

【研究解读】抗 CNTN1 抗体相关自身免疫性结节病 合并膜性肾病的特征

ORIGINAL RESEARCH article

Front. Immunol., 05 October 2021 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.759187>



Characteristics of Anti-Contactin1 Antibody-Associated Autoimmune Nodopathies With Concomitant Membranous Nephropathy

 Qianhui Xu¹,  Shuhu Liu²,  Peng Zhang¹,  Zhen Wang³,  Xin Chang¹,  Yulu Liu¹,  Jiahe Yan¹,  Ruirong He⁴,  Xiaoguang Luo¹,  Liang-Yu Zou¹,  Xiaofan Chu¹,  Yi Guo¹,  Suli Huang⁵,  Xuejun Fu¹ and  Ying Huang^{1*}

¹Department of Neurology, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College, Jinan University, The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen, China

²Department of Research and Development, Guangzhou Weimi Bio-Tech Co., Ltd, Guangzhou, China

³Department of Nephrology, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College, Jinan University, The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen, China

⁴Department of Psychiatry, Third Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen, China

⁵Department of Environment and Health, Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, China

摘要

近日，深圳市人民医院（暨南大学第二临床医学院，南方科技大学第一附属医院）神经内科与微米生物多重荧光精准诊断工程技术研究中心合作，报道了一例罕见的合并膜性肾病的自身免疫性结节病，该病例经影像学、肾活检以及 PLA2R 和 CNTN1 自身抗体辅助诊断等方式确诊，其中又对抗体的 IgG 亚型进行分型，进一步对该病例进行讨论。该案例以案例报告 (case report) 形式发表在 2021 年 10 月 5 日的 Q1（一区）杂志 *Frontiers in Immunology* (IF=7.561)。

前言

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)是一种获得性的免疫介导的周围神经病，临床特征包括进展性或复发性的肢体无力、感觉缺失和腱反射消失等。尽管细胞及体液免疫可能在 CIDP 中发挥作用，但该疾病的病因尚未阐明。

近期研究发现，郎飞氏结区/结旁区的黏附分子抗体，例如神经成纤维蛋白-155(NF155)、接触蛋白 1(CNTN1)和接触相关蛋白 1(CASPR1)和神经成束蛋白同种型(NF140/186)在 CIDP 患者中发现。在最新的指南中，考虑到携带这些抗体的患者往往具有特定的临床特征和病理表现，将具有抗结旁区蛋白的自身抗体的 CIDP 定义为自身免疫性结节病(AN)。

CIDP 和膜性肾病(MN)同时存在，虽然是一种罕见的临床现象，但已有文献报道了。抗 M-型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)和含有 7A 结构域的 1 型血小板反应蛋白(THSD7A)的抗体检测清楚

地描述了特发性 MN 的自身免疫性质。在少数 CIDP 合并 MN 的患者中检测发现抗 CNTN1 抗体阳性。

CNTN1 属于免疫球蛋白超家族的细胞黏附分子，对结区和近结旁区离子通道发挥隔离作用。CNTN1、CASPR1 与 NF155 结合形成隔膜样连接，以维持郎飞氏结区的离子通道聚集。然而，抗 CNTN1 抗体在 CIDP 合并 MN 患者中的作用仍不清楚，MN 和 CIDP 的发病时间顺序也不清楚。

研究方法

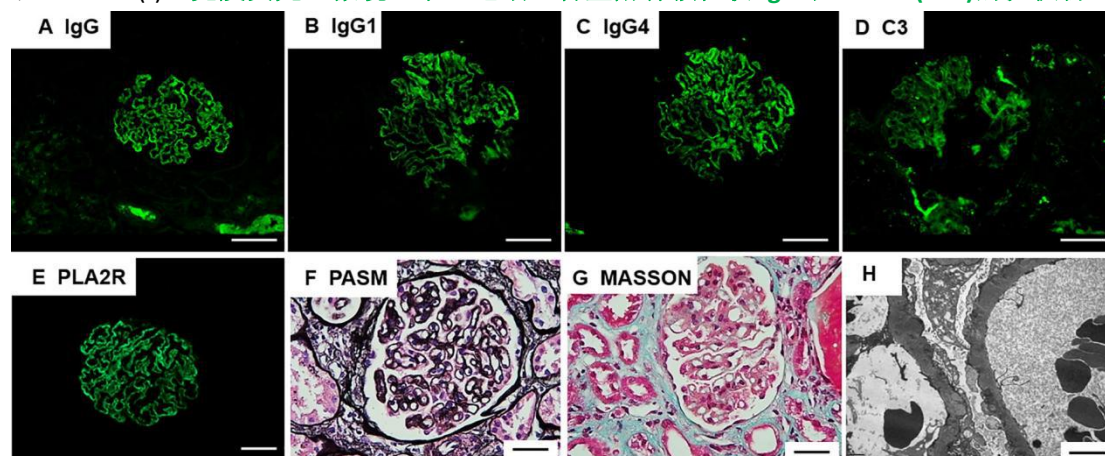
通过双重免疫荧光染色检测了一例患有 AN 并伴有 MN 的患者血液样本中的抗 NF155、NF186、CNTN1、CNTN2、CASPR1 和 PLA2R 抗体，并通过酶联免疫吸附试验(ELISA)对抗 PLA2R IgG 抗体进行了定量测量。

还有通过文献检索收集了抗 CNTN1 抗体相关 AN、抗 CNTN1 抗体相关 AN 合并 MN 以及 CIDP 合并 MN 的病例报告，分析并比较这些疾病的临床特征。

研究结果

肾活检和免疫组织化学检测结果

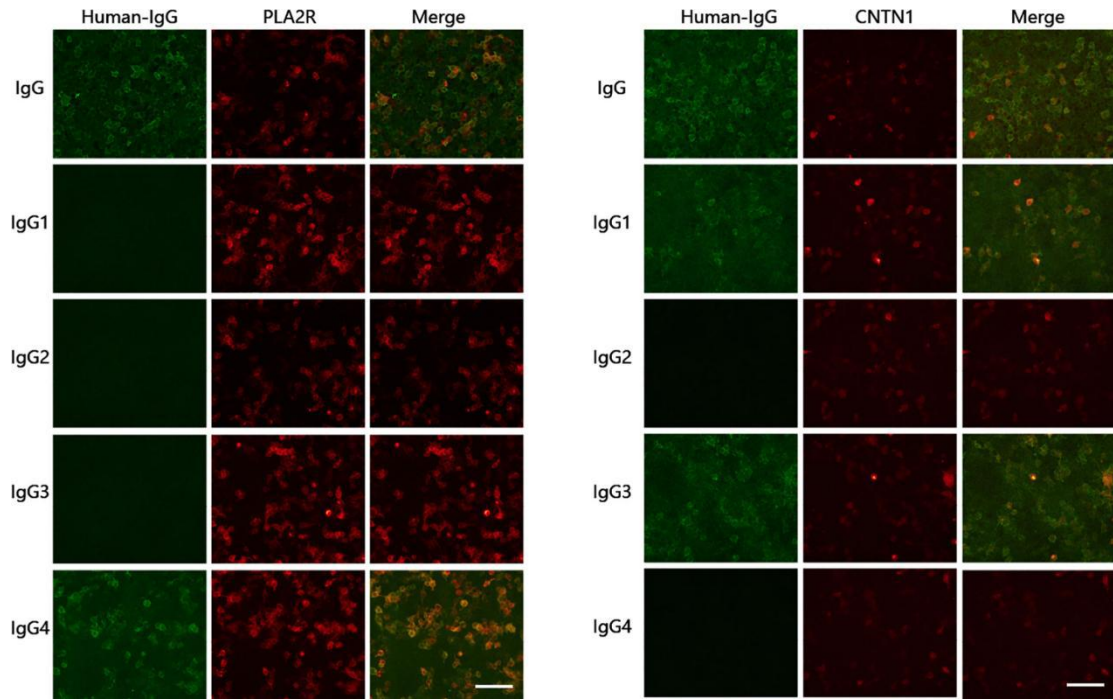
免疫荧光染色结果如下：IgG(+++)、IgA(-)、IgM(+)、C3(+)、C1q(-)、Fib(-)、ALB(在肾小管上皮细胞中观察到重吸收液滴)、κ(+)、λ(+)、IgG1(++）、IgG2(+）、IgG3(-)、IgG4(++）、PLA2R(+++) 和 THSD7A(-)。免疫荧光显微镜显示，毛细血管壁附有颗粒状 IgG 和 PLA2R(+++) 的沉积物。



图：肾脏病理结果

检测抗体和抗体亚类

血清样本中存在抗 CNTN1 和 PLA2R 抗体阳性，其他抗体都是阴性。抗 CNTN1 抗体的亚类包括 IgG3(+)和 IgG1(+); 血清抗 PLA2R 抗体的亚类仅由 IgG4(+)组成（如下图）。



图：抗 CNTN1 和抗 PLA2R 抗体和亚类的检测

抗 CNTN1 抗体相关 AN 合并 MN 的临床特征

文献中已经报道了 5 例抗 CNTN1 抗体相关的 AN 合并 MN（包括本文章的研究病例）。大多数病例的主要 IgG 亚类为 IgG4，本研究病例的主要亚类为 IgG3（如下表）。平均发病年龄为 60.2 ± 15.7 岁，男女比例为 4:1。平均脑脊液蛋白水平为 $196 \pm 125 \text{mg/dL}$ ，其中有 4 名病例的水平 $>100 \text{mg/dL}$ 。大多数患者最初对免疫皮质激素(CS)、血浆交换(PE)和静脉注射免疫球蛋白(IVIg)等免疫治疗反应良好。

表：抗 CNTN1 抗体相关 AN 合并 MN 的临床特征

TABLE 2 | Clinical Characteristics of anti-CNTN1 antibody-associated AN with MN.

Course/ time	Country/ time	Author	Age/ sex	Motor functions at peak of illness	Period from onset to peak of CIDP	Sensory ataxia or disturbed deep sensation	24-hour urine protein	CSF protein levels (mg/dL)	Anti-CNTN1 antibodies	Serum antibodies	Renal biopsy	Treatment and response of CIDP	Treatment and response of MN	
CNTN1 -MN/ concurrent	Germany/ 2015	Dogpler et al. (7)	48/ M	Tetraparesis	Acute-like GBS	ND (severe sensory disturbance)	204mg/ dL	IgG4>IgG3>IgG2>IgG1	ND	ND	IVIg, initial improvement; CS, transiently improved; PE, improved.	Complete recovery (treatment efficacy was not well documented); CS, improved		
CNTN1 - MN/ concurrent	Japan/ 2018	Hashimoto Y et al. (25)	78/ F	Unable to walk without help, Weakness that was more marked in the legs than in the arms	>2 months	Sensory ataxia	4.1g/ 24 h	61 mg/ dL	IgG4 and IgG1 were dominant	Anti-SSA/Ro (1:16), Anti-PLA2R(-), anti-THSD7A (-)	Stage 2 IgG1(-), IgG2(-), IgG3(-), IgG4(+), PLA2R (weakly positive)	CS, ineffective; IVIg, improved, able to walk at 2 months after treatment	Prednisone + PE + rituximab, worsened, died from aspiration pneumonia	Prednisone, improved
CNTN1 - MN/5M	France/ 2019	Guillaume Taleb et al. (26)	75/ M	Wheelchair, Strength was 2/5 proximally and distally in lower limbs and 3/5 distally in upper limbs.	5M	Romberg sign (+),Vibratory loss,	5.4 g/ 24 h	150 mg/dL	IgG4(+)	Anti-PLA2R (-), NF-155 and NF-186 (-)	IgG4(+), C3(+), C1q(-), PLA2R (-)	Prednisone + PE + rituximab, died from aspiration pneumonia	Cyclosporin + prednisone, good	
CNTN1 - MN/12M	Canada/ 2020	Nazarali, S et al. (32)	43/ M	wheelchair dependency	4M	ND	22 g/h	400 mg/dL	IgG4(+)	Anti-PLA2R (-)	Stage 2 MN, IgG(+), CNTN1 (+)	IVIg + prednisone, good clinical and electro-physiologic response	Cyclosporin + prednisone, good	
MN - CNTN1/ 3Y	China/ 2021	Our case	57/ M	wheelchair dependency	6 weeks	Sensory ataxia, Decreased proprioception	7.8g/ 24h	160 mg/dL	IgG1(+), IgG3(+), IgG2 (-), IgG4(-)	Anti-PLA2R (+), NF-155 and NF-186 (-)	Stage 3 MN IgG3(-), IgG4(+); PLA2R(+); THSD7A(-)	Rituximab + hormones + γ -globulin, good	Rituximab + hormones + γ -globulin, good	

抗 CNTN1 抗体相关 AN、抗 CNTN1 抗体相关 AN 合并 MN 以及 CIDP 合并 MN 的临床特征比较

通过检索文献发现，这些病例存在的共同特征有，患者以男性为主，发病年龄较晚，大多数患者出现远端感觉运动神经受累和本体感觉障碍引起的感觉性共济失调，CFS 蛋白水平高。

一些 CIDP 合并 MN 的患者是小于 30 岁的年轻人,并且 CIDP 合并 MN 的患者通常比抗 CNTN1 抗体相关 AN 的患者对免疫治疗的反应更好。

表: 抗 CNTN1 抗体相关 AN、抗 CNTN1 抗体相关 AN 合并 MN 以及 CIDP 合并 MN 的临床特征比较

TABLE 3 | Comparison of the clinical characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with membranous nephropathy (MN), anti-contactin 1 (CNTN1) antibody-positive AN with MN, and anti-CNTN1 antibody-associated AN.

Characteristic	CIDP with MN (n=22)	anti-CNTN1 antibody-associated AN with MN (n=5)	anti-CNTN1 antibody-associated AN (n=20)
Male/female ratio	17:5 (3.4:1)	4:1 (4:1)	14:6 (2.3:1)
Age at onset of CIDP (mean ± SD, years)	49.3 ± 19.3 (range 9–81)	60.2 ± 15.7 (range 43–78)	63 ± 13.5 (range 33–81)
Onset age of CIDP >60 years	6 (27.3%)	2 (40%)	16 (80%)
Mode of onset^a			
Acute onset	4 (18.2%)	1 (20%)	7 (35%)
Subacute onset	2 (9.1%)	1 (20%)	3 (15%)
Chronic onset	16 (72.7%)	3 (60%)	10 (50%)
Sensorimotor neuropathy	19 (86.4%)	4 (80%)	19 (95%)
Distal dominant muscle weakness	13 (59.1%)	0	14 (70%)
Proprioceptive impairment or sensory ataxia	16 (72.7%)	3(60%)	15 (75%)
CSF protein level (mean ± SD, mg/dl)	278 ± 280 (range 61–1320)	196 ± 125 (range 61–400)	253 ± 1432 (range 79–693)
CSF protein>100 mg/dl ^b	18 (81.8%)	4 (80%)	19 (95%)
Efficacy of immunotherapies for CIDP			
CS	13/20 (65%)	3/5 (60%)	5/17 (29%)*
PE	3/8 (37.5%)	1/2 (50%)	5/7 (71%)
IVIg	6/11 (54.5%)	4/4 (100%)	4/7 (57%)**
Combination ^c	6/9 (66.7%)	2/3 (66.7%)	ND

^aDefined as acute for less than 1 month, subacute for 1-2 months, and chronic for more than 2 months.

^bTwo values were missing for CSF protein level.c : Combination immunotherapies included PE+methotrexate, PE+CS+azathioprine, PE+CS+IVIg, PE+CS+IVIg+cyclosporine, and hormones+cyclophosphamide.

*Partial or transient response is regarded as ineffective.

**Initial improvement in acute onset cases is counted as effective.

CIDP 与不同发病时间顺序的 MN 的特征比较

12 名患者首先发生 CIDP, 7 名患者同时发生 CIDP 和 MN, 3 名患者首先发生 MN。MN 发病时间早于 CIDP 的患者更年轻 (<60 岁), 并且更容易出现急性发作、感觉运动神经病变和本体感觉受累。同时发生 CIDP 和 MN 的患者有少数会出现后遗症, MN 发病较早或 CIDP 和 MN 同时发病的患者在蛋白尿方面表现出更大的改善。

表: CIDP 与不同发病时间顺序的 MN 的特征比较

TABLE 4 | Comparison of the clinical characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with membranous nephropathy (MN) with different chronological orders of onset.

Characteristic	CIDP→MN (12 cases)	MN→CIDP (three cases)	CIDP and MN occurred concurrently (seven cases)
Male/female ratio	10:2 (5:1)	3:0	4:3 (1.3:1)
Age at onset of CIDP (mean ± SD, years)	50.6 ± 20.0 (range 18–81)	33.0 ± 33.9 (range 9–57)	51.9 ± 18.2 (range 27–78)
Onset age of CIDP >60 years	3 (25.0%)	0	3 (42.9%)
Mode of onset			
Acute onset	2 (16.7%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Subacute onset	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Chronic onset	10 (83.3%)	1 (33.3%)	5 (71.4%)
Sensorimotor neuropathy	10 (83.3%)	3 (100%)	6 (85.7%)
Distal dominant muscle weakness	8 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)
Proprioceptive impairment or sensory ataxia	7 (58.3%)	3 (100%)	6 (85.7%)
CSF protein level (mean ± SD, mg/dL)	363 ± 354 (range 64–1320)	188 ± 33 (range 165–212)	170 ± 93 (range 61–350)
CSF protein>100 mg/dL	10 (90.9%)	2 (100%)	6 (85.7%)
Efficacy of immunotherapies for CIDP			
CS	6/11	2/3	5/6
PE	1/6	0	2/2
IVIg	2/5	2/3	2/3
Combination	3/6	2/2	1/1
Improved CIDP outcome	8/12	3/3	7/7
Motor sequelae	6/12	2/3	0/7
Improvement of MN			
Reduction of proteinuria	5/12	3/3	6/7

AN 和 MN 的关系

本研究病例在确诊 MN 三年后,才表现出抗 CNTN1 抗体相关的 AN。持续的抗 PLA2R 抗体阳性可能触发表位扩展,导致 MN 的加重,甚至诱导新表位分子间的扩展,导致 CNTN1 暴露。

表位扩展是一种现象，指的是相同分子或不同分子内的表位，被来自原始非交叉反应性抗原位点的 T 或 B 细胞识别。**在自身免疫性疾病中，分子内表位扩展与疾病恶化程度相关。**已经从 PLA2R1 中鉴定出三个表位，即 CysR、CTLD1 和 CTLD7。与特发性 MN 相关的几种常见突变就位于这些结构域中。CysR 是主要的显性表位，有证据表明存在扩展到 CTLD1 和 CTLD7 的表位。**血清取样时，抗 PLA2R1 抗体对 CysR 的反应与有利的结果相关，而对 CTLD1 和 CTLD7 的反应与活动性疾病和肾预后不良相关。**

小结

研究从病例研究和文献检索两方面入手，详细分析了 CIDP 合并 MN 的特征。发现，CIDP 合并 MN 患者的发病年龄早于抗 CNTN1 抗体相关 AN 患者。MN 发作可能发生在 CIDP 发作之前、之后或同时发生。**对于疑似 CIDP 的患者，尤其是感觉运动神经病和本体感觉障碍的年轻患者，即使获得了满意的短期治疗效果，但抗 CNTN1 和抗 PLA2R 抗体的早期检测以及抗体类别转换监测，也是至关重要的。**

临床意义

CNTN 1 抗体的临床意义

- 辅助 CIDP 的诊断。
- 辅助急性感染性多发性神经根神经炎(GBS)和 CIDP 的鉴别。

抗 PLA2R 抗体临床意义

- 诊断价值：抗 PLA2R 抗体在原发性 MN 诊断中的特异性接近 100%。
- 预后评价：低抗 PLA2R 抗体基线水平预示着随后可能自发缓解，高抗 PLA2R 抗体基线水平与初始非肾病性蛋白尿患者的肾病综合征发生、肾功能进行性损伤相关。
- 疗效监测：治疗完成时的抗 PLA2R 抗体水平可预测远期预后。治疗后抗体消失的患者具有更高的 5 年缓解率，抗体阳性的患者 2 年内皆无缓解，抗体复现或滴度升高预示着临床复发。

神免工程中心认定

微米生物的“**广东省神经免疫性疾病多重荧光精准诊断工程技术研究中心**”，被认定为“**广东省工程技术研究中心**”。体现了微米生物在神经免疫性疾病的多重荧光领域具有较强的技术创新和研发实力。展望未来，微米生物将继续推进技术创新，提高研究开发能力和成果转化能力，为集团产业链的高质量发展提供有力的支撑。



参考文献:

Qianhui Xu, Shuhu Liu, et al. Characteristics of Anti-Contactin1 Antibody-Associated Autoimmune Nodopathies With Concomitant Membranous Nephropathy[J]. Front. Immunol., 2021.