

Zkušenosti s vyšetřováním protilátek proti receptoru pro fosfolipázu A2 a další vybrané biomarkery u nefropatií

Zuzana Heřmanová

Ústav imunologie FN Olomouc

Glomerulopatie

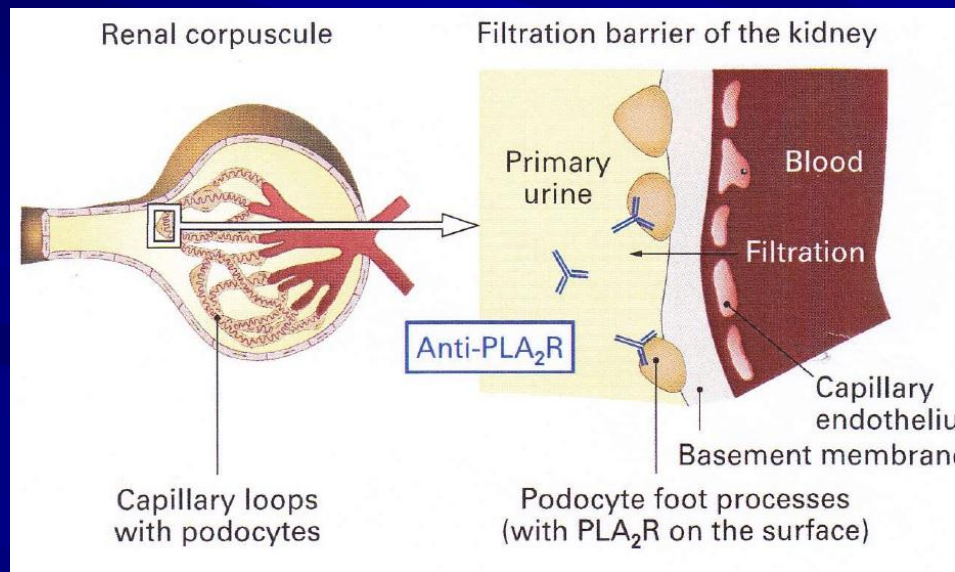
- moč – snadno dostupný biologický materiál k posouzení funkce, ale stále nedostatečné informace
- hematurie, proteinurie/albuminurie;
neumožní spolehlivé rozlišení nefropatií
- stávající i nové sérové markery pro zlepšení diagnostiky, ale i pro sledování aktivity onemocnění a účinku terapie

Membranózní nefropatie

- poškození glomerulů charakterizované ztluštěním glomerulární kapilární stěny způsobené subepiteliální depozicí IK + C
- depozita stimulují syntézu a ztluštění BM
- různá etiologie:
 - neznámá, primární (80 %)
 - idiopatická membranózní nefropatie
 - (anti PLA2R pozitivní membranózní nefropatie)
 - IgA nefropatie
 - známá, sekundární (20 %): lupusová nefritida
 - ANCA asociované vaskulitidy
 - Goodpastureův syndrom
 - infekce, hepatitida B; tumory
 - léky, toxiny

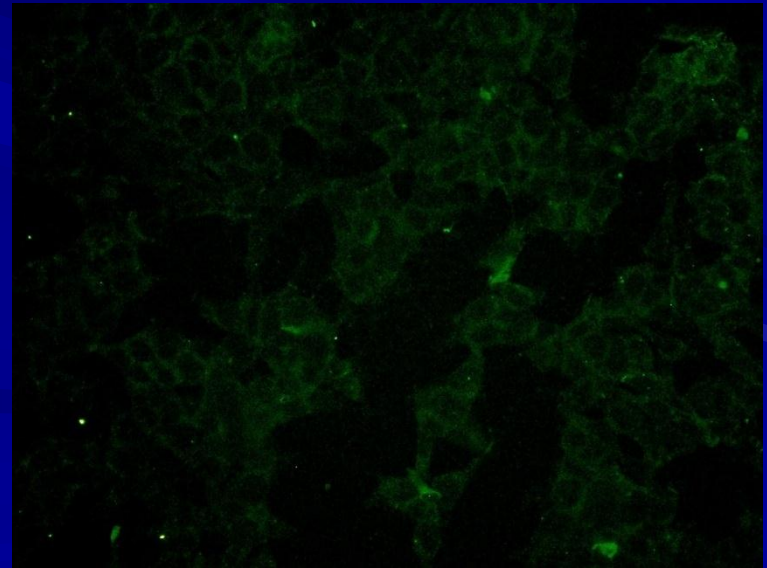
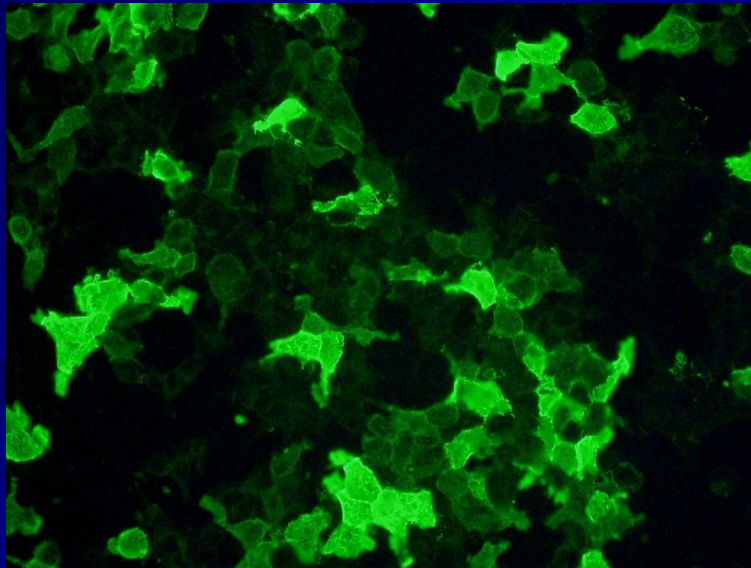
„Idiopatické“ membranózní nefropatie

- 2009 prokázáno, že u **75 % pacientů** jsou přítomny v séru protilátky proti M - typu receptoru pro PLA₂ (Beck et al., 2009)
- lze je také prokázat na glomerulární stěně při biopsii
- navázané protilátky spouští zánětlivou reakci, aktivuje se C, nadprodukce kolagenu IV a lamininu → poškození podocytů → léze v membráně s porušením bariéry → **proteinurie**
- podskupina: **anti-PLA₂R pozitivní membranózní nefropatie**



anti-PLA2R

- kvalitativní stanovení metodou **NIF** v izotypu IgG
- substrát: transfekované bb (40 - 50%) s receptorem pro PLA2; v reakčním políčku je čip transfekovaných bb a čip netransfekovaných bb pro kontrolu
- vyšetření v séru; ELISA (kvantitativně), blot
- vyšetření v určených případech nahrazuje biopsii ledvin



Indikace k vyšetření

- nefrotický syndrom, kde pozitivita vyšetření signalizuje onem. (specificita 100 %, senzitivita 70 - 75 %)
- x negativní výsledek u jiných dg (SLE, IgA nefropatie, Tu, inf.)
- mikroskopická hematurie
- **monitoring titrů protilátek**
 - pacienti v remisi významně nižší titry
 - vysoké titry korelují s aktivitou onem., predikce rizika vývoje renálního selhání (Kanigicherla et al., 2013)
 - pokles anti-PLA2R (o 80%) je spojen se zhruba 40 % poklesem proteinurie (Hoxha et al., 2014)
 - pozitivita po TX zvyšuje riziko rekurence MN

„Idiopatické“ membranózní nefropatie

- 2014 další podocytární Ag: „thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A“ (THSD7A)
- vzácnější výskyt, průkaz u 5 - 10 % pacientů, kdy anti- PLA2R byly negativní (Tomas et al., 2014)
- zcela ojediněle mohou mít pacienti oba typy protilátek (Larsen et al., 2016)
- protilátky lze detekovat NIF, biočipovou technologií, simultánně s anti- PLA2R
- předmětem studií je izotyp protilátek anti-PLA2R i anti-THSD7A (IgG4)
- oba typy protilátek mají 100 % specificitu
- u 21 % pacientů s anti-THSD7A asociovanou MN byla dg malignita (Hoxha et al., 2015)

IgA nefropatie

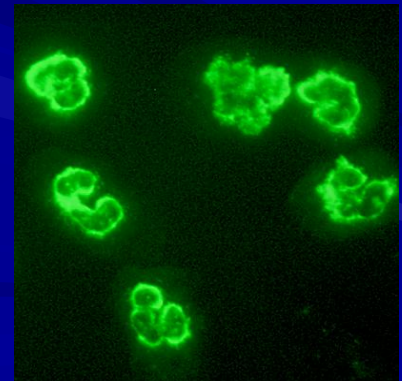
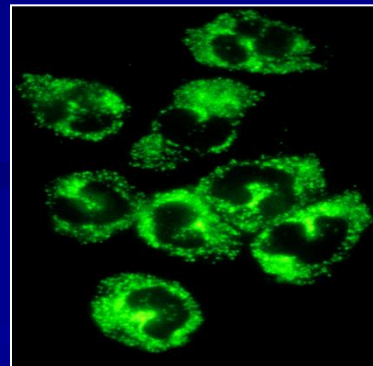
- asociována s výskytem hypogalaktosylovaných forem IgA v cirkulaci
- jsou prediktorem progresie onemocnění.
- v séru i protilátky proti hypogalaktosyl. IgA, které také korelují s rizikem progresie
- i další nadějně biomarkery
- t.č. nejsou rutinně dostupné

Lupusová nefritida

- u SLE množství autoprotiátok, jen některé klinicky významné, jen část má vztah k LN – k přítomnosti i k aktivitě onem.
- u pacientů s + anti ds DNA, antinukleosomálními Ab, anti C1q Ab, ↓C3 je 15x ↑ riziko rozvoje LN (Orbai et al., 2015), tyto markery lze doporučit ke sledování
- anti C1q nejspolehlivější ukazatel aktivity LN
+ u 97% u pac. s aktivní LN a u 35% u pac. s LN v remisi
(Trendelenburg et al., 2006)
- antifosfolipidové Ab – zvyšují riziko arteriálních a žilních trombóz, ale u pac. s LN zvyšují i riziko terminálního selhání ledvin

ANCA asociované vaskulitidy

- skupina systémových chorob s nekrózou malých tepen
- pozitivita ANCA je pro aktivní AAV vysoce specifická, přispívá k dg, někdy bez nutnosti renální biopsie (alveolární krvácení, ORL postižení, akutní renální insuficience s erytrocyturií)
- k rychlému zahájení léčby, sníží riziko závažných plicních a ledvinných ireverzibilních postižení
- stanovení titrů auto Ab



ANCA asociované vaskulitidy

- **anti PR3:** častěji u granulomatózy s polyangiitidou
anti MPO: mikroskopická polyangiitida
eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou
(výjimečně i opačný výskyt);
- důležitý typ protilátky pro prognózu pacienta:
 - + anti PR3: aktivnější onemocnění
více extrarenálních projevů
lepší odpověď na léčbu
ale i větší riziko relapsů
 - + anti MPO: více chronických změn
horší odpověď na léčbu
riziko relapsu nižší

ANCA asociované vaskulitidy

- vzestup titru autoAb je spojen s aktivitou AAV, ale ne vždy korelace; je to důvod k intenzivnímu sledování
- Význam ANCA: pro rychlou dg
pro monitoring aktivity nemoci
- při léčbě: titry klesají, u většiny se znegativizují
jestli přetrvávají – vyšší riziko relapsu, nutné
častější kontroly
znovuobjevení nebo vzestup titrů – vyšší riziko
relapsu

Goodpastureův syndrom

- vzácné systémové AIO, rychle postupující zánět parenchymu **ledvin a krvácení do plic** (v 80% oba orgány, 10 % izolovaně ledviny, 10% izolovaně plíce)
- podkladem imunopatol reakce II. typu - autoAb IgG proti bazální membráně (kolagenu IV) glomerulů a alveolárních kapilár, aktivace C kaskády; cytotoxické ly
- genetická predispozice + zevní faktory: kouření, vdechování par těžkých kovů, organických rozpouštědel a uhlovodíků
- = **pulmoreální sy**; ale i pro granulomatózu s polyangiitidou, mikroskopickou polyangiitidu, sy Churg-Straussově (dif. dg)

Vyšetření autoantiláték

- autoAb mohou předcházet, provázet, nebo přetrvávat po klinické manifestaci on.
- autoAb podpoří dg, nejsou rozhodující, nemusí znamenat přítomnost autoimunitního onemocnění
- při terapii se titry většinou snižují a někdy až mizí v remisi on., zvýšení koncentrace odráží aktivitu onemocnění (ne vždy je korelace!!)
- **nález dát do kontextu s klinickým vyšetřením**

Diagnostika autoprotilátek

- screening: **NIF**
- určení specifity, pokud známe cílový Ag: **ELISA**, **protisměrná imuno elektroforéza**,
- **multiplexové metody**: při jednom stanovení lze určit spektrum autoAb, např. **blot / dot techniky**; **Luminex** (princip průtokové cytometrie)



Děkuji za pozornost