



Anti-Phospholipase-A₂-Rezeptor (PLA₂R)-IIFT



- Hohe Sensitivität und maximale Spezifität für primäre membranöse Nephropathie (MN)
- Ideal zur Differenzierung der primären und sekundären MN
- Verlässlicher Screening-Test zur qualitativen als auch semiquantitativen Autoantikörper-Bestimmung

Technische Daten

Antigensubstrat	Transfizierte Zellen und Kontroll-transfizierte Zellen (EU 90)
Probenmaterial	Serum oder Plasma
Probenverdünnung	Qualitativ 1:10; semiquantitativ: 1:10, 1:100, 1:1000 etc.
Reagenzien	Gebrauchsfertig, mit Ausnahme des PBS-Tween-Puffers
Testablauf	30 min (Probe) / 30 min (Konjugat), Raumtemperatur
Mikroskopie	Objektiv: 20x Lichtquelle: EUROIMMUN-LED, EUROStar-Bluelight oder Quecksilberdampf Lampe, 100W Anregungsfilter: 450-490 nm, Farbteiler: 510 nm, Sperrfilter: 515 nm
Stabilität	18 Monate ab Herstellungsdatum bei +2°C bis +8°C
Packungsformat	10 Objektträger, jeder mit 3, 5 oder 10 Testfeldern
Bestell-Nr.	FA 1254-####-50
Verwandte Produkte	FC 1254-####-50 Anti-PLA ₂ R-IIFT EUROPattern (PLA ₂ R- und Kontroll-transf. Zellen) FA 1254-####-1 IIFT: Membranöse-Nephropathie-Mosaik 1 (PLA ₂ R-, THSD7A- und Kontroll-transf. Zellen)

Klinische Bedeutung

Die membranöse Nephropathie (MN) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Nierenkörperchen (Glomeruli), die mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung einhergeht. Sie ist die weltweit häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen. Die MN kommt in allen ethnischen Gruppen und bei beiden Geschlechtern vor, bei Männern über 40 Jahren und weißer Hautfarbe häufiger. Bei jüngeren Frauen sollte bei Verdacht auf eine MN eine Lupusnephritis in Erwägung gezogen werden. Bei Kindern ist die MN wesentlich seltener. Bei etwa 20% der Patienten tritt die MN als Sekundärerkrankung (Begleiterkrankung) auf, die infolge von Infektionen, der Applikation von Pharmaka, Drogen oder Toxinen, bei Kollagenosen und anderen Autoimmunerkrankungen sowie bei Tumoren vorkommen kann. Die sekundäre Form der MN ist von der primären MN (pMN) abzugrenzen, denn die Therapie der sekundären MN konzentriert sich auf die Grunderkrankung, während die Behandlung der pMN auf eine Verbesserung der Prognose abzielt, insbesondere im Hinblick auf das nephrotische Syndrom und die Hypertonie. Ist die Ursache unbekannt, die MN also weder Autoantikörper(AAk)-assoziiert noch sekundär bedingt, wird die MN als „idiopathisch“ (idiopathische membranöse Nephropathie, iMN) bezeichnet. Der zugrunde liegende Autoimmunmechanismus der pMN beruht auf der Bildung von AAK gegen die Transmembranproteine Phospholipase-A₂-Rezeptor (PLA₂R) und Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A (THSD7A). Diese Proteine werden auf der Oberfläche der Podocyten exprimiert. Die Antikörper-Bindung führt zur Schädigung der Podocyten und zum Übertritt von Eiweiß in den Primärharn. Während AAK gegen PLA₂R im Serum von bis zu 75% der pMN-Patienten nachgewiesen werden, variieren die Angaben zur Anti-THSD7A-Prävalenz je nach pMN-Kohorte im Bereich von 2,5% bis zu 14%. In seltenen Fällen treten AAK gegen PLA₂R und THSD7A auch parallel auf. Der Zusammenhang zwischen THSD7A-positiver pMN und dem Auftreten von malignen Tumoren ist Gegenstand aktueller Forschung.

Stellenwert

Der Anti-Phospholipase-A₂-Rezeptor (PLA₂R)-IIFT ist ein bewährter Test für das serodiagnostische Screening, mit dem Anti-PLA₂R-AAK sowohl qualitativ als auch semiquantitativ bestimmt werden können. AAK der Klasse IgG gegen PLA₂R sind hochspezifisch für den Nachweis einer pMN. Bei Gesunden und Patienten mit sekundärer MN können Anti-PLA₂R-AAK nur in seltenen Ausnahmefällen nachgewiesen werden, wodurch sich der Antikörpernachweis sehr gut zur Differenzierung der primären von der sekundären MN eignet. Das „IIFT: Membranöse-Nephropathie-Mosaik 1“ erlaubt die simultane Bestimmung von Anti-PLA₂R- und -THSD7A-AAK, wodurch sich die serologische Trefferquote erhöht.



Testauswertung

Fluoreszenzbild (positive Reaktion): Antikörper gegen den Phospholipase-A₂-Rezeptor (PLA₂R) reagieren mit den transfizierten Zellen des Testsubstrats und erzeugen eine cytoplasmatische Fluoreszenz, zum Teil mit Fluoreszenz der Zellmembran, die Zellkerne sind nur geringfügig angefärbt.

Referenzbereich

Titer 1: < 10. Folgende Antikörperprävalenzen wurden bei gesund erscheinenden Blutspendern (Herkunft der Proben: Deutschland) ermittelt:

Substrat	Antikörper gegen	Konjugat	Prävalenz	Cut-off	Probenanzahl
PLA ₂ R-transfizierte Zellen	PLA ₂ R	IgG	0 %	1 : 10	178

Sensitivität und Spezifität

In unterschiedlichen klinischen Studien wurden insgesamt 560 klinisch charakterisierte Proben (275 von Patienten mit primärer membranöser Nephropathie (MN), 285 von Kontrollgruppen) auf Anti-PLA₂R-Antikörper (IgG) untersucht. Die Diagnose einer primären MN stützte sich auf Nierenbiopsie; die Erkrankung wurde als idiopathisch/primär eingestuft, wenn klinische und labormedizinische Kriterien keinen Verdacht auf eine sekundäre MN lieferten. Die Probenentnahme erfolgte 8 Wochen nach Biopsie und vor Behandlungsbeginn. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt immunsuppressiv behandelt wurden oder erst kürzlich eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten, waren ausgeschlossen. Dies betraf ebenso Patienten mit bekannter Medikamenteneinnahme oder Neoplasie in der Anamnese. Mit dem Anti-PLA₂R-IIFT und einer Cut-off-Verdünnung von 1 : 10 wurde bei primärer MN eine Sensitivität von 77,1 % ermittelt. Dies entspricht dem erwarteten und in der Fachliteratur beschriebenen Wert von ca. 75 %. Die Spezifität betrug 100 %.

Kollektiv (n = 560)	n	Anti-PLA ₂ R-IIFT positiv
Primäre MN	275	212
Klinische Sensitivität	275	77,1 %
Sekundäre MN	68	0
Nicht-membranöse MN	63	0
Systemischer Lupus erythematoses	30	0
Systemsklerose	30	0
Psoriasisarthritis	30	0
Rheumatoide Arthritis	14	0
Thyreoiditis	50	0
Klinische Spezifität	285	100 %

Literatur

1. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2;361(1):11-21.
2. Dähnrich C, Komorowski L, Probst C, Seitz-Polski B, Esnault V, Wetzels JF, Hofstra JM, Hoxha E, Stahl RA, Lambeau G, Stöcker W, Schlumberger W. Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Clin Chim Acta.* 2013 Jun 5;421:213-8.
3. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RAK. An Immunofluorescence Test for Phospholipase-A2-Receptor Antibodies and its Clinical Usefulness in Patients with Membranous Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011, 26: 2526-2532.
4. Hoxha E, Kneißler U, Stege G, Zahner G, Thiele I, Panzer U, Harendza S, Helmchen UM, Stahl RA. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2012 Oct;82(7):797-804.
5. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun;25(6):1357-66.
6. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, Meyer-Schwesinger C, Zahner G, Stahl PR, Schöpfer R, Panzer U, Harendza S, Helmchen U, Salant DJ, Stahl RA. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 28: 2016.
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.
8. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):496-8.
9. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay A-S, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2014, 371(24): 2277-2287.