مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۲، بهمن ۱۳۹۵، صفحه ۱۳-۷

بررسی سطح آنتی‌بادی ضد گیرنده فسفولیپاز A2 (PLA2R) در انواع مختلف پاتولوژیک گلومرولونفریت

فرشته سدادی (MD)[۱]، عفت طاهرخانی (MD)[۱]، شهرزاد عصاره (MD)[۱]، تینا شوشتری زاده(MD)[۲]، حمیدرضا خدامی ویشته(MD)[۱*]

۱- گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲-گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

دریافت: ۹۵/۵/۱، اصلاح: ۹۵/۹/۶، پذیرش: ۹۵/۱۱/۲۶

خلاصه

سابقه و هدف: امروزه آنتی‌بادی ضد گیرنده فسفولیپاز A2 (PLA2R) بعنوان یک بیومارکر تشخیصی در ایدیوپاتیک ممبرانوس نفروپاتی (idiopathic membranous nephropathy یا iMN) و نیز برای بررسی سیر این بیماری عنوان شده است. با توجه به شیوع متفاوت این آنتی‌بادی در مناطق جغرافیایی مختلف، هدف از این مطالعه بررسی سطح آنتی بادی ضد PLA2R در انواع گلومرولونفریت و ارتباط آن با میزان پروتئینوری و کلیرانس کراتینین می باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۱۵ بیمار با تشخیص گلومرولونفریت و سندرم نفروتیک انجام شد. بیماران بر اساس شرح حال بالینی و نتایج آزمایشات به سه دسته iMN (۳۴ نفر)، ممبرانوس نفروپاتی ثانویه (۹ نفر) و سایر گلومرولونفریت ها (۷۲ نفر) تقسیم شدند. اطلاعات دموگرافیک، آخرین کراتینین، حجم، پروتئین و کراتینین ادرار ۲۴ ساعته ثبت شد و کلیرانس کراتینین محاسبه شد و سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R در سرم بیماران تعیین گردید. سطح آنتی بادی مساوی یا بیشتر از ۲۰ RU/ml مثبت در نظر گرفته شد. سطح آنتی بادی بین سه گروه گلومرولونفریت مورد مقایسه قرار گرفت و رابطه سطح آنتی‌بادی و کلیرانس کراتینین و پروتئینوری نیز در بیماران مبتلا به iMN بررسی شد.

یافته ها: میانگین سن بیماران ۱۳±۳۸ سال بود. ۸۱ بیمار (۷۰٪) زن بودند. میانگین سطح آنتی بادی در بیماران iMN به میزان معنی داری بیشتر از نوع ثانویه و سایر گلومرولوپاتی ها بود (به ترتیب ۱۹۰/۱±۱۲۹/۹، ۱/۷±۲/۶ و ۱/۶±۲/۰، p<۰/۰۰۰۱). همچنین سطح آنتی‌بادی در ۴۷٪ بیماران مبتلا به iMN مثبت بود، در حالیکه در هیچیک از انواع دیگر مثبت نبود(p<۰/۰۰۱). با این حال در بیماران مبتلا به iMN بین سطح آنتی‌بادی و کراتینین کلیرانس کراتینین یا پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته همبستگی معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: یافته های مطالعه حاضر نشان داد که وجود آنتی‌بادی ضد PLA2R بطور اختصاصی نشانگر ایدیوپاتیک ممبرانوس گلومرولونفریت می باشد. اما سطح آن با شدت بیماری رابطه ای ندارد.

کلمات کلیدی: گلومرولونفریت، ایدیوپاتیک ممبرانوس نفروپاتی، آنتی‌بادی ضد PLA2R، کلیرانس کراتینین، پروتئینوری.

مقدمه

ممبرانوس نفروپاتی یکی از علل مهم سندرم نفروتیک در بزرگسالان است(۱) و بروز آن ۱/۲ در ۱۰۰ هزار نفر جمعیت در هر سال است(۲). تشخیص این بیماری با تشکیل رسوب‌های ایمنی ساب اپیتلیال، پروتئینوری با واسطه کمپلمان و ضخیم شدن منتشر غشا پایه گلومرولی است(۷-۳). تقریباً ۸۰-۷۵٪ تمامی موارد از نوع ایدیوپاتیک هستند زیرا اتیولوژی خاصی برای آن‌ها تشخیص داده نمی‌شود. مابقی موارد بعنوان نوع ثانویه تقسیم‌بندی می‌شوند که به علت ارتباط آن‌ها با سایر بیماری‌ها نظیر لوپوس اریتماتوس سیستمیک، سرطان، عفونت‌های ویروسی و باکتریال یا مسمومیت‌های دارویی است(۹و۸). از اینرو افتراق بین انواع ایدیوپاتیک و ثانویه به منظور بهبود برخورد بالینی و پیامد بیماری مهم است(۱۰و۳). مطالعات اخیر نشان داده است که ایدیوپاتیک ممبرانوس نفروپاتی (idiopathic membranous nephropathy یا iMN) یک بیماری خود ایمنی است(۱۲و۱۱و۷-۵). گیرنده فسفولیپاز A2 نوع M (M-type phospholipase A2 receptor) یا PLA2R اولین اتوآنتی‌ژن انسانی کشف شده در این بیماری در بزرگسالان است که عضو پروتئین‌های خانواده گیرنده مانوز بوده و در گلومرول‌های انسانی طبیعی بعنوان یک گیرنده ترانس ممبران وجود دارد(۱۱). M-type PLA2R بعنوان یک هدف آنتی‌ژنی مهم در iMN اتوایمیون شناخته شده است(۱۳). چندین مطالعه نشان داده اند که در حدود ۸۰-۷۰٪ بیماران مبتلا به iMN آنتی‌بادی‌های در گردش ضد PLA2R دارند(۱۲). آنتی‌بادی ضد PLA2R در نمونه سرم مبتلایان به iMN از ساب کلاس IgG4 است(۱۱). بالعکس اغلب بیماران با ممبرانوس نفروپاتی ثانویه از جهت این آنتی‌بادی منفی هستند(۱۲). با این حال در یک مطالعه در چند مورد ممبرانوس نفروپاتی ثانویه به لوپوس، هپاتیت و کانسر نیز

▣ این مقاله حاصل پایان نامه عفت طاهرخانی دانشجوی فلوشیپی نفرولوژی و طرح تحقیقاتی به شماره ۲۵۹۳۱-۳۰-۰۵-۹۴ دانشگاه علوم پزشکی ایران می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر عفت طاهرخانی
آدرس: کرج، بیمارستان شریعتی. تلفن: ۲-۳۷۳۰۵۰۰۱-۰۲۶
E-mail: dr.taherkhani@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.1.0]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.7]

سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R مثبت گزارش شده است(۱۴). از آنجا که سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R با فعالیت بالینی iMN مرتبط است، می‌تواند جهت مونیتورینگ پاسخ به درمان نیز مورد استفاده قرار گیرد. از اینرو آنتی‌بادی ضد PLA2R بعنوان یک بیومارکر تشخیصی برای iMN پیشنهاد شده است(۱۶و۱۵و۱۳).

در مقایسه با بیوپسی کلیه که یک روش تهاجمی تشخیصی است که ممکن است با عوارضی نظیر آسیب گلومرولی یا سایر عوارض جدی همراه باشد، انجام تست سرولوژیک آنتی‌بادی ضد PLA2R راحت‌تر بوده و نسبت به آزمایش پاتولوژیک ایمن‌تر (safe) است. از اینرو می‌تواند یک روش سریع تشخیصی برای متخصصین بالینی فراهم کند. شیوع این آنتی‌بادی در بیماران iMN در مطالعات مختلف از ۴۵٪ تا ۸۶٪ متفاوت عنوان شده است(۱۹-۱۷و۱۴و۱۱و۸) و مطالعات مختلف انجام شده در این زمینه حساسیت آن را از ۵۲٪ تا ۹۸/۴٪ عنوان کرده اند (۲۱و۲۰و۱۷و۱۴و۱۱). از اینرو کارآیی آنتی‌بادی ضد PLA2R بعنوان یک ابزار تشخیصی برای iMN باشد، هنوز مورد مناقشه است(۲۲). از سوی دیگر میزان شیوع آنتی‌بادی ضد PLA2R ممکن است بسته به نواحی مختلف جغرافیایی متفاوت باشد(۲۳). با توجه به اینکه تاکنون تنها یک مطالعه در کشورمان در مورد آنتی‌بادی ضد PLA2R در بیماران مبتلا به iMN انجام شده است(۲۴)، هدف از مطالعه حاضر بررسی سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R بصورت کمی و کیفی در انواع مختلف پاتولوژیک گلومرولونفریت و ارتباط آن با میزان کلیرانس کراتینین و پروتئینوری در کشورمان می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد ۹۴/د/۳۵/۱۰۵ و اخذ رضایت نامه کتبی از ۱۱۵ بیمار که با تشخیص گلومرولونفریت و دارای سندرم نفروتیک (پروتئینوری بیشتر از g/day ۳/۵ در زمان تشخیص) به بخش یا درمانگاه نفرولوژی بیمارستان شهید دکتر هاشمی نژاد مراجعه کرده بودند، انجام شد. تشخیص گلومرولونفریت با استفاده از سابقه، پرونده بیمار و در بعضی موارد، نتیجه بیوپسی کلیه بود. بیماران به سه دسته iMN، ممبرانوس نفروپاتی ثانویه و سایر گلومرولونفریت ها تقسیم شدند. زمانی که بر اساس معاینه بالینی، تست پروفایل هپاتیت، سرولوژی و S/E و در نهایت بیوپسی کلیه، علتی برای ممبرانوس نفروپاتی وجود نداشت، بیماران بعنوان iMN در نظر گرفته شدند. علل ثانویه ممبرانوسی نفروپاتی در این مطالعه لوپوس نفروپاتی Stage V بود(۲۵).

با استفاده از یک چک‌لیست اطلاعات بیماران شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس و وزن)، آخرین کراتینین و نوع گلومرولونفریت ثبت گردید. همچنین اطلاعات مربوط به آخرین آزمایش ادرار ۲۴ ساعته شامل حجم، پروتئین و کراتینین نیز ثبت شد. کلیرانس کراتینین بر اساس فرمول Cockcroft – Gault محاسبه شد. سپس یک نمونه خون از بیماران گرفته شده و تا زمان انجام تست سرولوژیک فریز شدند. پس از جمع‌آوری کامل نمونه‌ها، تست سرولوژیک با استفاده از تست ایمونوفلوروسنت غیرمستقیم (IFA EUROIMMUN AG, Lubeck, Germany) انجام شد(۱۷) و سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R در بیماران تعیین گردید. نتیجه تست به‌صورت زیر طبقه‌بندی گردید: RU/ml ۱۴>؛ منفی، RU/ml ۲۰-۱۴؛ بینابینی و RU/ml ۲۰≤؛ مثبت. در نهایت سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R به‌صورت کمی و نیز به صورت طبقه‌بندی فوق بین گروه‌های مختلف گلومرولونفریت مقایسه گردید. رابطه سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R و کراتینین، کلیرانس کراتینین و پروتئینوری در بیماران مبتلا به iMN نیز بررسی شد.

از نرم‌افزار SPSS ۲۲ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. متغیرهای کیفی با استفاده از فراوانی و درصد و متغیرهای کمی با استفاده از میانگین و انحراف معیار و مدیان و محدوده بین چارکی توصیف شدند. برای مقایسه سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R بین انواع مختلف گلومرولونفریت به‌صورت کمی از تست غیر پارامتریک Mann-Whietny U و به‌صورت کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. همچنین برای بررسی رابطه سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R با میزان پروتئینوری و کلیرانس کراتینین در بیماران مبتلا به ممبرانوس نفروپاتی ایدیوپاتیک از ضریب همبستگی اسپیرمن و برای مقایسه سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R در سطوح مختلف پروتئینوری از تست غیر پارامتریک Kruskal Wallis استفاده شد و $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۱۱۵ بیمار تحت مطالعه، ۸۱ نفر (۷۰٪) زن و ۳۴ نفر (۳۰٪) مرد بودند. میانگین سن آنها به ترتیب ۷۶-۱۵ سال و ۱۳ ± ۳۸ سال بود. محدوده و میانگین کراتینین سرم در کل بیماران به ترتیب ۱۸/۸-۰/۷ میلیگرم در دسی لیتر و ۲/۱±۱/۸ میلیگرم در دسی لیتر بود. محدوده و میانگین پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته در کل بیماران به ترتیب ۳۴۰۰۰-۲۹۹ و ۵۴۱۳±۵۶۹۹ میلی‌گرم و محدوده و میانگین کلیرانس کراتینین (GFR) در کل بیماران به ترتیب ۱۷۳-۸ و $mL/min/1.73m^2$ ۳۹±۷۸ بود. از نظر انواع مختلف گلومرولونفریت، iMN در ۳۴ نفر (۳۰٪)، ممبرانوس گلومرولوپاتی ثانویه در ۹ نفر (۷/۵٪) وجود داشت و سایر موارد (۶۲/۵٪) دیگر انواع گلومرولوپاتی بود. ممبرانوس گلومرولوپاتی ثانویه در این مطالعه فقط شامل لوپوس نفروپاتی Stage V بود و موارد ثانویه در اثر هپاتیت‌های B و C و سرطان و سایر علل وجود نداشت (جدول ۱).

مدیان سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R در بیماران iMN برابر ۷/۲، در بیماران ممبرانوس نفروپاتی ثانویه برابر ۲/۴ و در سایر گلومرولوپاتی ها برابر ۱/۶ بود که در بیماران iMN به میزان معنی‌داری بالاتر بود $p<0/001$(جدول ۲). مقایسه کیفی سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R نشان داد که در هیچیک از بیماران مبتلا به ممبرانوس نفروپاتی ثانویه و سایر گلومرولونفریت ها آنتی‌بادی ضد PLA2R مثبت نبود، در حالیکه ۴۷٪ بیماران مبتلا به iMN آنتی‌بادی مثبت داشتند که به میزان معنی‌داری بالاتر بود ($p<0/001$) (جدول ۳). همبستگی آماری معنی‌داری بین سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R و هیچیک از موارد کراتینین کلیرانس کراتینین و پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته وجود نداشت. با وجود اینکه مدیان آنتی‌بادی ضد PLA2R در بیماران با پروتئینوری بیشتر از g/day ۶ بیشتر از سایر گروه‌ها بود، اما تفاوت معنی‌داری بین سطوح مختلف پروتئینوری نداشت(جدول ۴).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.1.0]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.7]

جدول ۱. انواع گلومرولونفریت ها در بیماران تحت مطالعه

گلومرولونفریت	تعداد(درصد)
Idiopathic Membranous Nephropathy (iMN)	۳۴(۳۰)
Minimal change disease	۲۰(۱۷)
FSGS	۱۴(۱۲)
IgA Nephropathy	۱۰(۸/۵)
Secondary MN (Lupus Nephritis)	۹(۷/۵)
Lupus Nephritis (Others)	۷(۶)
Diabetic Nephropathy	۴(۳/۵)
Renal Amyloidosis	۴(۳/۵)
Focal Crescentic GN (Pauci immune)	۳(۲/۵)
Postinfectious GN	۳(۲/۵)
C3 Glumerulopathy	۲(۲)
Thrombotic Microangiopathy	۲(۲)
Diffuse Membrano-proliferative GN	۲(۲)
Diffuse sclerotic & Focal Crescentic GN (Pauci immune)	۱(۱)

جدول ۲. سطح آنتی‌بادی ضد گیرنده فسفولیپاز A2 (PLA2R) به‌صورت کمی در بیماران تحت مطالعه

	تعداد	محدوده	Mean±SD	میان (محدوده بین چارکی)	P-value
ایدیوپاتیک ممبرانوس نفروپاتی	۳۴	۰/۱–۷۰۳/۱	۱۲۹/۹±۱۹۰/۱	۷/۲(۱/۳–۲۶۵/۹)	
ممبرانوس نفروپاتی ثانویه	۹	۰/۶–۵/۹	۲/۶±۱/۷	۲/۴(۱/۲–۳/۸)	<۰/۰۰۱
سایر گلومرولوپاتی ها	۷۲	۰/۱–۶/۹	۲/۰±۱/۶	۱/۶(۱/۰–۲/۷)	
کل بیماران	۱۱۵	۰/۱–۷۰۳/۱	۳۹/۹±۱۱۷/۹	۱/۹(۱/۱–۳/۷)	–
* آزمون Mann Whitney U					

جدول ۳. وضعیت آنتی‌بادی ضد گیرنده فسفولیپاز A2 (PLA2R) در بیماران تحت مطالعه

متغیر	منفی (RU/ml <۱۴) تعداد(درصد)	بینابینی (RU/ml ۱۴–۲۰) تعداد(درصد)	مثبت (RU/ml ≥۲۰) تعداد(درصد)	P-value*
ایدیوپاتیک ممبرانوس نفروپاتی	۱۸(۵۳)	۰(۰)	۱۶(۴۷)	
ممبرانوس نفروپاتی ثانویه	۹(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	<۰/۰۰۱
سایر گلومرولوپاتی ها	۷۲(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	
کل بیماران	۹۹(۸۶)	۰(۰)	۱۶(۱۴)	–
* آزمون مجذور کای				

جدول ۴. مقایسه سطح آنتی‌بادی ضد گیرنده فسفولیپاز A2 (PLA2R) در سطوح پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مبتلا به ایدیوپاتیک ممبرانوس نفروپاتی

پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته	تعداد(درصد)	مدیان سطح آنتی بادی (محدوده بین چارکی)	P-value*
≤۳/۵ g/day	۹(۲۷)	۳/۲(۱/۳–۴۷/۶)	
۳/۵–۶ g/day	۱۲(۳۵)	۲/۷(۱/۹–۹۲/۱)	۰/۲۰۸
>۶ g/day	۱۳(۳۸)	۳۴۹/۶(۰/۹–۴۲۷/۳)	
* آزمون Kruskal Wallis			

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.1.0]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.7]

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R در بیماران iMN به میزان معنی‌داری بالاتر است. از نظر کیفی نیز هیچیک از بیماران مبتلا به ممبرانوس نفروپاتی و سایر گلومرولونفریت ها از نظر آنتی‌بادی ضد PLA2R مثبت نبودند، در حالیکه ۴۷٪ بیماران مبتلا به iMN از این نظر مثبت بودند. که به میزان معنی‌داری بالاتر بود. با این حال در بیماران مبتلا به iMN همبستگی معنی‌داری بین سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R و کراتینین، کلیرانس کراتینین یا پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته وجود نداشت.

امروزه حداقل چهار اتوآنتی‌ژن در بیماران مبتلا به ممبرانوس نفروپاتی یافت شده است. یکی از آن‌ها گیرنده فسفولیپاز A2 است که به‌طور طبیعی در پدوسیت ها بیان می‌شود(۲۴, ۲۶). در حقیقت PLA2R یک گلیکوپروتئین ترانس ممبران نوع I وابسته به خانواده لکتین حیوانی نوع C نظیر گیرنده‌های مانوز است. PLA2R تعدادی از پاسخ‌های بیولوژیک ایجاد شده توسط فسفولیپازهای A2 ترشحی را تنظیم می‌کند(۲۷و۱۱). پیشنهاد شده است که مسیر گروه IB فسفولیپازهای A2 ترشحی و PLA2R یک نقش حیاتی در تولید سیتوکین های پیش التهابی دارند. همچنین عنوان شده است که PLA2R در کلیرانس فسفولیپازهای A2 ترشحی نقش دارد(۲۸). بنابراین تعیین سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک می‌تواند باعث تشخیص iMN و تفکیک آن از نوع ثانویه شود(۲۸و۲۷و۲۰). مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر حاکی از این بوده است که آنتی‌بادی ضد PLA2R در انواع iMN وجود داشته و اغلب در انواع ثانویه این بیماری، در سایر گلومرولونفریت ها و یا در افراد نرمال یافت نمی‌شود(۳۲–۲۹و۲۴–۲۲و۲۰و۱۷و۱۵و۱۱). با این حال Qin و همکاران در چند مورد ممبرانوس نفروپاتی ناشی از لوپوس، هپاتیت و کانسر نیز مثبت بودن آنتی‌بادی ضد PLA2R را گزارش کرده اند(۱۴). شیوع این آنتی_بادی از ۴۵٪ تا ۸۶٪ عنوان شده است(۱۹–۱۷و۱۴و۱۱و۸). مطالعه ما نیز نشان داد که ۴۷٪ بیماران مبتلا به iMN آنتی‌بادی ضد PLA2R مثبت دارند، در حالیکه هیچیک از بیماران مبتلا به ممبرانوس نفروپاتی ثانویه یا سایر گلومرولونفریت ها مثبت نبودند. با این حال میزان شیوع آنتی‌بادی ضد PLA2R در مطالعه ما در مقایسه با دیگر مطالعه انجام شده در کشورمان توسط Ardalan و همکاران که شیوع ۷۴٪ را گزارش کرده‌اند(۲۴)، پایین‌تر می‌باشد. در توجیه تفاوت های میزان شیوع این آنتی بادی می توان به تفاوت در نوع روش بکار گرفته شده برای اندازه گیری آنتی بادی، جمعیت مورد مطالعه، وضعیت درمان بیماران و نیز منطقه جغرافیایی اشاره کرد(۲۳). با وجود اینکه مطالعات مختلف رابطه بین سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R و فعالیت بیماری و پروتئینوری را عنوان کرده‌اند(۲۰, ۳۳–۳۶)، اما مطالعه ما نتوانست رابطه‌ای بین آن‌ها پیدا کند. از این جهت مطالعه ما فقط با دیگر مطالعه انجام شده در کشورمان توسط Ardalan و همکاران (۲۴) همخوانی دارد. با توجه به اینکه شیوع آنتی‌بادی ضد PLA2R ممکن است بسته به نواحی مختلف جغرافیایی متفاوت باشد(۲۳)، رابطه آن با فعالیت بیماری و میزان پروتئینوری نیز ممکن است متفاوت باشد. همچنین وضعیت درمان بیماران و استفاده از داروهای سرکوب ایمنی نیز ممکن است بتواند باعث این‌گونه تفاوت‌ها باشد. لذا ضرورت انجام چنین مطالعاتی در هر منطقه جغرافیایی مشخص می گردد. ازآنجاکه مطالعه حاضر بصورت مقطعی و تنها با یکبار اندازه گیری سطح آنتی بادی صورت گرفت، امکان بررسی تاثیر درمان بر سطح آنتی بادی میسر نبود که یکی از محدودیت های مطالعه حاضر می باشد. از اینرو پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی در کشورمان مطالعات آینده‌نگر به منظور بررسی سیر بیماری با توجه به سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R و نیز پاسخ به درمان و میزان بقای آنها انجام پذیرد. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که ۴۷٪ بیماران مبتلا به iMN دارای آنتی‌بادی ضد PLA2R هستند، در حالیکه بیماران مبتلا به انواع ثانویه ممبرانوس نفروپاتی یا دیگر گلومرولونفریت ها فاقد این آنتی‌بادی بودند. با این حال سطح آنتی‌بادی ضد PLA2R با کراتینین، کلیرانس کراتینین و پروتئینوری همبستگی معنی‌داری نداشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ایران به دلیل حمایت از این تحقیق و کلیه پرسنل بخش و درمانگاه نفرولوژی بیمارستان شهید دکتر هاشمی نژاد که در انجام این مطالعه همکاری کردند، تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.1.0]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.7]

An Evaluation of the Level of Anti-phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Antibody in Different Pathological Types of Glomerulonephritis

F. Sadadi(MD)[1], E. Taherkhani(MD)*[1], Sh. Ossareh(MD)[1], T. Shoshtarizadeh(MD)[2], H.R. Khoddami Vishteh (MD)[1]

1. Department of Nephrology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
2. Department of Pathology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(2); Feb 2017; PP: 7-13

Received: Jul 22th 2016, Revised: Nov 26th 2016, Accepted: Jan 15th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Nowadays, anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody is recognized as a diagnostic biomarker for idiopathic membranous nephropathy (iMN) and is also used to assess disease progression. Considering the differences in the prevalence of this antibody in various geographic regions, this study aims to evaluate the level of anti-PLA2R antibody in different types of glomerulonephritis and its relationship with proteinuria and creatinine clearance.

METHODS: This cross-sectional study was conducted among 115 patients with diagnosis of glomerulonephritis and nephrotic syndrome. The patients were divided into three categories of iMN (34 patients), secondary membranous nephropathy (9 patients) and other types of glomerulonephritis (72 patients) based on their clinical history and test results. Demographic data, latest creatinine level, volume, protein and the 24-hour urine creatinine were recorded and the creatinine clearance was calculated. The serum level of anti-PLA2R antibody was measured and the level of antibody ≥ 20 RU/ml was considered positive. The level of antibody was compared between the three groups and the relationship between antibody levels and creatinine clearance and proteinuria was assessed in patients with iMN.

FINDINGS: The mean age of the patients was 38±13 years. 81 patients (70%) were female. The mean (SD) antibody level in iMN patients was significantly higher than secondary membranous nephropathy and other types of glomerulopathy (129.9±190.1, 2.6±1.7, 2.0±1.6, respectively, P<0.0001). The antibody level was positive in 47% of the patients with iMN, while it was not positive in any of the other types of glomerulopathy (P<0.001). However, there was no significant relationship between antibody levels and creatinine clearance or 24-hour proteinuria in patients with iMN.

CONCLUSION: Results of the present study demonstrated that the presence of anti-PLA2R antibody specifically indicates idiopathic membranous glomerulonephritis. However, antibody level is not associated with disease severity.

KEY WORDS: *Glomerulonephritis, Idiopathic membranous nephropathy, Anti-PLA2R antibody, Creatinine clearance, Proteinuria.*

Please cite this article as follows:

Sadadi F, Taherkhani E, Ossareh Sh, Shoshtarizadeh T, Khoddami HR.Vishteh. An Evaluation of the Level of Anti-phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Antibody in Different Pathological Types of Glomerulonephritis. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(2):7-13.

* **Corresponding author: E. Taherkhani (MD)**
Address: Shariati hospital, Karaj, Alborz, I.R.Iran
Tel: +98 26 37305001-2
E-mail: dr.taherkhani@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.1.0]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.7]

References

1.Horvatic I, Galesic K. Membranous glomerulonephritis--recent advances in pathogenesis and treatment. Lijec Vjesn. 2012;134(11-12):328-39

2.McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(2):414-30

3.Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy--a modern view. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(3):609-16

4.Cybulsky AV. Membranous nephropathy. Contrib Nephrol 2011;169:107-25

5.Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. Nat Rev Nephrol. 2012;8(4):203-13

6.Beck LH, Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. Kidney Int 2010;77(9):765-70.

7.Beck LH, Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man. J Clin Invest. 2014;124(6):2307-14.

8.Hoxha E, Kneissler U, Stege G, Zahner G, Thiele I, Panzer U, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. Kidney Int. 2012;82(7):797-804.

9.Ronco P, Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. J Am Soc Nephrol. 2010;21(4):564-9.

10.Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. Am J Kidney Dis. 2010;56(1):157-67.

11.Beck LH, Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009;361(1):11-21.

12.Glassock RJ. Pathogenesis of membranous nephropathy: a new paradigm in evolution. Contrib Nephrol. 2013;181:131-42.

13.Ayalon R, Beck LH, Jr. Membranous nephropathy: not just a disease for adults. Pediatr Nephrol. 2015;30(1):31-9.

14.Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011;22(6):1137-43.

15.Oh YJ, Yang SH, Kim DK, Kang SW, Kim YS. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. PLoS One. 2013;8(4):62151.

16.Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. N Engl J Med. 2010;363(5):496-8.

17.Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011;22(8):1543-50.

18.Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A(2)-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(8):2526-32.

19.Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(7):1839-44.

20.Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. New En J Med. 2011;364(7):689-90

21.Cossey LN, Walker PD, Larsen CP. Phospholipase A2 receptor staining in pediatric idiopathic membranous glomerulopathy. Pediatr Nephrol. 2013;28(12):2307-11.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.1.0]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.7]

22.Behnert A, Fritzler MJ, Teng B, Zhang M, Bollig F, Haller H, et al. An anti-phospholipase A2 receptor quantitative immunoassay and epitope analysis in membranous nephropathy reveals different antigenic domains of the receptor. PLoS One. 2013;8(4):e61669.

23.Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. Mod Pathol. 2013;26(5):709-15

24.Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(6):1286-91

25.Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2011;364(7):616-26.

26.Yu Du, Junhua Li, Fan He, Yongman Lv, Wei Liu, Ping Wu, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(8):e104936.

27.Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Quiles-Perez MT, Salcedo MT, Arbos-Via MA, Ostos H, et al. Prevalence, diagnostic value and clinical characteristics associated with the presence of circulating levels and renal deposits of antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy. Nefrologia. 2014;34(3):353-9.

28.Ardalan M, Ghafari A, Hamzavi F, Nasri H, Baradaran B, Majidi J, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in idiopathic membranous nephropathy: A report from Iranian population. J Nephropathol. 2013;2(4):241-8.

29.Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2013;24(8):1323-9.

30.Nayer A, Asif A. Idiopathic membranous nephropathy and anti-phospholipase A2 receptor antibodies. J Nephropathol. 2013;2(4):214.

31.Malleshappa P. C1q nephropathy-unity in diversity. J Renal Injury Prevent. 2013;2(4):117.

32.Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Carnicer-Caceres C, Agraz-Pamplona I, Salcedo MT, Valtierra N, et al. Evolution of antibody titre against the M-type phospholipase A2 receptor and clinical response in idiopathic membranous nephropathy patients treated with tacrolimus. Nefrologia. 2014;34(4):491-7.

33.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;25(6):1357-66.

34.Wang C, Lu H, Yang C, Luo Y. Progress on the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy. Chin Med J (Engl). 2014;127(10):1960-3.

35.Dong H-r, Wang Y-y, Cheng X-h, Wang G-q, Sun L-j, Cheng H, et al. Retrospective study of phospholipase A2 receptor and IgG subclasses in glomerular deposits in chinese patients with membranous nephropathy. PLoS One. 2016;11(5):e0156263.

36.Li X, Wei D, Zhou Z, Wang B, Xu Y, Pan J, et al. Anti-PLA2R Antibodies in Chinese Patients with Membranous Nephropathy. Med Sci Monit. 2016;22:1630-36.

37.Ong L, Silvestrini R, Chapman J, Fulcher DA, Lin MW. Validation of a phospholipase A2 receptor antibody ELISA in an Australian cohort with membranous glomerulonephritis. Pathol. 2016;48(3):242-46.

38.Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregnolato F, Stellato T, Napodano P, et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). Autoimmunit Rev. 2016;15(2):146-54.

39.Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Circulating anti-PLA2R autoantibodies to monitor immunological activity in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011;22(8):1400-2.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.1.0]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.7]