



Labor Lademannbogen

LN, RPGN, GPS, IgAN, MGN – seltene autoimmune Nephropathien

A. Kromminga

Autoimmunerkrankungen



Labor Lademannbogen

Alopecia Areata	Morbus Crohn
Anämie, autoimmun-hämolytische (AIHA)	Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans)
Anämie, perniziöse (Morbus Biermer)	Morbus Ménière
Antiphospholipid Syndrom (APS)	Morbus Reiter
Arteritis temporalis	Multiple Sklerose (MS)
Atherosklerose	Myasthenia gravis (MG)
Chronisches Erschöpfungssyndrom	Neuromyellitis optica
Churg-Strauss Syndrom	Neuromyelitis optica
Cogan-Syndrom *	Pemphigoid, vernarbendes
Colitis ulcerosa	Pemphigoid, bullöses
CREST-Syndrome	Pemphigus vulgaris
Diabetes mellitus Typ 1	Perniziöse Anämie
Dilatative Kardiomyopathie	Polyarteriitis nodosa
Dermatitis Herpetiformis Dering	Polychondritis
Fibromyalgie	Polyglanduläres Autoimmun-(PGA)-Syndrom
Gastritis, chronisch autoimmune	Polymyalgia rheumatica
Goodpasture Syndrom	Polymyositis
Guillain-Barré-Syndrom	Polynuropathie, chronisch-inflammatorische, demyelinisierende
Hashimoto Thyroiditis	Primäre biliäre Zirrhose (PBC)
Hepatitis, autoimmune	Psoriasis
Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF)	Rasmussen-Enzephalitis
Immun-thrombozytopenische Purpura (ITP)	Reiter Syndrom (Morbus Reiter)
Infertilität, autoimmune	Rheumatisches Fieber
Innenohrschwerhörigkeit, autoimmune (AIED)	Riesenzellarteriitis
Juvenile rheumatoide Arthritis (Morbus Still)	Rheumatoide Arthritis
Kälteagglutininkrankheit	Sarkoidose (Morbus Boeck)
Kryoglobulinämie, essentielle gemischte	Sjögren-Syndrom
Lambert-Eaton-Syndrom	Sklerodermie
Lichen sclerosus	Stiff-Person-Syndrom (Moersch-Woltmann-Syndrom)
Lupusnephritis	Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
Lyme-Arthritis	Takayasu Arteriitis
Membranöse Glomerulonephritis	Uveitis, autoimmune
Mischkollagenose (MCTD)	Vaskulitis
Morbus Addison	Vitiligo
Morbus Basedow	Wegenersche Granulomatose (Granulomatose mit Polyangiitis, GPA)
Morbus Behçet	Zöliakie

Seltene Autoimmunerkrankungen?



Labor Lademannbogen

	Prävalenz#	Inzidenz*	F/M-Ratio (%)
M. Basedow	1151,5	13,9	88
Rheumatoide Arthritis	860,0	23,7	75
M. Hashimoto	791,7	21,8	95
Typ 1 Diabetes mellitus	192,0	12,2	48
Multiple Sklerose	58,3	3,2	64
SLE	23,8	7,3	88
Sjögren-Syndrom	14,4	3,9	94
M. Addison	14,0	0,6	95
Myasthenia gravis	5,1	0,4	73
Sklerodermie	4,4	1,4	92
PBC	3,5	0,9	89
M. Wegener	3,0	1,0	51
Autoimmune Hepatitis	0,4	0,7	88

* Neuerkrankungen pro 100.000/Jahr

pro 100.000



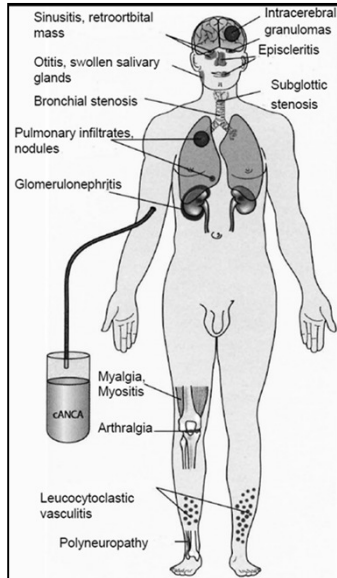
Labor Lademannbogen

- ANCA-assoziierte Vaskulitis (MW, GPA)
- Goodpasture –Syndrom (GPS)
- Lupusnephritis (LN)
- IgA Nephropathie (IAN)
- Membranöse Glomerulonephritis (MGN)

Klinische Präsentationen der ANCA-Vasculitis



Labor Lademannbogen



- Pulmonale Blutungen
- Kutane Vaskulitis
- Persistierende Sinusitis oder Otitis
- Trachealstenose
- Skleritis/Episkleritis
- Stomatitis mit oralen Ulcera
- Polyarthralgien, Myalgien
- Mononeuritis multiplex
- Periphere Neuropathie
- Extrakapillär-proliferative GNs

Symptomatik der ANCA-Vasculitis



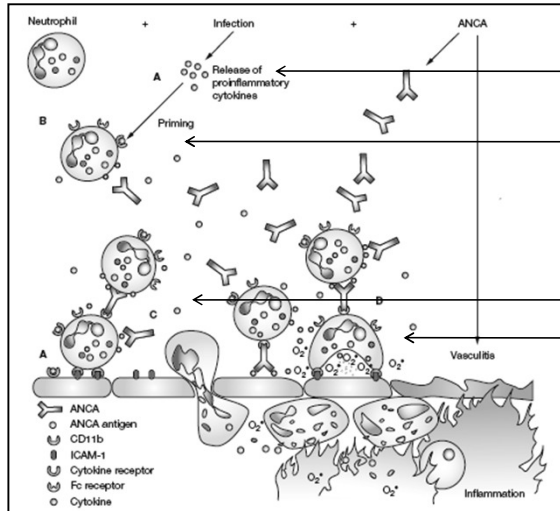
Labor Lademannbogen

Symptom	Beginn [%]	Total [%]
HNO	75	95
Lunge	50	85
Gelenke	30	70
Fieber	25	50
Nieren	20	75
Husten	20	50
Augen	15	50
Haut	15	45
Gewichtsverlust	10	35
Neurologische Symptome	1	10
Keine	33	

Pathogenese der ANCA-Vaskulitis



Labor Lademannbogen



A: : Aktivierung der Neutrophilen

B: Neutrophilen "priming"

C: Anheftung der Neutrophilen

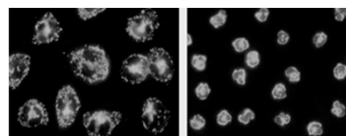
D: Aktivierung der Neutrophilen

Kallenberg et al (2006) Nat Clin Pract Rheumatol.

Diagnostik der ANCA-Vaskulitis



Labor Lademannbogen

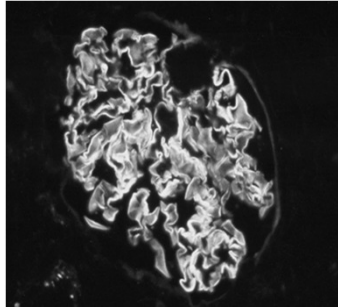


	PR3 ^{sens}	MPO ^{sens}
Klinische Sensitivität	79%	55%
Klinische Spezifität	98%	99%
Positiver prädiktiver Wert (PPV)	96%	98%
Negativer prädiktiver Wert (NPV)	88%	81%

Goodpasture-Syndrom



Labor Lademannbogen

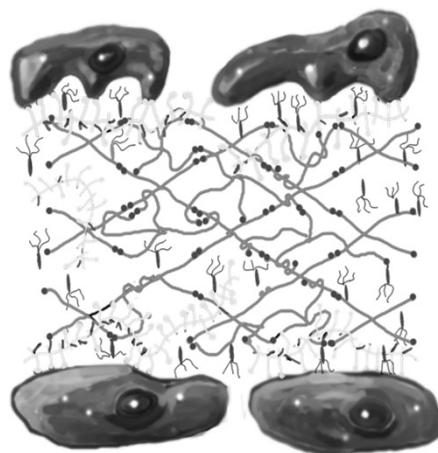


- Rapid-progressive GN
- Prävalenz 0,5-1,0 /Mill., F/M ratio 1:1
- ca. 2% aller GN
- Hämorrhagische Pneumonie (Raucher)
- 60-70% Lungen- und Nierenbeteiligung
- 20-40% nur renal limitierte Symptomatik

Glomeruläre Basalmembran



Labor Lademannbogen



Epithelzellen

GBM
Kollagen
Laminin
Entactin

Endothelzellen

Immunkomplex-Bildung bei der LN



Labor Lademannbogen

- Immunkomplex-Bildung unklarer Genese:
 - Erkennung eines glomerulären Antigens durch direkte Bindung
 - In situ Bildung von Immunkomplexen durch ein vorher in der Niere abgelagertes Antigen
- Meist IgG1 und IgG3
- Nur 10% der IC enthalten dsDNA (noch weniger SSA, SSB, PL, C1q)

Ungeklärte Immunpathogenese der LN



Labor Lademannbogen

- Erhöhte glomeruläre und tubuläre Apoptose
- Reduktion der DNase I Aktivität
- Nucleosomen Retention in den Glomeruli

Antikörper-Spezifitäten der IC



Labor Lademannbogen

- Mesangialzellen
- Strukturen der GBM
 - Alpha Actinin
 - Laminin-1
 - Fibronectin
 - Alpha-Enolase
 - Sm/RNP

Diagnostik der LN



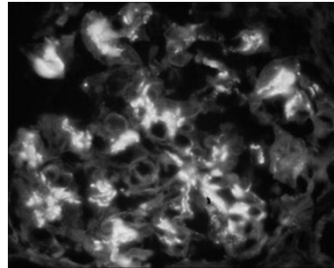
Labor Lademannbogen

	Farr-RIA	CLIFT	Phadia
Sensitivität (%):			
SLE	32	25	40
aktive	67	40	70
LN	50	35	55
Spezifität (%):			
	96	99	92

IgA Nephropathie (IgAN)



Labor Lademannbogen



- Häufigste autoimmune Nierenerkrankung
- 30% der GN
- M/F Ratio: 2:1
- IgA-Ablagerungen auch bei 4-16 % der Normalbevölkerung
- 1:80 entwickeln eine IgAN

Oxford-Klassifikation der IgAN



Labor Lademannbogen

Mesangiale Hyperzellularität

In \leq 50% der Glomeruli	M0
In $>$ 50% der Glomeruli	M1

Segmentale Glomerulosklerose

Fehlend	S0
Vorhanden	S1

Endokapilläre Hyperzellularität

Fehlend	E0
Vorhanden	E1

Tubuläre Atrophie/Interstitielle Fibrose

0-25% der Fläche der Nierenrinde	T0
26-50% der Fläche der Nierenrinde	T1
$>$ 50% der Fläche der Nierenrinde	T2

Immunpathogenese der IgAN



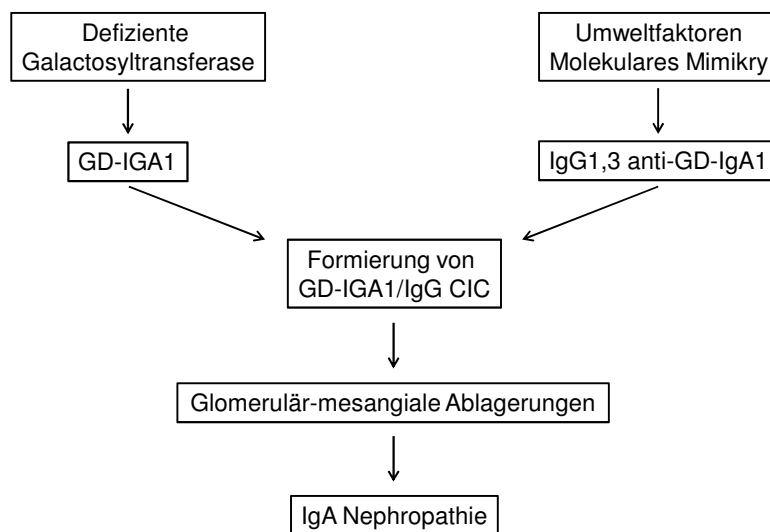
Labor Lademannbogen

- Galaktose-defizientes IgA1
- Zwei Hypothesen:
 - CIC Hypothese
 - In situ IC Hypothese
- Komplement-Aktivierung
- Non-Komplement Faktoren

CIC Hypothese



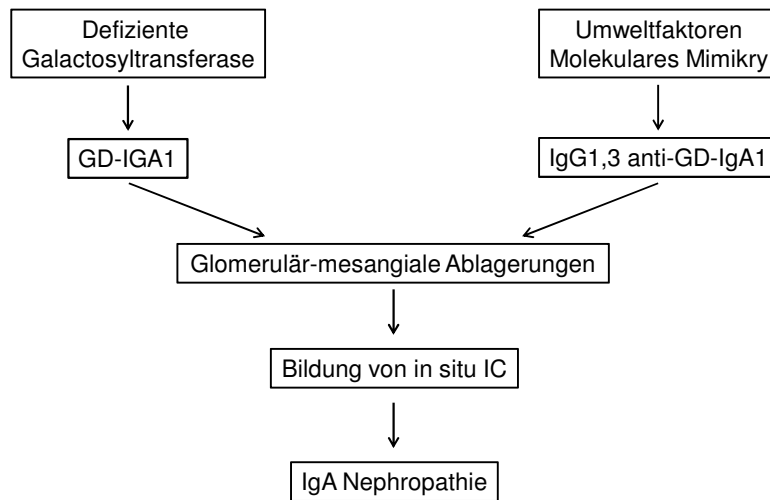
Labor Lademannbogen



In situ IC Hypothese



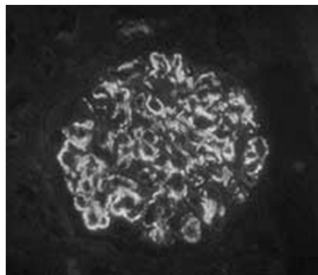
Labor Lademannbogen



Membranöse Glomerulonephritis (MGN)



Labor Lademannbogen



- Häufigste Ursache des nephrotischen Synd.
- Immunkomplexerkrankung mit 70% IgG4
- 5% entwickeln eine terminale NI

Klassifikation der MGN



Labor Lademannbogen

Stadium I: Subepitheliale Ablagerungen ohne Basalmembranreaktion

Stadium II: Spikes zwischen den subepithelialen Depots

Stadium III: Intramembranöse Ablagerungen mit Verdickung der Basalmembran.

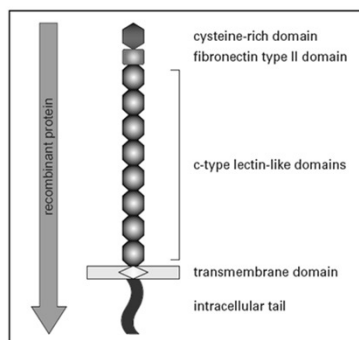
Stadium IV: Progrediente Auflösung der eingebauten Depots und Kondensation der Basalmembran.

Stadium V: Segmentale Sklerose

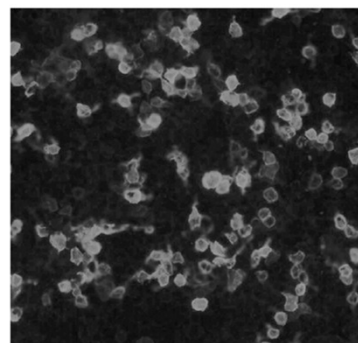
PLA2-Rezeptor Autoantikörper bei primärer membranöser Nephropathie



Labor Lademannbogen



Schematic illustration of PLA2R isoform 1



HEK293 cells transfected with recombinant full-length PLA2R isoform 1

Mit freundlicher Genehmigung von Euroimmun
Hoxha E, Stahl RAK, Posterpräsentation Mai 2011

Nachweis von PLA2R Autoantikörpern



Labor Lademannbogen

	Number of patients tested for PLA ₂ R-antibodies		
	Negative	Positive	Total
Biopsy-proven MGN*	48	52	100
Secondary form of MGN*	17	0	17
Non-membranous glomerulonephritis*	90	0	90
Healthy controls*	153	0	153

Hoxha E, Stahl RAK, NDT (2011)

PLA2-Rezeptor vs Proteinurie



Labor Lademannbogen

PLA ₂ R-antibody titer	Number of patients with proteinuria			Number of patients
	<3.5 g/24 h (IS-treatment/no IS-treatment)	>3.5 g/24 h (IS-treatment/no IS-treatment)	no data (IS-treatment/no IS-treatment)	
0	14 (7/7)	12 (8/4)	22 (9/11) no data 2 patients	48
10	1 (1/0)	1 (0/1)	0	2
32	0	1 (1/0)	5 (0/4) no data 1 patient	6
100	1 (1/0)	10 (10/0)	3 (2/1)	14
320	0	8 (6/2)	11 (1/8) no data 2 patients	19
1000	1 (1/0)	2 (2/0)	6 (1/5)	9
3200	0	1 (1/0)	1 (1/0)	2

Hoxha E, Stahl RAK, NDT (2011)

Zusammenfassung



Labor Lademannbogen

- GPS: Pathogenetische Autoantikörper gegen Typ IV Kollagen, Cito Diagnostik
- ANCA: ungeklärter Pathomechanismus, Cito Diagnostik
- LN: ungeklärter Pathomechanismus, Diagnostik: ANA, anti-dsDNS, C3/C4
- IgAN: ungeklärter Pathomechanismus, unspezifische Labordiagnostik, Histo
- MGN: PLA2-Rezeptor Autoantikörper