

# 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.

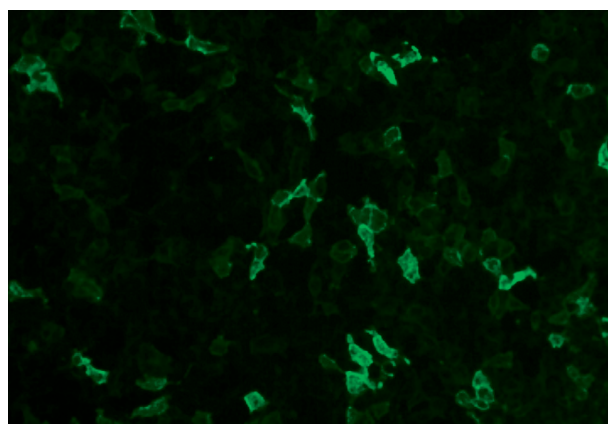
Die Entdeckung dieser hochspezifischen Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper (PLA2-R-Ak) in 2009 stellte einen Meilenstein in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung der primären MGN dar.

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

### 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 %.



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

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.

### Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	0,5 ml Serum				
Probentransport	Postversand möglich				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
PLA2-R-Ak	32505	€ 9,50	3854	€ 29,73	€ 34,19
THSD7A-Ak	32505	€ 9,50	3854	€ 29,73	€ 34,19
Budgetbefreiungsziffer	keine				

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

Ihr Ansprechpartner:  
Prof. Dr. med. Cassian Sitaru  
Fachbereich Immunologie  
E-Mail: c.sitaru@mvz-clotten.de  
Telefon: +49 761 31905-314