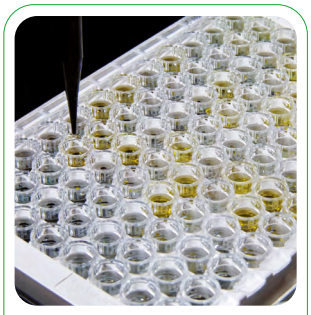
Przeciwciała anty-PLA2R i anty-THSD7A **sporadycznie występują razem (0,3%)**.

Równoległe oznaczanie przeciwciał anty-PLA2R i anty-THSD7A **zwiększa czułość diagnostyczną**!

Unikalne testy EUROIMMUN anty-PLA2R oraz anty-THSD7A


Anty-PLA2R IIFT


Anty-THSD7A IIFT


Anty-PLA2R ELISA (IgG)

Anty-PLA2R ChLIA (IgG)

- komórki transfekowane
- ocena **jakościowa/półilościowa**
- **najwyższa czułość**
- rekombinowany antygen

- ocena **ilościowa**
- możliwość **monitorowania** przyrostu/zanikania przeciwciał w czasie

Metoda	Nazwa testu	Substrat	Oznaczenie	Numer katalogowy
ChLIA	Anty-PLA2R ChLIA (IgG)	Rekombinowany antygen	Ilościowe	LA 1254 G
ELISA	Anty-PLA2R ELISA (IgG)	Rekombinowany antygen	Półilościowe/ilościowe	EA 1254 G
IIFT	Anty-Receptor fosfolipazy A2 (PLA2R) IIFT	Komórki transfekowane	Jakościowe/półilościowe	FA 1254-50
	Anty-Receptor fosfolipazy A2 (PLA2R) IIFT EUROPattern	Komórki transfekowane; zautomatyzowane IIFT	Jakościowe/półilościowe	FC 1254-50
	Anty-THSD7A IIFT	Komórki transfekowane	Jakościowe/półilościowe	FA 1254-51
	IIFT: Nefropatia błoniasta Mozaika 1	Komórki transfekowane	Jakościowe/półilościowe	FA 1254-1

Piśmiennictwo:

1. **Beck L.H., Jr i wsp.** *M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy*. New England Journal of Medicine 361 (2009): 11–21.
2. **Rovin B.H. i wsp.** *KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases*. Kidney International 100.4 (2021): S1–S276.
3. **Tomas N.M. i wsp.** *Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy*. New England Journal of Medicine 371.24 (2014): 2277–2287.
4. **Rodas L.M. i wsp.** *Antiphospholipase 2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy*. Clinical Kidney Journal 12.1 (2019): 36–41.
5. **Dähnrich C. i wsp.** *Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy*. Clin Chim Acta (2013).
6. **Hoxha E. i wsp.** *A new chemiluminescence immunoassay for phospholipase A2 receptor 1 autoantibodies allows early identification of autoantibody recurrence in patients with membranous nephropathy*. Kidney Int Rep (2021).
7. **Beck L.H., Jr i wsp.** *Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy*. J Am Soc Nephrol (2011).
8. **Hofstra J.M. i wsp.** *Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol 6 (2011): 1286–1291.
9. **Hofstra J.M. i wsp.** *Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol (2012).
10. **Hoxha E. i wsp.** *Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy*. Journal of the American Society of Nephrology 25.6 (2014): 1357–1366.
11. **Timmermans S.A. i wsp.** *Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study*. Am. J. Clin. Pathol. 142, 29–34 (2014).
12. **Gupta G. i wsp.** *Pre-transplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation*. Clin Transplant 30 (4) (2016): 461–9.
13. **Seitz-Polski B. i wsp.** *Predicition of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients*. Nephrol Dial Tranplant (2014).
14. **Hoxha E. i wsp.** *An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy*. J Am Soc Nephrol (2017).
15. **Iwakura T. i wsp.** *Prevalence of enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy*. PloS one 10.9 (2015): e0138841.
16. **Larsen C.P., Cossey L.N., Beck L.H.** *THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity*. Mod Pathol (2016).

Kontakt

Doradcy medyczni

tel. kom. 509 836 090

tel. kom. 510 171 461

tel. kom. 501 411 235

tel. kom. 508 399 744

tel. kom. 501 411 390

tel. kom. 509 657 480