

# Terapeutický přístup k membranózní nefropatii by měl být založen na hodnocení titru protilátek proti PLA2R

De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, et al.

*A proposal for serology-based approach to membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2017;28:421–430.*

Membranózní nefropatie je poškození glomerulů charakterizované ztluštěním glomerulární kapilární stěny, které je způsobeno primárně subepiteliální depozicí imunitních komplexů a složek komplementu. Depozita pak stimulují syntézu a ztluštění glomerulární bazální membrány. Tento typ poškození může mít různou etiologii. Donedávna byl typ onemocnění, kde byla etiologie poškození známa (např. systémový lupus erythematoses, hepatitida typu B, některé léky), označován jako sekundární membranózní nefropatie a tam, kde byla etiologie procesu neznámá, se hovořilo o idiopatické membranózní nefropatii (asi 80 % všech případů).

V posledních letech byly u „idiopatické“ membranózní nefropatie identifikovány dvě autoprotiilátky vázající se na antigeny na povrchu podocytů. Hlavním podocytárním antigenem u membranózní nefropatie je M-typ receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R), anti-PLA<sub>2</sub>R se vyskytují v séru (nebo je lze prokázat vázané na glomerulární kapilární stěnu v renální biopsii) u minimálně 70 % pacientů,<sup>1</sup> protilátky proti THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A) se vyskytují daleko vzácněji, jen asi u 5 % (3–9 %) pacientů s „idiopatickou“ membranózní nefropatií s negativními anti-PLA<sub>2</sub>R protilátkami.<sup>2</sup> Ojedinele se lze setkat i s pacienty s pozitivitou obou těchto autoprotiilátek.<sup>3</sup> Zbylé případy tzv. idiopatické membranózní nefropatie mohou zahrnovat pacienty s jinými autoprotiilátkami proti podocytům; pacienty, u kterých nebyly v séru anti-PLA<sub>2</sub>R nebo anti-THSD7A protilátky prokázány, ale mohou je mít navázány v glomerulech, nebo pacienty s mylně stanovenou diagnózou se sekundární membranózní nefropatií. Doporučuje se proto termín „idiopatická“ membranózní nefropatie nadále nepoužívat.

Dosavadní přístup k membranózní nefropatii se řídil zejména klinickými (např. přítomnost nefrotického syndromu) a histologickými charakteristikami onemocnění

(doporučené postupy Kidney Disease | Improving Global Outcomes [KDIGO], 2012). Základní otázkou stále zůstává, jak extenzivně má být před začátkem eventuální léčby vylučována sekundární membranózní nefropatie. Současná přítomnost subepiteliálních, intramembranózních a mesangiálních depozit, pozitivita IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> a IgG<sub>3</sub> a C1q výrazně podporují diagnózu sekundární membranózní nefropatie, pro primární membranózní nefropatii je naopak příznačná izolovaná přítomnost subepiteliálních depozit a pozitivita IgG<sub>4</sub> (obě autoprotiilátky – anti-PLA<sub>2</sub>R i anti-THSD7A patří do podtřídy IgG<sub>4</sub>).

Pozitivita anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek má asi 70–80% senzitivitu, ale prakticky 100% specificitu, to znamená, že všichni pacienti s pozitivními anti-PLA<sub>2</sub>R protilátkami mají membranózní nefropatii a v případě zvýšeného rizika renální biopsie může být diagnóza anti-PLA<sub>2</sub>R pozitivní membranózní nefropatie postavena i na kombinaci nálezu v moči a positivity autoprotiilátek. Negativita anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek u pacientů s primární membranózní nefropatií (s pozitivní vazbou anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek v renální biopsii) může být způsobena vývojem spontánní nebo terapií indukované remise onemocnění.<sup>4</sup> Anti-PLA<sub>2</sub>R protilátky v séru mohou být také negativní ve velmi časných fázích onemocnění (k vývoji positivity dojde teprve později) pravděpodobně proto, že jsou převážně vyvázané vazbou na PLA<sub>2</sub>R v ledvinách. Pacienti se sekundární membranózní nefropatií jsou obvykle anti-PLA<sub>2</sub>R negativní, pozitivita anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek ale byla opakovaně popsána zejména u pacientů s membranózní nefropatií, u pacientů s hepatitidou typu B a sarkoidózou.

Pozitivita anti-THSD7A protilátek má také 100% specificitu pro membranózní nefropatii, pro praxi významné je zjištění, že u 21 % pacientů s THSD7A-asociovanou membranózní nefropatií byla diagnostikována malignita.<sup>5</sup> Bylo také prokázáno, že některé maligní buňky (karcinom žlučníku, karcinom endometria) zvýšeně exprimují THSD7A

a pokles koncentrace anti-THSD7A protilátek po léčbě je následován poklesem proteinurie.

V komentovaném článku (De Vriese et al., 2017) navrhuje autoři, aby byla při rozhodování o optimálním terapeutickém postupu věnována daleko větší pozornost přítomnosti (a eventuálně titru) anti-PLA2R and anti-THSD7A protilátek.

Základním vyšetřením by mělo být u pacientů s podezřením na membranózní nefropatii vyšetření anti-PLA2R protilátek (a eventuální vyloučení sekundarity). V případě pozitivitu anti-PLA2R protilátek bez známek sekundarity může být u pacientů s normální nebo jen lehce sníženou renální funkcí stanovena i bez renální biopsie diagnóza anti-PLA2R asociované membranózní nefropatie. De Vriese a spol. ale doporučují, aby biopsie ledvin byla pokud možno provedena u všech pacientů s významně sníženou renální funkcí k vyloučení srpkovité (rychle progredující) glomerulonefritidy,<sup>6</sup> konkomitantního dalšího renálního onemocnění a k posouzení stupně chronického poškození ledvin.

Významný rozdíl je také v přístupu k terapii u pacientů s anti-PLA2R asociovanou membranózní nefropatií. Prognóza pacientů s „idiopatickou“ membranózní nefropatií je obtížně predikovatelná: asi u 20–30 % pacientů s nefrotickým syndromem se v době diagnózy postupně vyvine spontánní dlouhodobá (eventuálně trvalá) remise. Další významná část (zhruba jedna třetina) pacientů má dlouhodobě přetrvávající středně závažnou proteinurii se stabilizovanou renální funkcí a jen přibližně u jedné třetiny pacientů s dlouhodobě perzistující nefrotickou proteinurií stav progreduje postupně do terminálního selhání ledvin. Prediktory nepříznivého vývoje renální funkce jsou: šest měsíců perzistující proteinurie > 8 g/24 hodin, rychlá ztráta renální funkce během šesti měsíců a již vstupně zvýšená koncentrace kreatininu v séru.<sup>7</sup>

Sledování pacientů bez terapie může ale způsobit, že progresse onemocnění může být v důsledku příliš pozdě zahájené imunosupresivní léčby již terapeuticky neovlivnitelná. Časná léčba pacientů ve vysokém riziku (nebo dokonce i pacientů bez vysokého rizika) znamená na druhé straně exponovat relativně toxické imunosupresivní léčbě pacienty, u nichž by mohlo dojít i bez léčby ke spontán-

ní remisi. Je zřejmé, že ani proteinurie, ani koncentrace kreatininu v séru nerozlišují spolehlivě mezi imunologickou aktivitou onemocnění a ireverzibilním orgánovým poškozením.

Nedávné studie ukázaly, že pacienti s nízkým vstupním titrem anti-PLA2R protilátek mají vysokou pravděpodobnost vývoje spontánní remise,<sup>8</sup> zatímco pacienti, kteří nemají v době stanovení diagnózy nefrotický syndrom, ale mají vysoký titr anti-PLA2R protilátek, jsou ve vysokém riziku vývoje nefrotického syndromu a následné ztráty renální funkce. Ještě lepší informaci lze získat opakovaným měřením titru anti-PLA2R protilátek, kde pokles titru anti-PLA2R protilátek silně predikuje remisi nefrotického syndromu.<sup>9</sup> Titr anti-PLA2R protilátek obvykle rychle klesá již během prvních tří měsíců léčby a zcela se negativizuje během šesti až devíti měsíců po zahájení léčby, zatímco remise proteinurie se často vyvíjí výrazně později, obvykle až mezi 12.–24. měsícem po zahájení léčby. Titr protilátek po skončení léčby navíc predikuje dlouhodobou (renální) prognózu nemocných.<sup>10</sup> Pacienti, u kterých se po léčbě anti-PLA2R protilátky zcela negativizovaly, mají vysokou pravděpodobnost dlouhodobé remise. Naproti tomu pacienti, u kterých došlo po léčbě k méně než 50% poklesu titru anti-PLA2R protilátek, jsou pravděpodobně na léčbu rezistentní. Pacienti s přetrvávající pozitivitou anti-PLA2R protilátek jsou také ve vysokém riziku relapsu onemocnění do dvou let a znovuobjevení se již negativních anti-PLA2R protilátek s sebou nese vysoké riziko relapsu onemocnění. Pacienti s pozitivitou anti-PLA2R protilátek jsou ohroženi zvýšeným rizikem rekurence membranózní nefropatie ve štěpu po transplantaci ledviny a titr anti-PLA2R protilátek by u nich měl být po transplantaci ledvin pravidelně kontrolován.

Autoři předkládají léčebný algoritmus, který se opírá o reakci titru anti-PLA2R protilátek (vyšetřovaného každé dva měsíce) na terapii. Tam, kde dojde do šesti měsíců k poklesu titru anti-PLA2R protilátek o více než 90 %, navrhuje zvážit po půl roce ukončení imunosupresivní terapie. Tam, kde došlo během šesti měsíců k poklesu titru o 50–90 %, navrhuje terapii prodloužit a tam, kde byl pokles titru o méně než 50 %, navrhuje léčbu modifikovat.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

*Navrhované využití opakovaného vyšetřování titru anti-PLA2R protilátek pro odhad prognózy a optimalizaci léčby anti-PLA2R asociované membranózní nefropatie působí velmi racionálně. Mohlo by umožnit časnou identifikaci pacientů, kteří mají být (bezodkladně) léčeni, a modifikovat léčbu nikoliv dle až velmi pozdní antiproteinurické odpovědi, ale podle daleko časnější odpovědi protilátkové, která mnohem lépe než proteinurie (nebo sérová koncentrace kreatininu) odráží imunologickou aktivitu onemocnění.*

*Je třeba ale zdůraznit, že důkazy pro doporučené prognostické a terapeutické algoritmy jsou relativně nedostatečné, jde o syntézu různých (i když poměrně konzistentních) observačních dat, která nebyla validována v žádné klinické studii. Dalším krokem by proto mělo být získání zkušeností s tímto algoritmem tak, že budou na základě titru anti-PLA2R protilátek léčeny dostatečně velké kohorty pacientů alespoň v několika světových centrech. Další užitečná data by měly přinést výsledky skutečných (GEMRITUX) nebo probíha-*

*jících (MENTOR) randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů s membranózní nefropatií.*

*Pokud nebude k dispozici lepší terapeutický algoritmus nebo pokud další studie neukáží potřebu navrhovaný algo-*

*ritmus modifikovat, bude jistě vhodné minimálně zahrnout titr anti-PLA2R protilátek před léčbou a po léčbě do jakékoliv diskuse o optimálním terapeutickém postupu u membranózní nefropatie.*

### LITERATURA

1. Beck LH, 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.
2. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277–2287.
3. Larsen CP, Cossey LN, Beck LH. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol* 2016;29:421–426.
4. Svobodova B, Honsova 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.
5. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2016;374:1995–1996.
6. Rodriguez EF, Nasr SH, Larsen CP, et al. Membranous nephropathy with crescents: a series of 19 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:66–73.
7. Cattran D, Pei Y, Greenwood CM, et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997;51:901–907.
8. Timmermans SA, Abdul Hamid MA, Cohen Tervaert JW, et al. Anti-PLA2R antibodies as a prognostic factor in PLA2R-related membranous nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;42:70–77.
9. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1357–1366.
10. Bech 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.