

Titř protilátek proti receptoru pro fosfolipázu A₂ – marker prognózy a odpovědi na terapii u pacientů s primární membranózní nefropatií

Hoxha E, Thiele I, Zahner U, et al. Phospholipase A₂ receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1357–1366.

Objev protilátek proti receptoru pro fosfolipázu A₂ (anti-PLA₂R) u „idiopatické“ membranózní nefropatie zcela změnil náš pohled na toto onemocnění (Beck et al., 2009). Protilátky proti PLA₂R se vyskytují asi u 70 % pacientů s morfologickým obrazem membranózní nefropatie v renální biopsii, u nichž nebyly zjištěny žádné známky sekundarity (systémový lupus erythematos, tumory, hepatitida B, některé léky) a jsou pro tuto „idiopatickou“ membranózní nefropatii vysoce specifické. Specifita se blíží 100 %, anti-PLA₂R protilátky se vyskytují jen ojediněle u pacientů se sekundární membranózní nefropatií a i zde může jít o koincidenci (Svobodová et al., 2013). Podskupina pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří mají pozitivní anti-PLA₂R protilátky v séru (nebo v renální biopsii), by měla být nově označována jako podskupina s *anti-PLA₂R-pozitivní membranózní nefropatií*.

Vztah titru anti-PLA₂R protilátek k prognóze pacientů a jejich odpovědi na terapii není dosud zcela vyjasněn. Teoreticky by např. perzistence vysokého titru anti-PLA₂R protilátek u pacientů s nedostatečnou odpovědí na terapii mohla signalizovat přetrvávající imunologickou aktivitu s nutností další imunosupresivní terapie, nízký nebo negativní titr anti-PLA₂R protilátek by mohl spíše naznačovat, že další imunosupresivní léčba již nemá smysl.

V komentované studii byly anti-PLA₂R protilátky vyšetřeny u 163 pacientů s biopsicky prokázanou membranózní nefropatií. Všichni pacienti byli sledováni dva roky po zařazení do studie. Většina pacientů (75,9 %) byli muži, průměrný věk zařazených pacientů byl 54,4 ± 15,2 roku. Doba od renální biopsie do prvního měření anti-PLA₂R protilátek (zařazení do studie) byla 1,2 ± 1,5 měsíce. Téměř všichni (127 ze 133) pacienti byli léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II. Velká část pacientů byla léčena diuretiky (114/133), hypolipidemiky (87/133) a antikoagulanty (61/133), 101 pacientů bylo v době zařazení do studie léčeno imunosupresivou, většina z nich (53 pacientů, 40 z nich v kombinaci s kortikosteroidy) cyklosporinem A, jeden pacient byl léčen tacrolimem, 34 pacientů cyklofosfamidem (32 z nich v kombinaci s kortikosteroidy) a jeden pacient byl léčen kombinací chlorambucilu a kortikosteroidů. Devět pacientů bylo léčeno rituximabem, tři pouze kortikosteroidy a 32 pacientů dostávalo pouze podpůrnou léčbu.

Pokles titru anti-PLA₂R protilátek koreloval s poklesem proteinurie, ale v daném časovém okamžiku titr protilátek s proteinurií (ani sérovou koncentrací kreatininu) nekoreloval. Proteinurie významně klesla (o 25 %) již tři měsíce po zařazení do studie a tento

pokles byl doprovázen vzestupem sérové koncentrace albuminu. Titr anti-PLA₂R klesl po třech měsících o 45 % a tento pokles významně koreloval s poklesem proteinurie a vzestupem albuminémie. U 59 pacientů, u nichž byla imunosupresivní léčba zahájena v době zařazení do studie, klesl titr anti-PLA₂R protilátek po třech měsících o 82 % a proteinurie klesla o 43 %. U 74 pacientů, kteří nebyli první tři měsíce po zařazení do studie léčeni imunosupresí, se proteinurie ani titr anti-PLA₂R protilátek významně nezměnily. Změny titru anti-PLA₂R protilátek měřených metodou ELISA korelovaly se změnami titru anti-PLA₂R protilátek měřených imunofluorescencí. Úzce také koreloval titr celkových IgG anti-PLA₂R s IgG4 anti-PLA₂R.

U 101 pacientů léčených imunosupresí byla průměrná doba od prvního měření titru anti-PLA₂R do zahájení imunosupresivní léčby 2,6 ± 3,2 měsíce. Titr anti-PLA₂R protilátek se mezi prvními měřeními a zahájením imunosupresivní terapie nezměnil. Nelišila se ani odpověď proteinurie a titru anti-PLA₂R protilátek na různé imunosupresivní režimy, i když numericky protilátky nejvíce poklesly u pacientů léčených rituximabem. Pacienti léčení imunosupresí měli vstupně ve srovnání s pacienty, kteří dostávali pouze podpůrnou léčbu, vyšší proteinurii a vyšší titr anti-PLA₂R protilátek. Během prvních tří měsíců imunosupresivní léčby klesl titr anti-PLA₂R protilátek (dle použité metody jejich stanovení) o 69–81 % a proteinurie o 38,8 %. Během dalšího sledování proteinurie konzistentně klesala o 17–21 % každé tři měsíce během prvního roku sledování a titr anti-PLA₂R protilátek zůstával nízký. Po relativně rychlém poklesu titru anti-PLA₂R protilátek docházelo tedy s odstupem k postupnému a dlouhodobému poklesu proteinurie.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle změny proteinurie v průběhu prvních 12 měsíců po zařazení do studie (pacienti, u nichž se vyvinula vs. nevyvinula remise). Ze 67 pacientů, u nichž byla příslušná data k dispozici, došlo k remisi u 39 pacientů a u 28 k remisi nedošlo. Pacienti v těchto dvou skupinách se významně nelišili ani v pohlaví, věku, vstupní proteinurii, sérové koncentraci albuminu a kreatininu, a rovněž podíl pacientů léčených imunosupresí v době zařazení do studie byl v obou skupinách stejný. Pacienti, kteří nedosáhli remise, měli vstupní titr anti-PLA₂R protilátek významně vyšší než pacienti, kteří remise dosáhli (jak ve třídě IgG, tak v podtřídě IgG4). Pacienti, u nichž došlo k remisi, měli po 12 měsících významně nižší titr anti-PLA₂R protilátek ve srovnání s pacienty, u nichž k remisi nedošlo.

Pacienti byli také rozděleni podle titru anti-PLA₂R protilátek v době zařazení do studie. Pacienti se vstupním titrem anti-PLA₂R protilátek nižším než medián dosáhli remise proteinurie výrazně rychleji než pacienti, kteří měli vstupní titr anti-PLA₂R protilátek vyšší než medián. V Coxově regresní analýze byl titr anti-PLA₂R protilátek rizikovým faktorem nedosažení remise proteinurie.

Jedenáct pacientů dosáhlo pozdní remise až po 18 měsících, a šest pacientů dokonce až po 24 měsících. U všech těchto pacientů byly v době dosažení remise anti-PLA₂R protilátky nedetekovatelné. Pacienti, kteří dosáhli kompletní remise, měli po 18 i 24 měsících

hodnoty anti-PLA₂R protilátek nižší než pacienti, kteří dosáhli jen partiální remise, a nejvyšší hodnoty protilátek měli v této době pacienti, kteří remise nedosáhli.

U 32 pacientů, kteří imunosupresí léčeni nebyli, klesl titr anti-PLA₂R protilátek po třech měsících o 37 %. Pět z 12 pacientů sledovaných až 15 měsíců dosáhlo spontánní remise, u těchto pacientů došlo během doby sledování k významnému poklesu titru anti-PLA₂R protilátek, zatímco u sedmi pacientů, kteří spontánní remise nedosáhli, k poklesu titru anti-PLA₂R protilátek ve sledovaném období nedošlo.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Možnost kvantitativního hodnocení titru anti-PLA₂R protilátek nám nyní dává možnost monitorovat jejich vývoj u membranózní nefropatie v průběhu onemocnění a korelovat je s klinickou aktivitou choroby.

V komentované studii došlo po zahájení imunosupresivní léčby k rychlému poklesu titru anti-PLA₂R protilátek, který byl často následován velmi pomalým poklesem proteinurie, jak to bylo popsáno již dříve po podání rituximabu (Beck et al., 2011). Pokles proteinurie vyžaduje snížení, ale nikoli nezbytně úplné vymizení anti-PLA₂R protilátek; zřejmě existuje určitá kritická koncentrace anti-PLA₂R protilátek, která je nezbytná pro poškození ledvin, a pokud titr protilátek klesne pod tuto hodnotu, může dojít k remisi onemocnění. Autoři nepozorovali rozdíl ve vývoji koncentrací celkových IgG anti-PLA₂R protilátek a IgG4 anti-PLA₂R protilátek, což svědčí proti představě, že právě IgG4 subtyp těchto protilátek je více patogenní a titr protilátek v rámci tohoto subtypu může být lepším parametrem aktivity onemocnění (Hofstra et al., 2012; Kanigicherla et al., 2013). U pacientů léčených imunosupresivou byl pokles titru anti-PLA₂R po třech měsících větší než u pacientů imunosupresivou neléčených. Imunosuprese tedy zřejmě navozuje remisi onemocnění snížením titru cirkulujících anti-PLA₂R protilátek. Na rozdíl od jiných prací (Hofstra et al., 2012) v komentované studii titr anti-PLA₂R v daném okamžiku nekoreloval s proteinurií, ale jak vstupní koncentrace anti-PLA₂R, tak jejich pokles v průběhu sledování predikovaly prognózu onemocnění, tj. vývoj klinické remise. Naproti tomu vstupní proteinurie prognózu pacientů v této studii nepredikovala.

Pacienti s nízkým vstupním titrem anti-PLA₂R navíc dosáhli remise onemocnění rychleji. Pacienti s vysokým titrem anti-PLA₂R protilátek by tak možná měli být léčeni imunosupresí delší dobu než pacienti se vstupně nižším titrem anti-PLA₂R protilátek. S poklesem anti-PLA₂R byl spojen i vývoj spontánní remise onemocnění.

Recentně publikovaná práce (Beck et al., 2014) také ukázala na rychlý a výrazný pokles titru anti-PLA₂R protilátek u pacientů s membranózní nefropatií po zahájení imunosupresivní léčby (mykofenolátem nebo cyklofosfamidem). Na rozdíl od komentované studie ale v této studii vstupní titr protilátek nepredikoval vstupní odpověď na terapii, ale titr anti-PLA₂R protilátek na konci imunosupresivní terapie predikoval dlouhodobou prognózu pacientů (dlouhodobou remisi bez relapsu).

Protilátky proti PLA₂R by měly být vyšetřeny u všech pacientů s nově diagnostikovaným nefrotickým syndromem, jejich pozitivita znamená s vysokou pravděpodobností diagnózu membranózní nefropatie. Pacienti s vysokým vstupním titrem anti-PLA₂R protilátek (a zejména pacienti, u nichž nedojde k výraznému poklesu titru anti-PLA₂R protilátek po terapii), mají zřejmě horší dlouhodobou prognózu. Otevřenou otázkou je, zda by tito pacienti

měli být bez odkladu léčeni imunosupresí bez ohledu např. na výši proteinurie. Pokles titru anti-PLA₂R protilátek je podmínkou vývoje spontánní i terapií indukované remise. K významnému poklesu titru dochází časně (nejpozději za 2–3 měsíce), pokles proteinurie je pomalejší a pokračuje u pacientů se stabilně nízkým titrem protilátek minimálně dalších devět měsíců. Pokud došlo po terapii k poklesu titru anti-PLA₂R protilátek a přetrvává vyšší proteinurie, není nutno terapii měnit; lze očekávat, že k poklesu proteinurie dojde během dalšího sledování. Absence významného poklesu titru anti-PLA₂R protilátek naopak ukazuje na rezistenci na léčbu a je spojena se špatnou dlouhodobou prognózou. Pacienti s přetrvávajícím vysokým titrem anti-PLA₂R protilátek by zřejmě měli být léčeni alternativní imunosupresivní léčbou. Další klinické studie jistě dále zpřesní (a event. modifikují) naše představy o významu stanovení titru anti-PLA₂R u pacientů s membranózní terapií, dostupná data ale ukazují, že již nyní došlo k významnému posunu našeho pohledu na toto onemocnění.

Literatura

- Beck L, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
- Beck LH, jr., Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1543–1550.
- Beck AP, Hofstra JM, Brenchley PE, et al. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1386–1392.
- Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1735–1743.
- Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013;83:940–948.
- Svobodová B, Honsová E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1839–1844.