

Membraneuze nefropathie en anti-PLA2R antistoffen

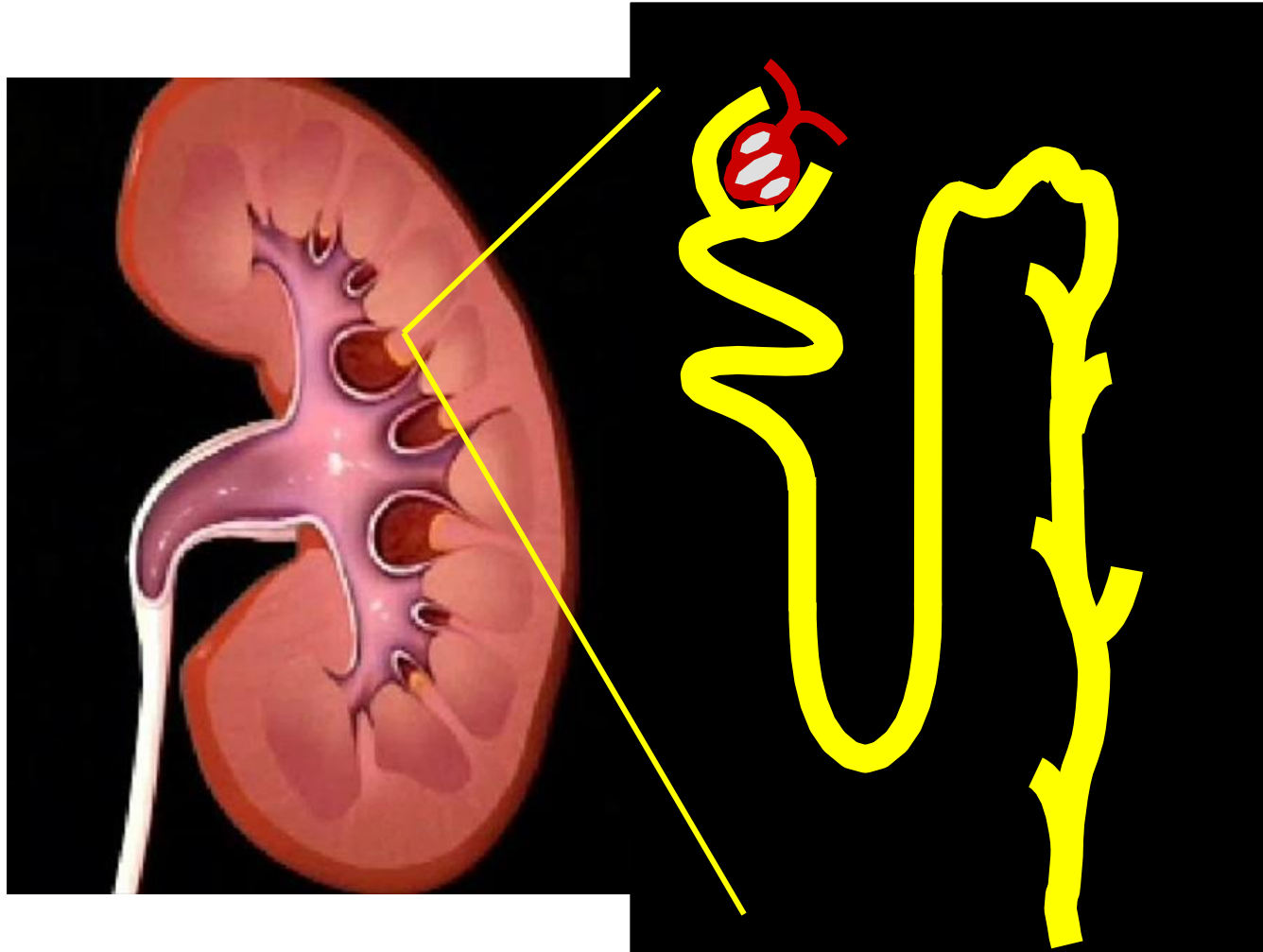
Julia M Hofstra – Nefroloog Radboudumc Nijmegen

Radboudumc

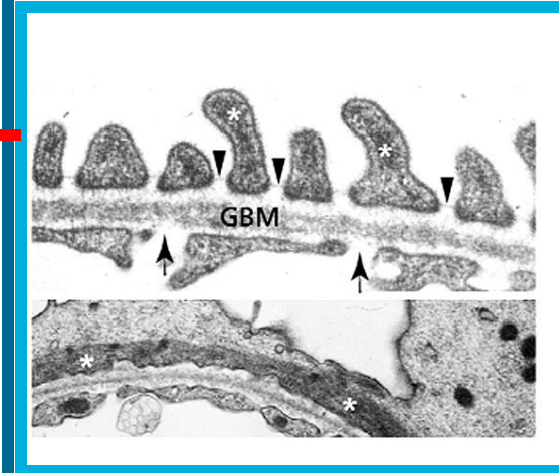
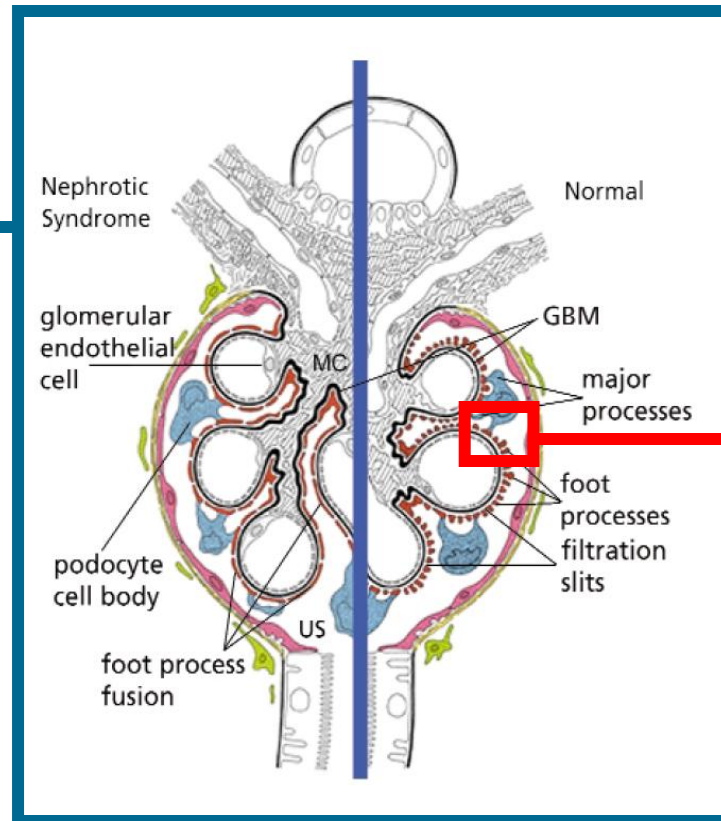
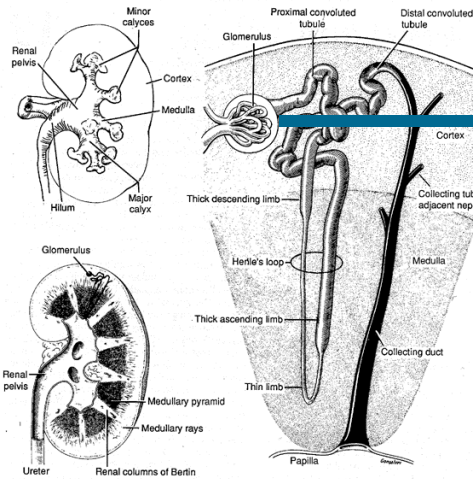
Inhoud

- Achtergrond nefrotisch syndroom en membraanefropathie
- Anti-PLA2R antistoffen in membraanefropathie
 - Bepalingen
 - Diagnostiek
 - Ziektebeloop
- Pittfals
- Casuïstiek
- Conclusies anti-PLA2R en membraanefropathie
- Andere antistoffen in membraanefropathie

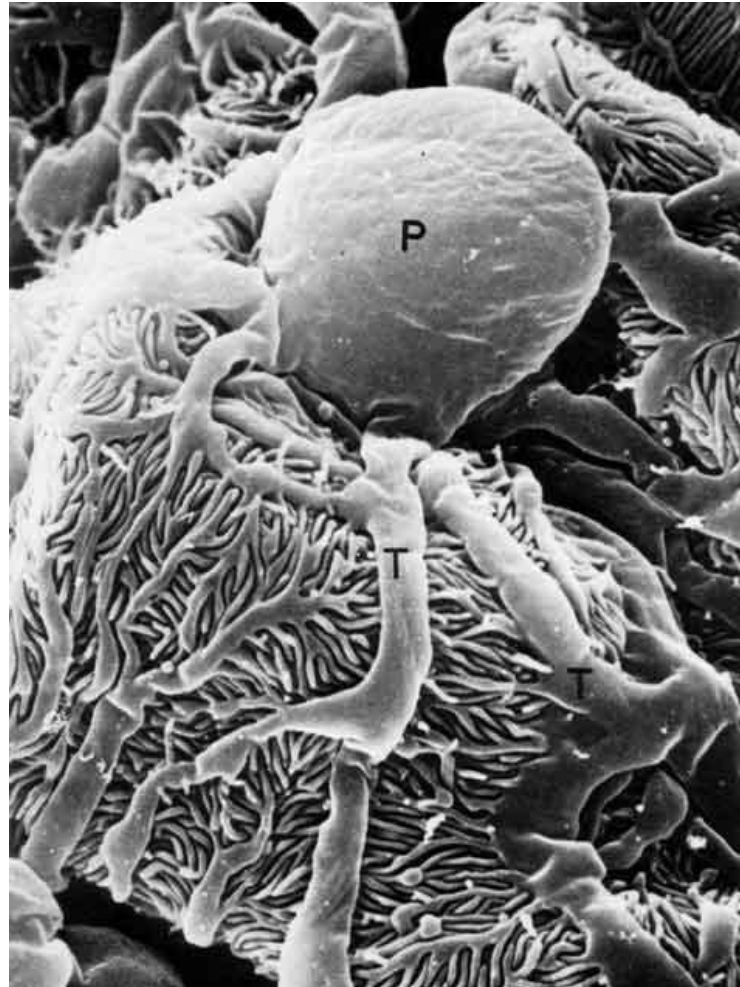
Achtergrond: anatomie



Achtergrond: anatomie: het nierfilter



Achtergrond: anatomie: de niercel (podocyt)



Achtergrond: nefrotisch syndroom

- Een verzamelnaam van ziekten, waarbij de nier is beschadigd en er eiwitlekkage in de urine ontstaat
- Hierbij zijn de nierfilters (podocyten) beschadigd, waardoor proteinurie ontstaat ($> 3,5$ gram/dg) en het eiwit in het bloed (albumine) te laag wordt (< 30 g/l).
- Er lekken hierbij in principe geen cellen: geen hematurie of erythrocyten cilinders



Achtergrond: symptomen nefrotisch syndroom

- Vaakst voorkomend is overmatige vochtophoping in het lichaam. Dit kan meerdere vormen aannemen
 - Dikke ogen met wallen met vocht, met name 's ochtends.
 - Pitting oedeem aan de benen
 - Vocht in de borstholte: 'vocht achter de longen'
 - Vocht in de buikholte: 'ascites'
- Hypertensie
- Soms nierfunctie achteruitgang met progressie naar eindstadium nierfalen



Achtergrond: oorzaken nefrotisch syndroom

Primaire nierziekten:

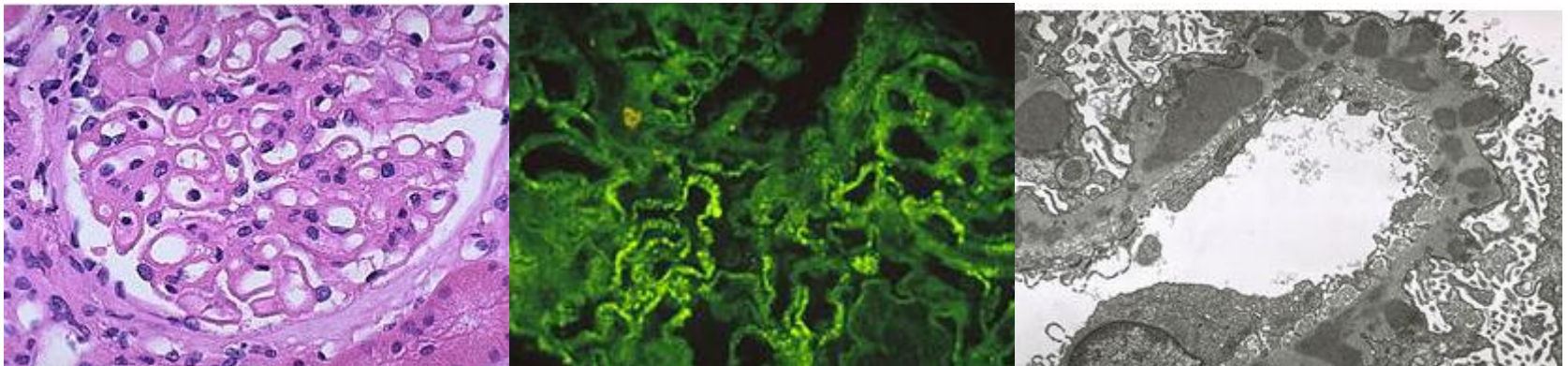
- Minimal Change Ziekte
- Focale Segmentale Glomerulosclerosis (FSGS)
- **Membraneuze Nefropathie (MN)**

Secundair:

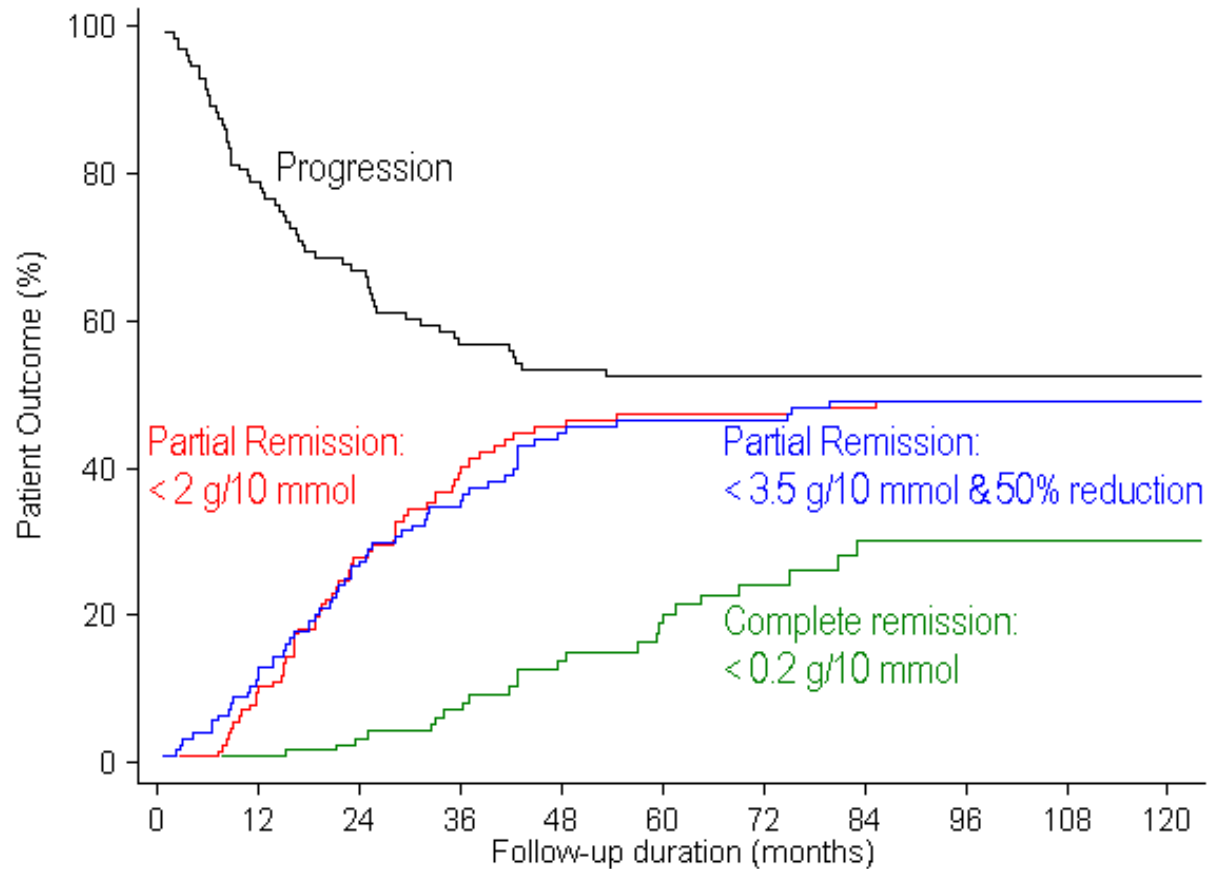
- Infecties (Hepatitis B, Syphilis, Schistosomiasis, HIV)
- Auto-immuune ziekten (SLE, Sarcoidosis, M.Sjögren)
- Obesitas
- Medicatie (NSAID's, penicillamine, goud)
- Maligniteiten (met name Hodgkin-lymfoom)

Achtergrond : membraneuze nefropathie

- 1957: identificatie van MN in lichtmicroscopie
- granulaire IgG aggregaties in IF en subepitheliale deposities langs de GBM in EM
- Incidentie: 10 per miljoen per jaar
- Primair 70% (idiopathisch) , secundair 30%

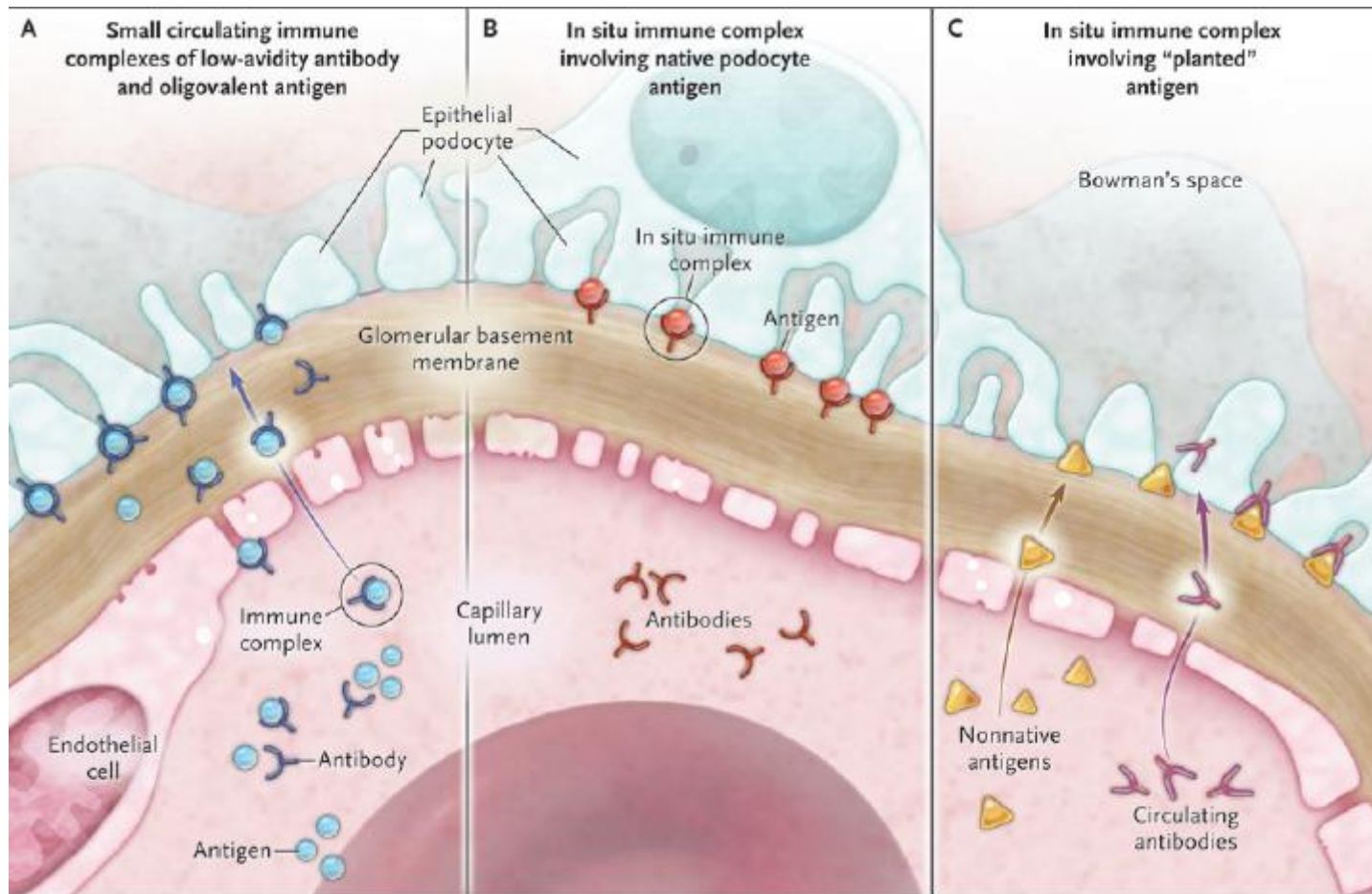


Achtergrond: natuurlijk beloop



Van den Brand et al. CJASN 2011

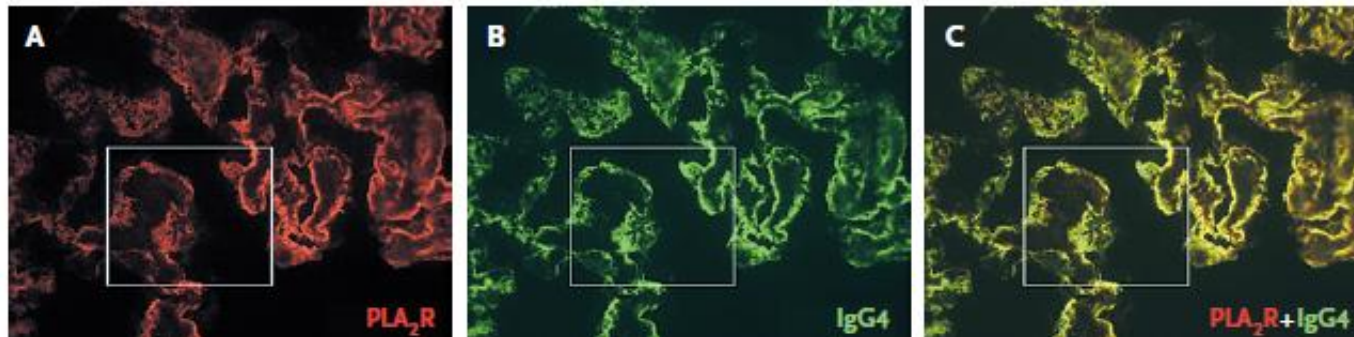
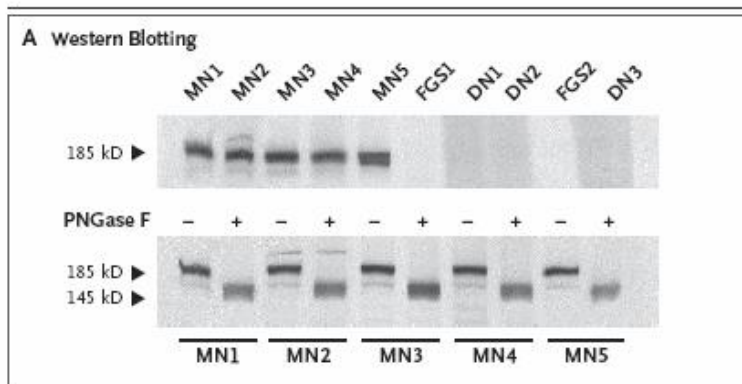
Achtergrond: membraneuze nefropathie



Anti-PLA₂R antistoffen in Membraneuze nefropathie

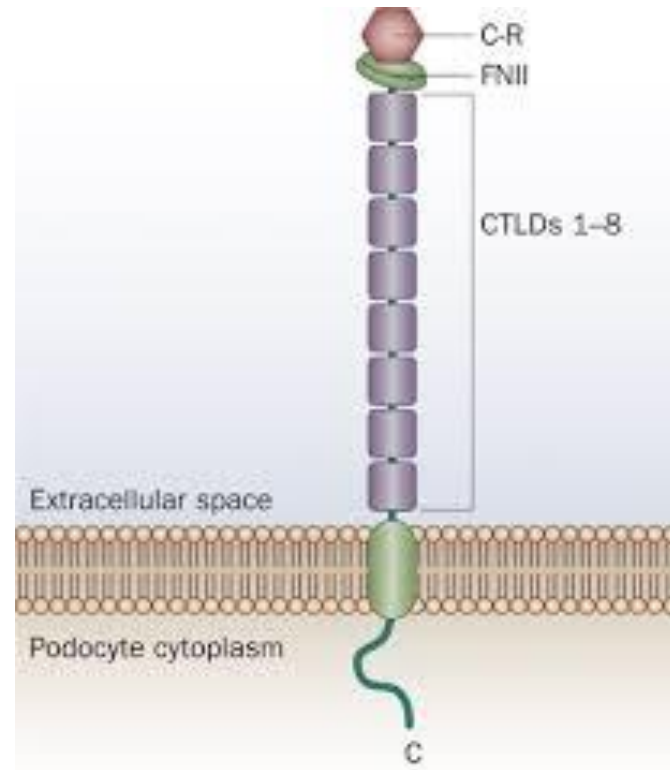
Grote doorbraak Beck et al. NEJM 2009:

identificatie van antistoffen tegen M-type **phospholipase A₂ receptor** (aPLA₂R) bij 70% van patiënten met iMN



Anti-PLA2R antistoffen in Membraneuze nefropathie

- PLA2R: type I transmembraan receptor
- Endocytische recycling: PLA₂R constant aanwezig (en toegankelijk) op de podocyt membraan
- Functie onbekend
- Reden voor antistof-formatie ??



Anti-PLA2R antistoffen in Membraneuze nefropathie

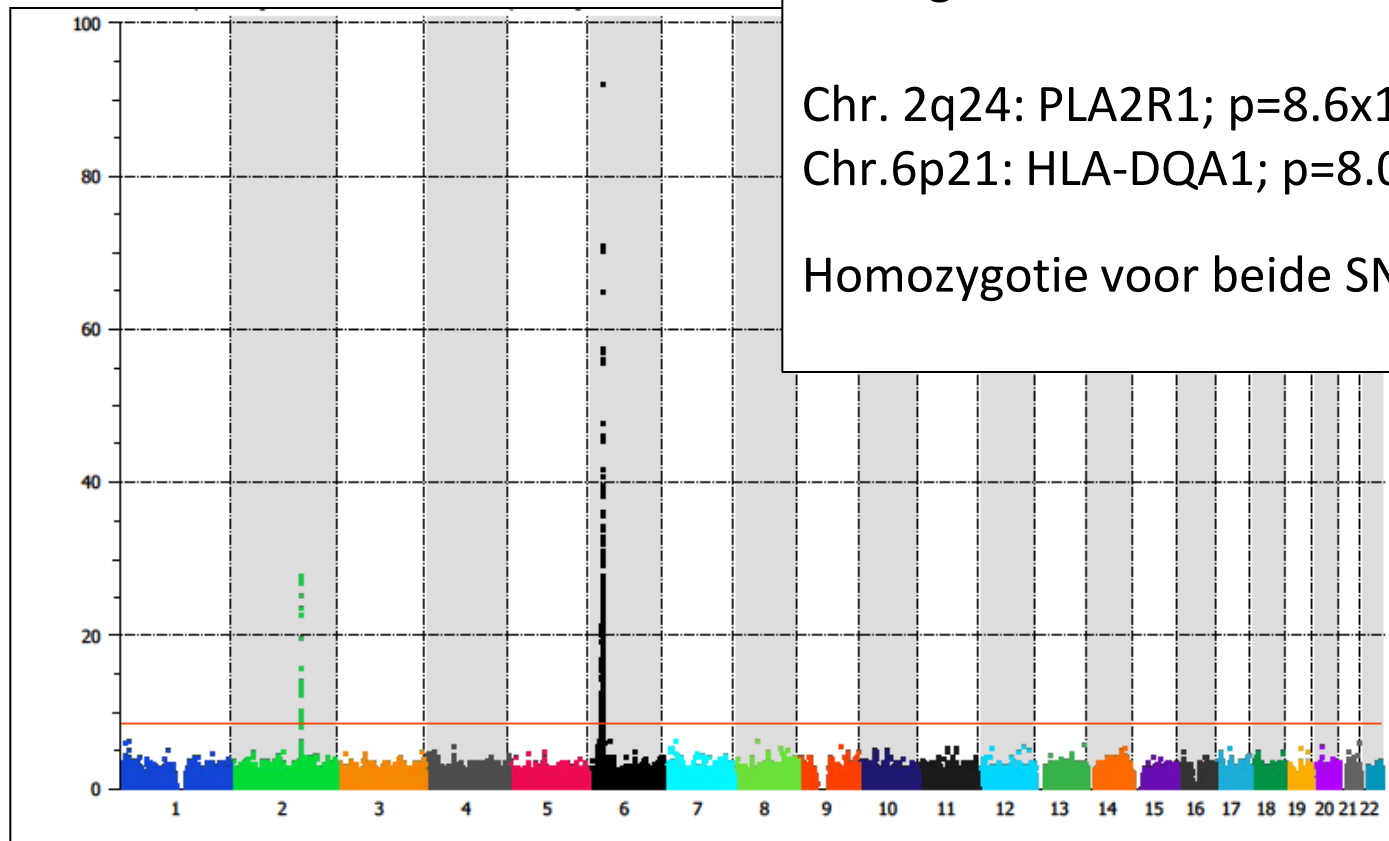
Rol van PLA2R bij MN bevestigd in GWAS

2 loci geassocieerd met iMN:

Chr. 2q24: PLA2R1; $p=8.6 \times 10^{-29}$

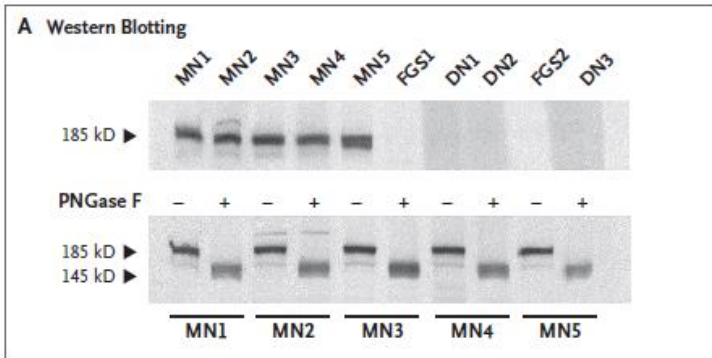
Chr.6p21: HLA-DQA1; $p=8.0 \times 10^{-93}$

Homozygotie voor beide SNPs: OR 78

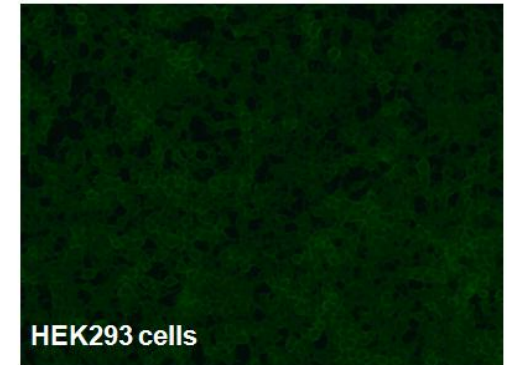
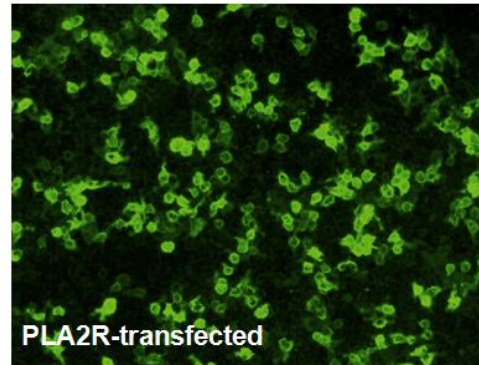


Anti-PLA2R-bepalingen

Western Blot

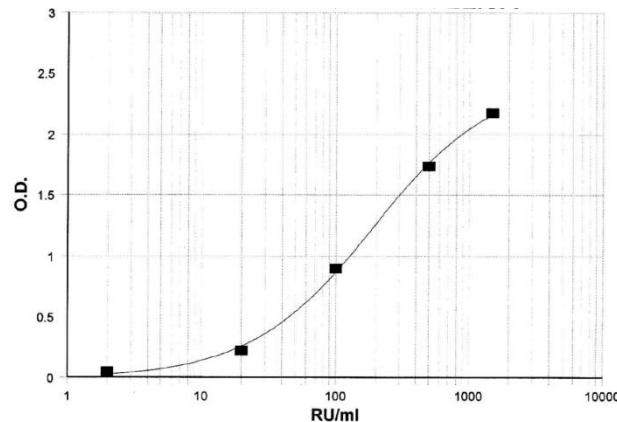
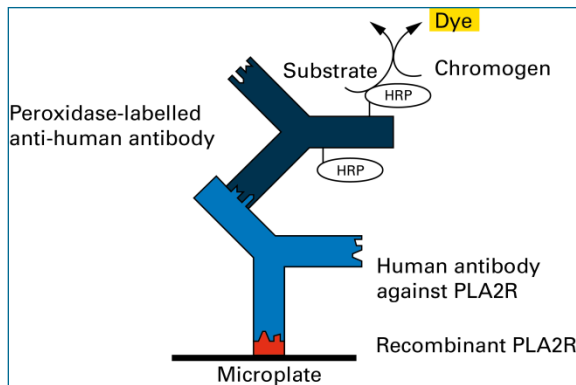


Immunofluorescentie (IIFT)



©Euroimmun AG

ELISA



©Euroimmun AG

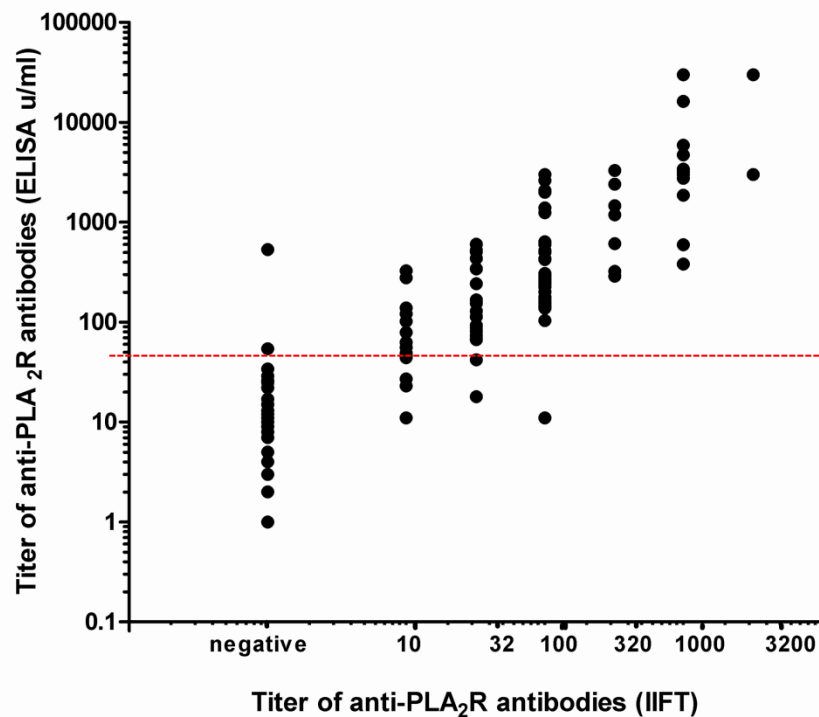
Anti-PLA₂R-bepalingen

Alle technieken: anti-PLA₂R antistoffen bij ±70% van patiënten met iMN

Author	Patients(N)	aPLA ₂ R + (N; %)	Assay
<i>Beck (2009)</i>	37	26 (70)	WB
<i>Hofstra (2011)</i>	18	14 (78)	WB
<i>Beck (2011)</i>	35	25 (71)	WB
<i>Debiec (2011)</i>	42	24 (57)	IIFT
<i>Hoxha (2011)</i>	100	52 (52)	IIFT
<i>Qin (2011)</i>	60	49 (82)	WB
<i>Bruschi (2011)</i>	24	14 (58)	WB
<i>Beck (2011)</i>	14	12 (86)	WB
<i>Hoxha (2012)</i>	73	60 (82)	IIFT
<i>Schönermarck (2011)</i>	16	11 (69)	IIFT
<i>Kanigicherla (2011)</i>	40	29 (73)	ELISA
<i>Murtas (2012)</i>	188	111 (60%)	WB
<i>Hofstra (2012)</i>	117	87 (74%)/84(72%)	IIFT/ELISA

Anti-PLA2R-bepalingen

ELISA versus IIFT : kleine verschillen



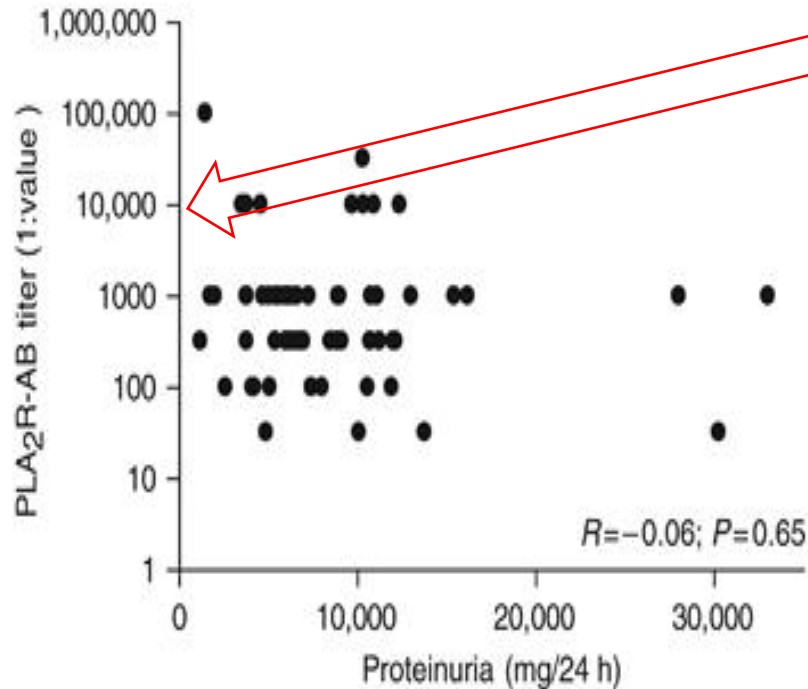
	IIFT +	IIFT-
ELISA +	82	2
ELISA -	5	28

overall agreement 94%
k=0.85

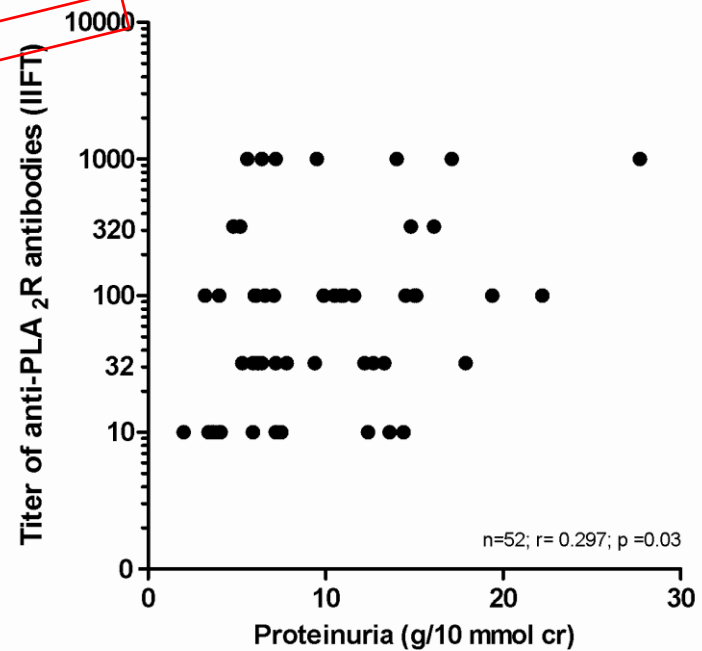
Hofstra et al. JASN 2012

Anti-PLA2R-bepalingen

IIFT: verschillende resultaten met dezelfde test



Hoxha et al. KI 2012



Hofstra et al. JASN 2012

Noodzaak tot standaardisatie!

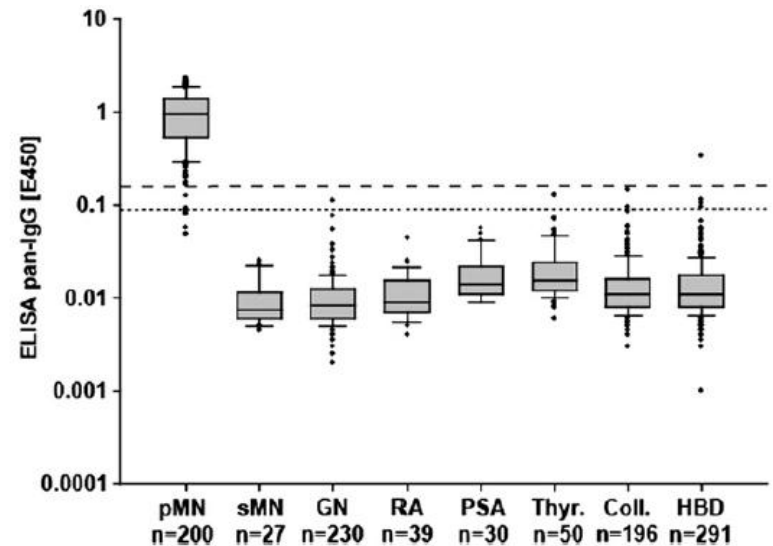
Anti-PLA2R en diagnostiek

Specificiteit voor diagnose membraneuze nefropathie: 98-100%

	Number of patients tested for PLA ₂ R-antibodies		
	Negative	Positive	Total
Biopsy-proven MGN*	48	52	100
Secondary form of MGN*	17	0	17
Non-membranous glomerulonephritis*	90	0	90
Healthy controls*	153	0	153

IIFT, n= 360, specificiteit 100%

Hoxha et al, NDT 2011



ELISA, n= 1063, specificiteit 90 - 99.9%

Dährnich et al, Clin Chim Acta 2013

Anti-PLA2R en diagnostiek

Specificiteit voor diagnose **idiopathische** membraneuze nefropathie

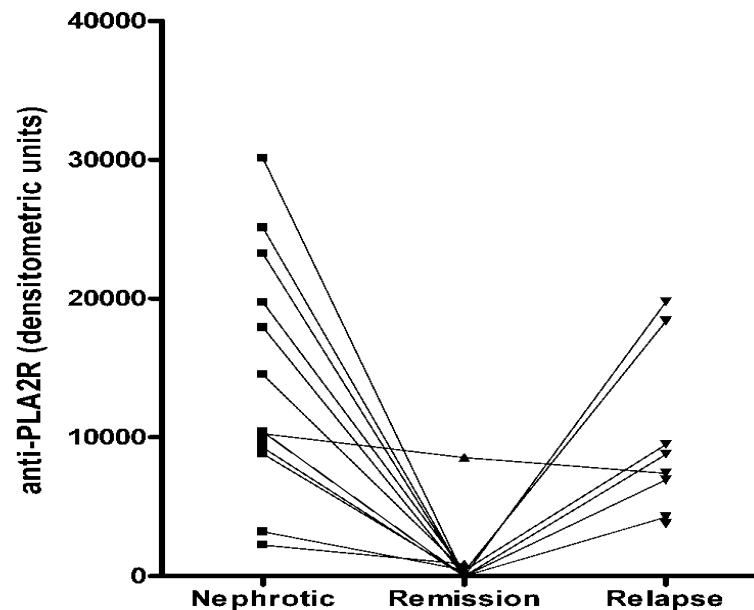
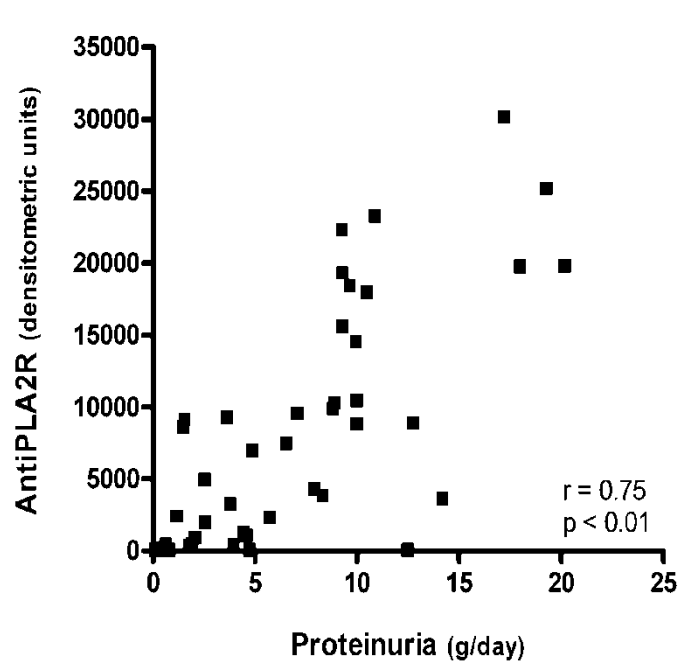
Auteur	SLE		HBV/HCV		Maligniteit		Overig	
	n	aPLA ₂ R+	n	aPLA ₂ R+	n	aPLA ₂ R+	n	aPLA ₂ R+
<i>Beck</i>	6	0	2	0	-	-	-	-
<i>Qin</i>	20	1	16	1	10	3	-	-
<i>Hoxha</i>	6	0	1	0	3	0	7	0
<i>Knehtl</i>	-	-	-	-	-	-	1	1

Positief in klein aantal cases bij secundaire MN (of co-incidentie?)

Anti-PLA2R en ziekte beloop

Titers correleren met proteïnurie

Titers correleren met klinische status



Hofstra et al. CJASN 2011

Anti-PLA2R en ziekte beloop

Titers correleren met prognose

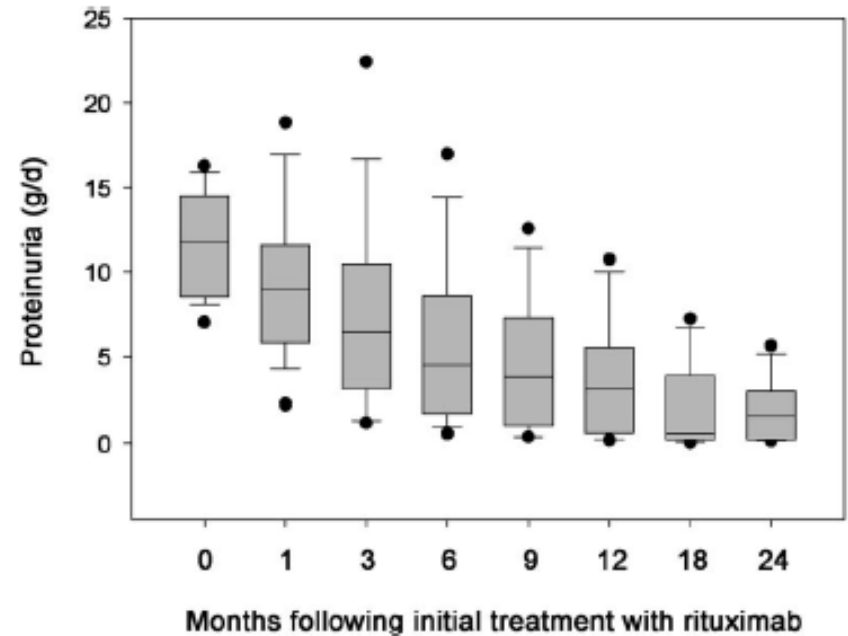
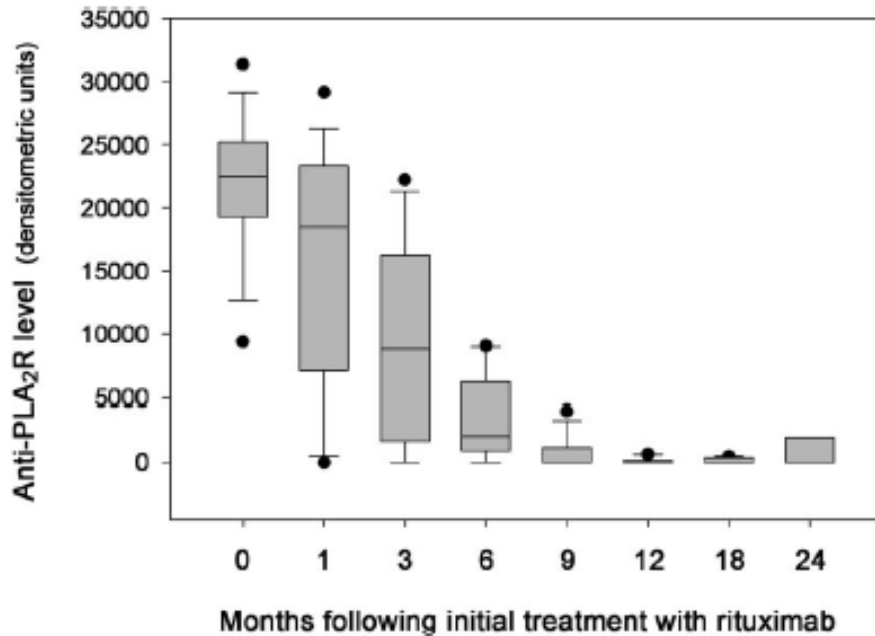
Outcome	aPLA ₂ R low titer (n=26)	aPLA ₂ R medium (n= 26)	aPLA ₂ R high (n=27)	p-value
Part.remission	11	8	11	ns
Compl.remission	7	9	8	ns
Renal failure	1	3	5	ns
Spont. remission	10	8	1	<0.01

Hofstra et al. JASN 2012

Anti-PLA2R en ziekte beloop

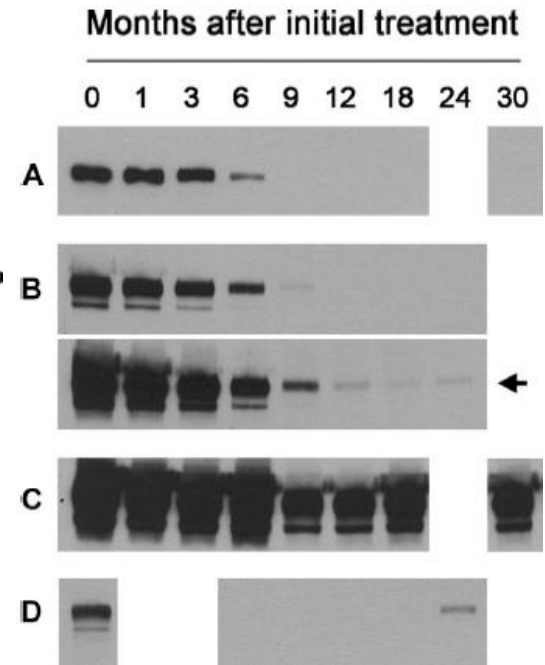
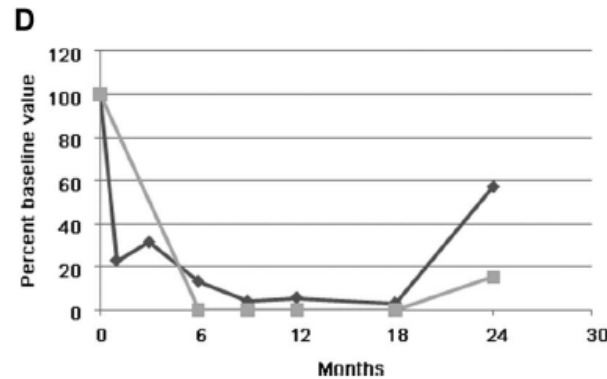
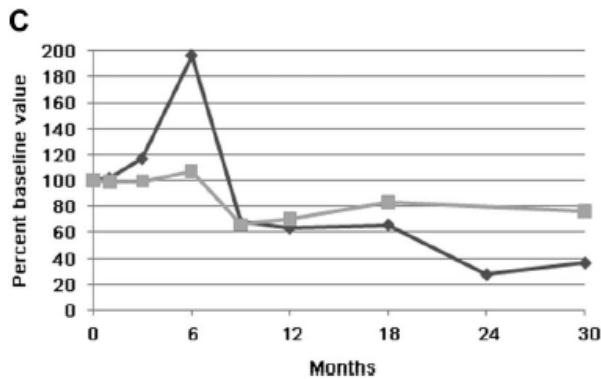
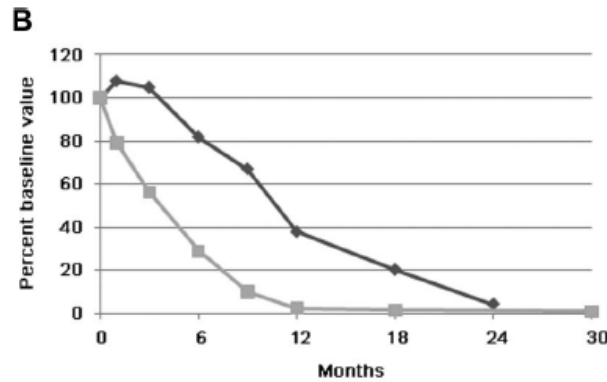
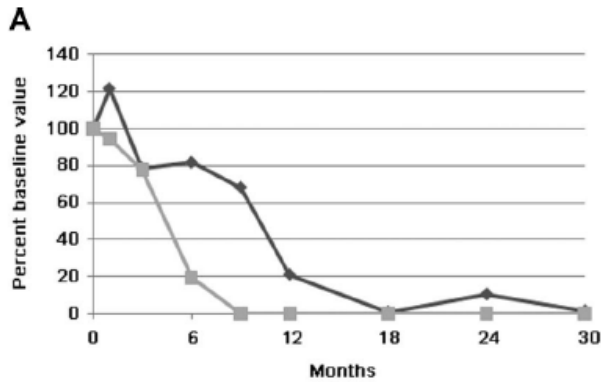
Antistoffen verdwijnen onder therapie (rituximab)

Daling antistof titer gaat vooraf aan afname proteïnurie



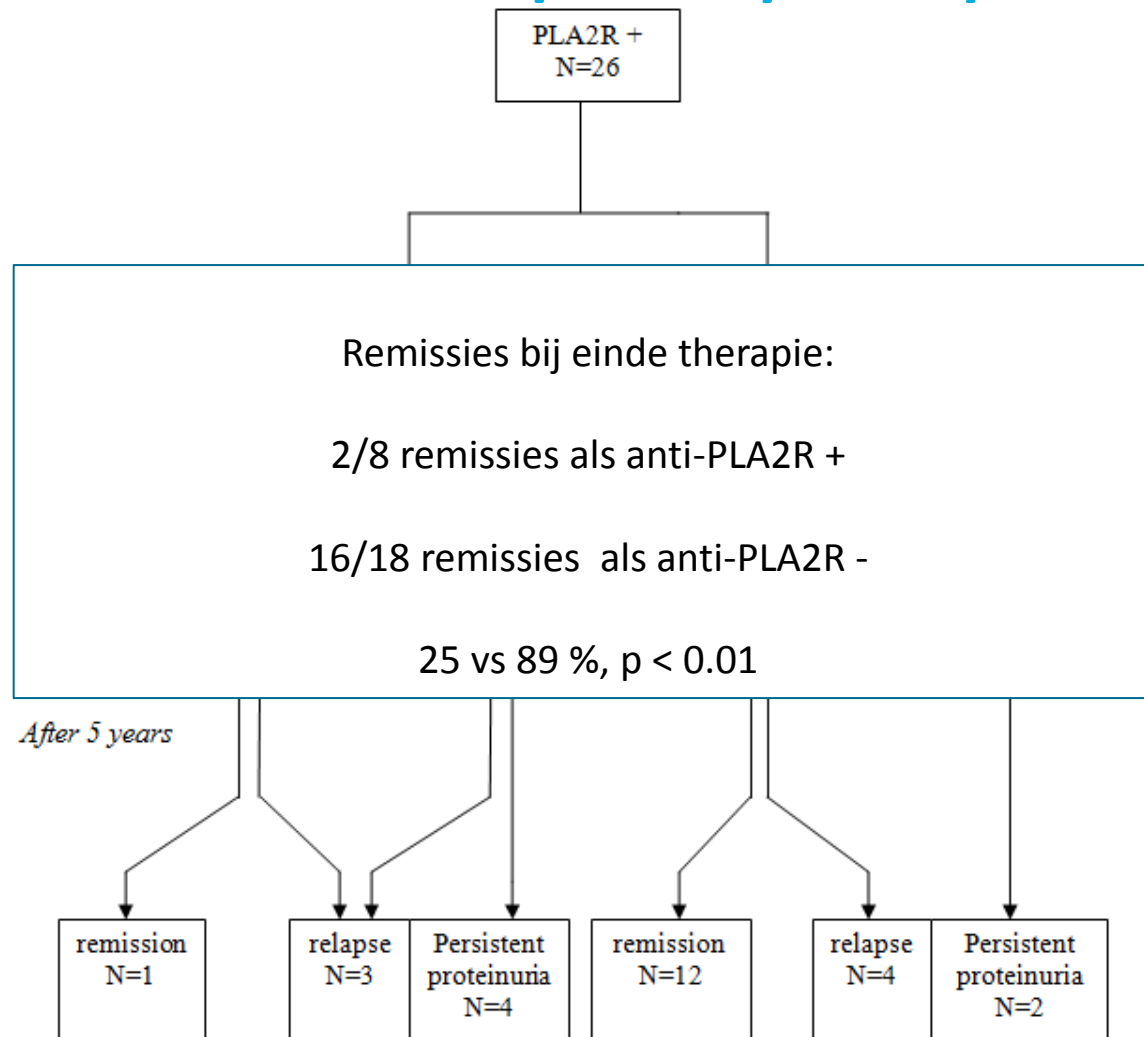
Beck et al. JASN 2011

Anti-PLA2R en ziekte beloop



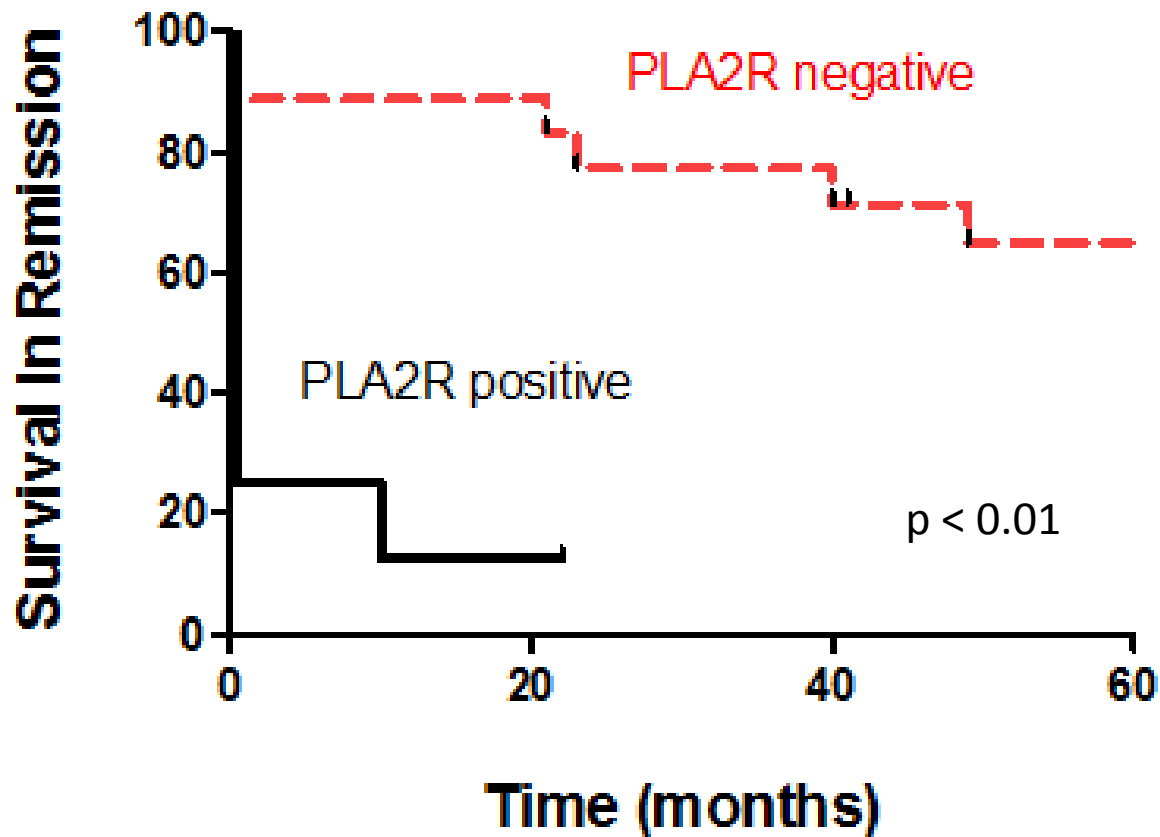
Beck et al. JASN 2011

Anti-PLA2R en ziektebeloop *respons op therapie*



Anti-PLA2R en ziektebeloop *respons op therapie*

Uitkomst gerelateerd aan anti-PLA2R status aan eind van therapie



Conclusies:

- Anti-PLA2R status aan eind van therapie voorspelt lange termijnsuitkomst (remissie)
- Antistoffen (soms) al negatief na korte duur behandeling!
- Mogelijkheid tot “antibody-guided” therapie

Anti-PLA2R in recurrens en 'de novo' MN na transplantatie

2010: *Stahl et al. (NEJM)*

Case report: inmiddelijke recurrens van ziekte in patiënt met positieve aPLA2R 3 mnd voor en direct na Tx.

Onze data:

12 patiënten met iMN en transplantatie:

3 patiënten met positieve aPLA2R tijdens Tx: alle 3 recurrens

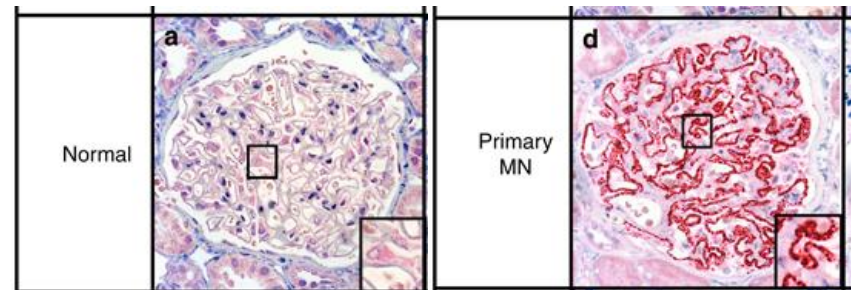
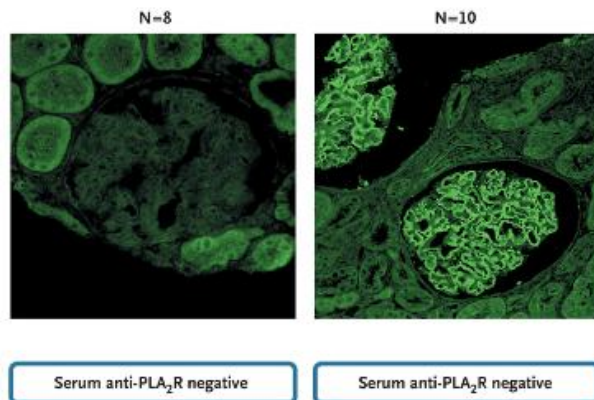
9 patiënten met negatieve aPLA2R tijdensTx: 1 recurrens

PPV = 100%

NPV = 89%

Pitfalls

Discordantie tussen serum antistoffen en aanwezigheid van antigen in biopsieën



	Bx +	Bx-
Serum +	21	3
Serum -	10	8

Debiec et al. NEJM 2011

	Bx +	Bx-
Serum +	60	0
Serum -	1	12

Hoxha et al. KI 2012

Casus 1

- Man 62 jaar
- april 2012 nefrotisch syndroom: nierbiopt (LM en IF, geen EM): focale segmentale glomerulosclerose
- oktober 2012 prednison 80 mg per dag
- juni 2013 ivm onvoldoende respons op prednison & achteruitgang van nierfunctie aanvullend onderzoek: anti-PLA2R positief

=> nieuw biopt: membraneuze nefropathie

Revisie biopt 2012: enkele segmentale sclerotische laesies en zeer subtiele basaalmembraan afwijkingen, waarschijnlijk vroeg membraneuze glomerulopathie. IF coupes deels uitgedoofd, uitslag elders: volledig negatief. Geen materiaal voor elektronenmicroscopie beschikbaar.

Casus 3

- Man 61 jaar
- 1993 nefrotisch syndroom obv iMN, spontane partiele remissie
- 2006 diabetes, 2008 Alzheimer
- 2012 terugverwijzing huisarts, anti-PLA2R -
- jan 2014 recidief NS met nierfunctie achteruitgang, anti-PLA2R +

⇒ inmiddels 82 jaar, dementerend, matige conditie

⇒ standaard therapie met o.a. hoge dosering prednison onwenselijk

⇒ besloten tot cyclofosfamide monotherapie: “anti-body driven”

Na 10 weken therapie antistoffen negatief. Enig herstel nierfunctie.
Sindsdien langzaam dalende proteinurie

Casus 4

- Man 24 jaar
- 1987 nefrotisch syndroom obv iMN
- Ondanks behandeling achteruitgang nierfunctie, dialyse in 1996
- 1997 niertransplantatie met nier van moeder
- 2001 nefrotisch syndroom: biopt recurrens MN in transplantaatnier

- 2013 falen transplantaat nier, voornemen voor nieuwe Tx met nier vader

- Retrospectief onderzoek serum 1997: anti-PLA2R + ten tijde van Tx
- Op dit moment blijven anti-PLA2R positief

- Overwogen: aanvullend experimenteel plasmaferese
- Extra inductie therapie met Rituximab (anti-CD20, antistof depletie)

Conclusies anti-PLA2R in membraaneuze nefropathie

- Anti-PLA2R specifieke marker voor (idiopatische) MN
- Diverse bepalingen beschikbaar, met elk voor- en nadelen
- Antistofbeloop correleert met ziektebeloop.
Titerbepaling antistoffen wenselijk voor vervolgen antistof respons tijdens ziekte beloop
- Individuele, “antibody-guided” therapie mogelijk

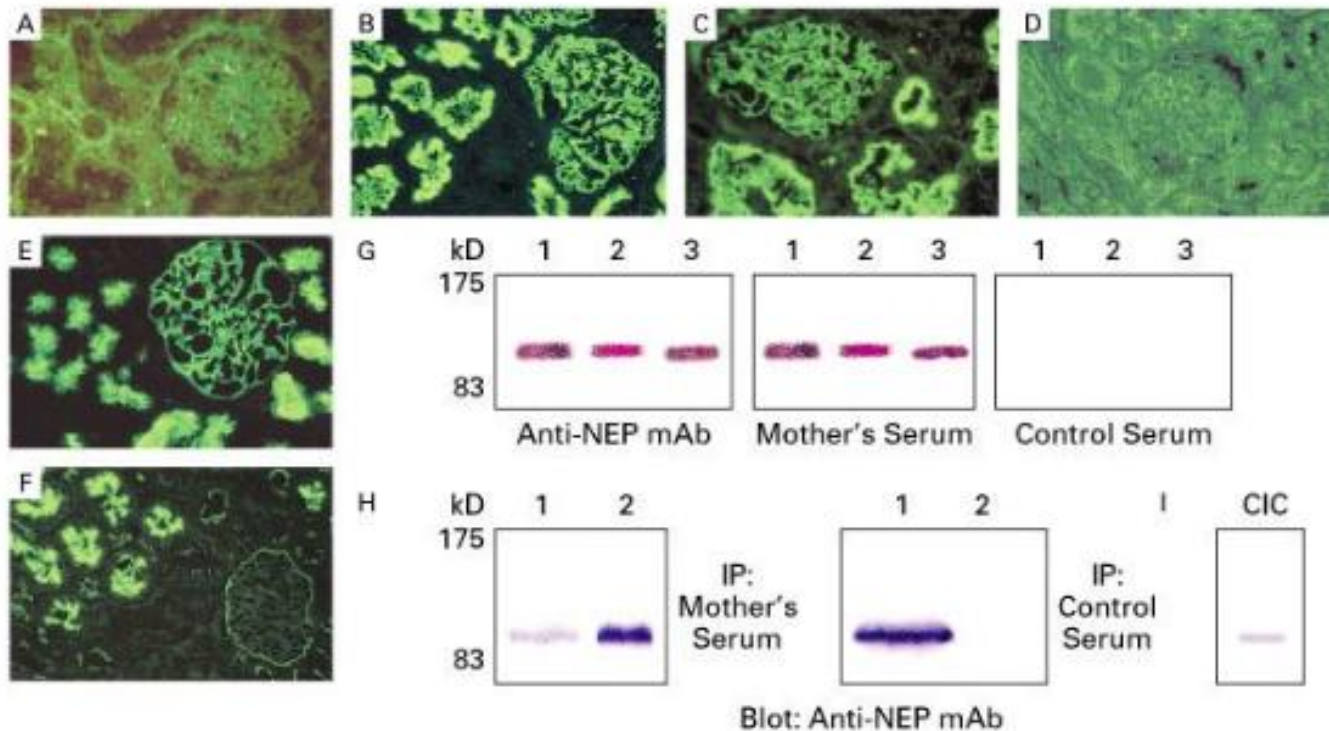
Andere antistoffen in membraanuze nefropathie

- 30% van patienten met idiopathische membraanuze nefropathie hebben geen anti-PLA2R antistoffen...
- dus er is meer...

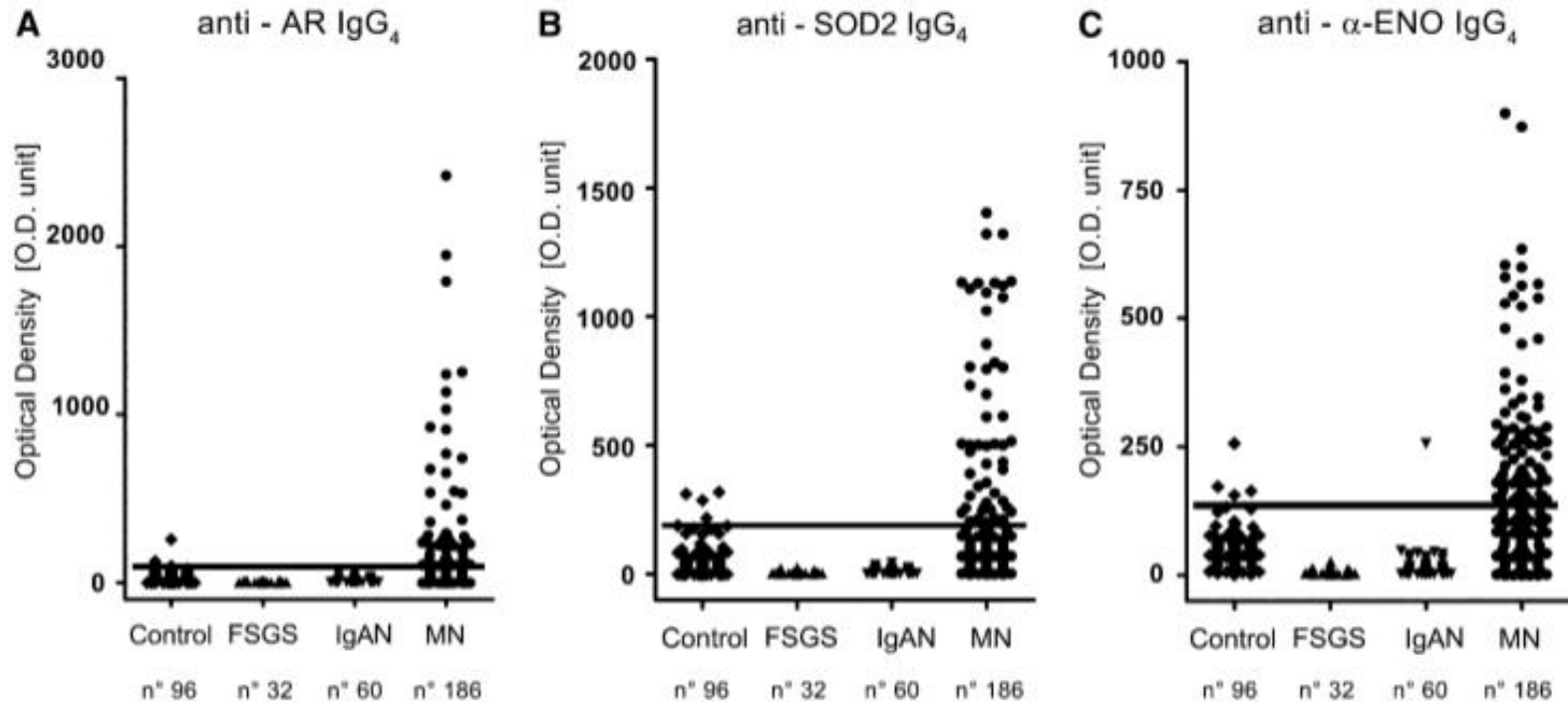
Anti-NEP

2002: *Debiec et al. (NEJM)*

neonatale membraneuze nefropathie door transplacentale antistoffen tegen **neutral endopeptidase** (NEP) in NEP-deficiente moeder



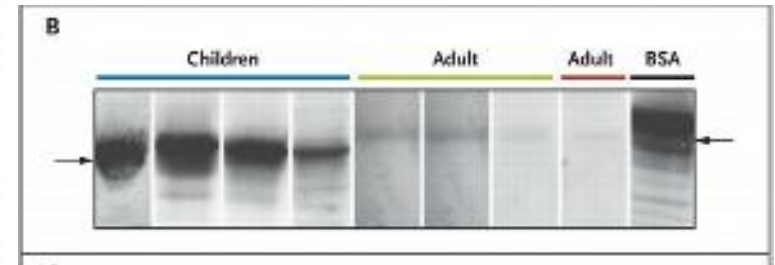
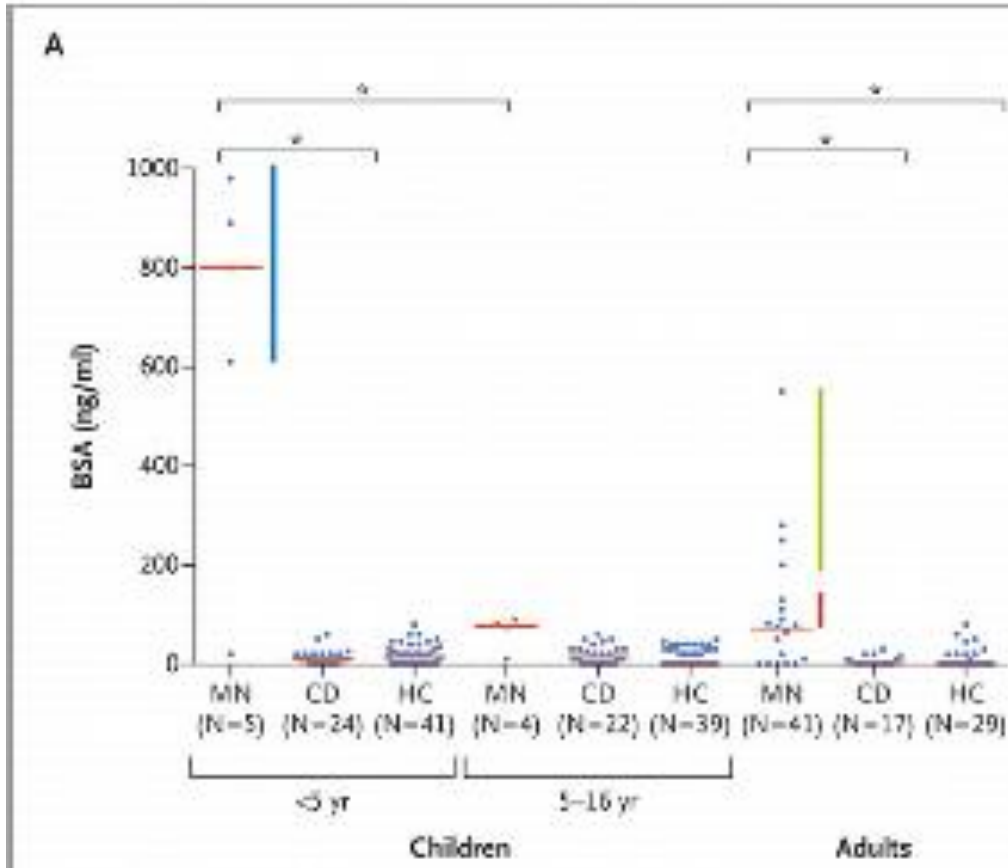
Anti-AR, anti-SOD, anti- α -enolase



- Verschillende studies, met en zonder aanwezigheid van aPLA2R
- Alle studies door één en dezelfde Italiaanse groep
- Klinische relevantie onduidelijk

Murtas et al. CJASN 2012


Anti-BSA in kinderen met iMN



- Zogenaamd “planted” antigeen
- Onduidelijk of dit bij volwassenen een rol speelt

Debiec et al. NEJM 2012

Anti-THSD7A



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES & MULTIMEDIA ▾ ISSUES ▾ SPECIALTIES & TOPICS ▾ FOR AUTHORS ▾ CME >

ORIGINAL ARTICLE

Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy

Nicola M. Tomas, M.D., Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Catherine Meyer-Schwesinger, M.D., Barbara Seitz-Polski, M.D., Hong Ma, Ph.D., Gunther Zahner, Ph.D., Guillaume Dolla, M.S., Elion Hoxha, M.D., Udo Helmchen, M.D., Anne-Sophie Dabert-Gay, Ph.D., Delphine Debayle, Ph.D., Michael Merchant, Ph.D., Jon Klein, M.D., Ph.D., David J. Salant, M.D., Rolf A.K. Stahl, M.D., and Gérard Lambeau, Ph.D.

November 13, 2014 | DOI: 10.1056/NEJMoa1409354

- Podocyteiwit, functie onbekend
- Ongeveer 5% positief, niet in combinatie met anti- PLA2R
- Reeds IIFT en ELISA opgezet

Tomas et al. NEJM 2014

Anti- PLA2R (en andere) antistoffen in membraneuze nephropathie

