

NEFROPATIA MEMBRANOSA: MECANISMOS PATOGENICOS, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

MEMBRANOUS NEPHROPATHY: PATHOGENIC MECHANISMS, DIAGNOSIS, AND THERAPEUTIC APPROACHES

NEFROPATÍA MEMBRANOSA: MECANISMOS PATOGENÍCOS, DIAGNÓSTICO Y ENFOQUES TERAPÉUTICOS

Leonardo Bezerra Gomes¹
Quezia Juliana Andrade Fiorido²
Maria Eduarda Gomes Dias³
Priscila Tocantins Tanuri⁴
Geovana do Nascimento Almeida⁵
Luiz Arthur Miguelote Sampaio Elias⁶
Luiza Baptista de Oliveira Kneip⁷
Luiza Tameirão Carneiro⁸
Matheus Pericles Belcavello⁹
Maria Luiza Patrão Dias dos Santos¹⁰

RESUMO: A nefropatia membranosa (NM) é uma das principais causas de síndrome nefrótica em adultos e caracteriza-se por espessamento da membrana basal glomerular, decorrente do depósito de imunocomplexos, sendo uma doença imunomediada que pode ocorrer de forma primária ou secundária. A NM primária é frequentemente associada à presença de autoanticorpos dirigidos contra o receptor da fosfolipase A₂ (PLA₂R), o que tem sido uma descoberta crucial no entendimento de sua fisiopatologia. Já a forma secundária pode estar relacionada a condições como infecções crônicas (hepatite B e C), neoplasias, uso de determinados medicamentos e doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico. O diagnóstico da NM baseia-se principalmente na biópsia renal, que revela espessamento das alças capilares glomerulares e depósitos subepiteliais, confirmados pela microscopia eletrônica e imunofluorescência. Clinicamente, a NM manifesta-se com proteinúria nefrótica, hipoalbuminemia e edema, sendo a proteinúria um dos marcadores mais significativos para o prognóstico. O manejo da doença envolve o uso de imunossuppressores, especialmente nos casos primários, com rituximabe, ciclofosfamida e inibidores da calcineurina desempenhando papéis importantes. No entanto, a resposta ao tratamento é variável, com alguns pacientes apresentando remissões espontâneas enquanto outros progridem para insuficiência renal crônica. Nos casos secundários, o tratamento foca na condição subjacente. Apesar dos avanços, a NM permanece um desafio terapêutico, com o prognóstico sendo influenciado por diversos fatores, incluindo a resposta à terapia e a gravidade da proteinúria. Novas abordagens, como o uso de biomarcadores para monitoramento da atividade da doença, têm se mostrado promissoras no manejo da nefropatia membranosa.

Palavras-chave: Glomerulopatia Membranosa. Nefropatia Membranosa. Nefrologia.

¹ Médico pelo Centro Universitário Inta (UNINTA).

² Médica pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

³ Médica pela Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).

⁴ Médica pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

⁵ Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MG).

⁶ Acadêmico de Medicina da Universidade Vila Velha (UVV).

⁷ Médica pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMSJF)

⁸ Acadêmica de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

⁹ Médico pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMSJF)

¹⁰ Médica pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

ABSTRACT: Membranous nephropathy (MN) is one of the leading causes of nephrotic syndrome in adults and is characterized by thickening of the glomerular basement membrane due to the deposition of immune complexes, being an immune-mediated disease that can occur in either a primary or secondary form. Primary MN is often associated with the presence of autoantibodies directed against the phospholipase A2 receptor (PLA₂R), which has been a crucial discovery in understanding its pathophysiology. The secondary form, on the other hand, may be related to conditions such as chronic infections (hepatitis B and C), neoplasms, the use of certain medications, and autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus. The diagnosis of MN is primarily based on renal biopsy, which reveals thickening of the glomerular capillary loops and subepithelial deposits, confirmed by electron microscopy and immunofluorescence. Clinically, MN manifests with nephrotic proteinuria, hypoalbuminemia, and edema, with proteinuria being one of the most significant markers for prognosis. The management of the disease involves the use of immunosuppressants, especially in primary cases, with rituximab, cyclophosphamide, and calcineurin inhibitors playing important roles. However, the response to treatment is variable, with some patients experiencing spontaneous remissions, while others progress to chronic renal failure. In secondary cases, the treatment focuses on the underlying condition. Despite advances, MN remains a therapeutic challenge, with prognosis influenced by various factors, including the response to therapy and the severity of proteinuria. New approaches, such as the use of biomarkers to monitor disease activity, have shown promise in the management of membranous nephropathy.

Keywords: Membranous Glomerulopathy. Membranous Nephropathy. Nephrology.

RESUMEN: La nefropatía membranosa (NM) es una de las principales causas de síndrome nefrótico en adultos y se caracteriza por el engrosamiento de la membrana basal glomerular debido a la deposición de complejos inmunes, siendo una enfermedad inmunomediada que puede ocurrir en forma primaria o secundaria. La NM primaria se asocia con frecuencia a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de la fosfolipasa A2 (PLA₂R), lo que ha sido un descubrimiento crucial para comprender su fisiopatología. La forma secundaria, por otro lado, puede estar relacionada con afecciones como infecciones crónicas (hepatitis B y C), neoplasias, el uso de ciertos medicamentos y enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. El diagnóstico de la NM se basa principalmente en la biopsia renal, que revela engrosamiento de los bucles capilares glomerulares y depósitos subepiteliales, confirmados mediante microscopía electrónica e inmunofluorescencia. Clínicamente, la NM se manifiesta con proteinuria nefrótica, hypoalbuminemia y edema, siendo la proteinuria uno de los marcadores más significativos para el pronóstico. El manejo de la enfermedad implica el uso de inmunosupresores, especialmente en los casos primarios, con rituximab, ciclofosfamida e inhibidores de la calcineurina desempeñando roles importantes. Sin embargo, la respuesta al tratamiento es variable, con algunos pacientes experimentando remisiones espontáneas mientras que otros progresan hacia la insuficiencia renal crónica. En los casos secundarios, el tratamiento se enfoca en la afección subyacente. A pesar de los avances, la NM sigue siendo un desafío terapéutico, con un pronóstico influenciado por varios factores, incluida la respuesta a la terapia y la gravedad de la proteinuria. Enfoques nuevos, como el uso de biomarcadores para monitorear la actividad de la enfermedad, han mostrado ser prometedores en el manejo de la nefropatía membranosa.

Palabras clave: Glomerulopatía Membranosa. Nefropatía Membranosa. Nefrología.

INTRODUÇÃO

A nefropatia membranosa (NM) foi descrita pela primeira vez no final do século XIX e é responsável por aproximadamente 20% dos casos de síndrome nefrótica em adultos (GLASSOCK, 2003). A condição é caracterizada por um espessamento difuso da membrana basal glomerular, que pode ser identificado através de exames histopatológicos com

microscopia eletrônica. Essa alteração estrutural é uma característica distintiva da NM, que pode ser classificada como primária ou secundária. A NM primária, também conhecida como idiopática, ocorre sem uma causa subjacente identificável, enquanto a NM secundária pode ser associada a várias condições, incluindo neoplasias, infecções e o uso de certos medicamentos (HOGAN et al., 1995; PEI et al., 1992).

A descoberta de autoanticorpos dirigidos contra o receptor da fosfolipase A₂ (PLA₂R) nas células podocitárias dos glomérulos renais trouxe um avanço significativo no entendimento da NM primária (KANIGICHERLA et al., 2013; MAHMUD et al., 2019). Estes autoanticorpos têm mostrado um papel crucial tanto na confirmação do diagnóstico quanto na avaliação do prognóstico da doença. Além disso, a presença de autoanticorpos PLA₂R tem implicações importantes para a prática clínica, influenciando a escolha do tratamento e o monitoramento da resposta terapêutica (HOXHA et al., 2014; POURCINE et al., 2017).

No entanto, a NM secundária pode ter uma diversidade de mecanismos patológicos dependendo da condição subjacente. O diagnóstico da NM é geralmente confirmado por biópsia renal, que revela espessamento da membrana basal glomerular e a presença de depósitos imunocomplexos subepiteliais (PONTICELLI et al., 1995). A utilização de imunofluorescência e microscopia eletrônica é essencial para identificar e caracterizar esses depósitos. Clinicamente, a NM frequentemente se apresenta com proteinúria nefrótica, edema e hipoalbuminemia, embora alguns pacientes possam manifestar apenas proteinúria assintomática (HLDUNIEWICH et al., 2009).

O tratamento da NM varia de acordo com a etiologia e a gravidade da doença. Para a NM primária, o manejo tipicamente inclui o uso de imunossuppressores, como corticosteroides e agentes citotóxicos, além de inibidores da renina-angiotensina (JHA et al., 2007). Por outro lado, em casos de NM secundária, o tratamento é direcionado para a doença subjacente. A resposta ao tratamento pode ser variada, com alguns pacientes apresentando remissão espontânea, especialmente no contexto da NM primária (POLANCO et al., 2010)

METODOLOGIA

Esta revisão foi conduzida através de uma busca bibliográfica em bases de dados eletrônicas como PubMed, Scopus e Google Scholar, utilizando os termos “nefropatia membranosa”, “PLA₂R”, “síndrome nefrótica” e “tratamento”. Os critérios de inclusão foram artigos originais e revisões

publicados nos últimos 30 anos, em inglês ou português, que abordassem aspectos diagnósticos e terapêuticos da NM.

A seleção dos estudos seguiu uma abordagem por relevância, priorizando aqueles que apresentavam dados clínicos robustos, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises. Foram excluídos artigos com amostras limitadas ou que não apresentassem informações relevantes ao tema proposto.

DISCUSSÃO

A nefropatia membranosa (NM) é uma glomerulopatia caracterizada pelo espessamento difuso da membrana basal glomerular, identificável por microscopia eletrônica. A condição foi descrita pela primeira vez no final do século XIX e representa uma das causas mais comuns de síndrome nefrótica em adultos (GLASSOCK, 2003). Historicamente, a NM tem sido dividida em duas categorias principais: primária e secundária, com a forma primária representando a maioria dos casos.

A descoberta dos autoanticorpos anti-PLA₂R (fosfolipase A₂ receptor) foi um marco significativo na compreensão da fisiopatologia da NM primária. Esses autoanticorpos estão presentes em aproximadamente 70-80% dos pacientes com NM primária e são responsáveis pela formação de imunocomplexos que se depositam na membrana basal glomerular, levando ao espessamento observado na doença (KANIGICHERLA et al., 2013; MAHMUD et al., 2019). A presença de autoanticorpos anti-PLA₂R não apenas fornece um meio para o diagnóstico preciso, mas também ajuda na avaliação do prognóstico da doença (TIMMERMANS et al., 2015). Além do PLA₂R, outros autoantígenos, como o THSD7A (THY-1), têm sido identificados em uma minoria de pacientes com NM primária, revelando a complexidade do perfil autoimune associado à condição (REICHERT et al., 1998).

Nos casos de NM secundária, a patogênese é mais variada e envolve uma ampla gama de mecanismos imunológicos e não imunológicos. A NM secundária pode ser associada a diversas condições, incluindo neoplasias, infecções crônicas e doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (GLASSOCK, 2003; SCHIEPPATI et al., 1993). O reconhecimento da etiologia subjacente é essencial para um manejo eficaz da doença, já que o tratamento da NM secundária deve focar no tratamento da condição primária que está contribuindo para a nefropatia (GLASSOCK, 2003).

A biópsia renal é fundamental para o diagnóstico de NM e continua sendo o padrão-ouro. A microscopia óptica pode revelar o espessamento das alças capilares glomerulares, enquanto a imunofluorescência detecta depósitos de imunoglobulinas e complementos na membrana basal glomerular (PONTICELLI et al., 1995). A microscopia eletrônica é crucial para confirmar a presença de depósitos subepiteliais, que são característicos da NM (HLDUNIEWICH et al., 2009). Estes

métodos diagnósticos proporcionam uma compreensão detalhada da morfologia glomerular e ajudam a diferenciar a NM de outras glomerulopatias.

No tratamento da NM primária, houve avanços significativos ao longo dos anos, especialmente com o desenvolvimento e a aplicação de regimes imunossupressores mais eficazes. Estudos demonstram que medicamentos como a ciclofosfamida, o rituximabe e inibidores de calcineurina, como a ciclosporina, têm mostrado bons resultados na indução de remissões parciais ou completas da doença (JHA et al., 2007; TIMMERMANS et al., 2015). Apesar desses avanços, a terapia imunossupressora pode estar associada a efeitos adversos significativos, incluindo um aumento no risco de infecções e neoplasias (CATTRAN & BRENCHLEY, 2017).

Para pacientes com NM secundária, a abordagem terapêutica deve ser adaptada à causa subjacente. Em casos associados a neoplasias, a resolução do tumor pode frequentemente levar à remissão da nefropatia, demonstrando a importância de abordar a causa primária da condição (RONCO & DEBIEC, 2005). Da mesma forma, o tratamento eficaz de infecções crônicas, como hepatite B e C, pode resultar em melhorias significativas na função renal (GLASSOCK, 2003).

Além do tratamento específico para NM, o manejo clínico envolve a monitoração rigorosa da pressão arterial e da proteinúria. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) é amplamente recomendado para reduzir a proteinúria e retardar a progressão da doença renal (HOGAN et al., 1995). Esses agentes ajudam a controlar a pressão arterial e protegem a função renal, sendo uma parte essencial da abordagem terapêutica global para pacientes com NM.

CONCLUSÃO

A nefropatia membranosa representa um dos principais desafios na nefrologia contemporânea devido à sua complexidade etiológica e à variabilidade na resposta ao tratamento. Esta condição pode se manifestar como uma doença primária ou secundária, cada uma exigindo uma abordagem terapêutica distinta e adaptada às suas características específicas.

No caso da nefropatia membranosa primária, a descoberta dos autoanticorpos anti-PLA₂R (fosfolipase A₂ receptor) representou um avanço revolucionário no diagnóstico e na avaliação do prognóstico da doença. A identificação desses autoanticorpos foi um marco importante, proporcionando um meio mais preciso para o diagnóstico e facilitando a compreensão dos mecanismos patológicos envolvidos na formação dos depósitos subepiteliais que caracterizam a doença. No entanto, apesar desses avanços, o tratamento da nefropatia membranosa primária ainda é complexo e requer uma abordagem altamente individualizada. Os tratamentos disponíveis incluem agentes imunossupressores e outras terapias direcionadas, mas a eficácia pode variar significativamente entre os pacientes. O desafio continua a ser encontrar o equilíbrio entre a eficácia

do tratamento e a minimização dos efeitos colaterais associados, que podem incluir um aumento no risco de infecções e neoplasias.

Por outro lado, a nefropatia membranosa secundária tem uma etiologia mais heterogênea, envolvendo uma ampla gama de condições subjacentes, como neoplasias, infecções crônicas e doenças autoimunes. O manejo adequado da condição subjacente é fundamental para controlar a nefropatia membranosa secundária. A abordagem terapêutica deve, portanto, ser adaptada para tratar a doença primária responsável pela nefropatia, seja ela um câncer, uma infecção crônica ou outra condição. Essa abordagem não só pode ajudar a controlar a progressão da nefropatia, mas também pode levar à remissão dos sintomas renais associados.

Apesar dos avanços terapêuticos e das novas estratégias de tratamento, a nefropatia membranosa continua a ser uma doença imprevisível. Alguns pacientes experimentam uma remissão espontânea, enquanto outros podem progredir para insuficiência renal crônica, exigindo diálise ou até mesmo um transplante renal. Essa variabilidade nos desfechos destaca a necessidade contínua de pesquisas adicionais para refinar as estratégias de tratamento e melhorar os resultados a longo prazo. Investigações futuras devem focar na identificação de novos biomarcadores, na compreensão mais profunda dos mecanismos patológicos e no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e menos tóxicos.

Em resumo, a nefropatia membranosa permanece um desafio significativo na nefrologia, exigindo um manejo cuidadoso e individualizado para cada paciente. O progresso na compreensão da doença e na melhoria das opções de tratamento é essencial para proporcionar melhores prognósticos e uma maior qualidade de vida para aqueles afetados por essa condição complexa e muitas vezes imprevisível.

REFERÊNCIAS

CATTRAN, D. C.; PEI, Y.; GREENWOOD, C. M., et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney International*, v. 51, p. 901-910, 1997.

GLASSOCK, R. J. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology*, v. 23, p. 324-331, 2003.

HOGAN, S. L.; MULLER, K. E.; JENNETTE, J. C.; FALK, R. J. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 25, p. 862-872, 1995.

HLDUNIEWICH, M. A.; TROYANOV, S.; CALAFATI, J., et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 4, p. 1417-1423, 2009.

HOXHA, E.; HARENDZA, S.; PINNSCHMIDT, H., et al. M-type phospholipase A2 receptor autoantibodies and renal function in patients with primary membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 9, p. 1883-1891, 2014.

JHA, V.; GANGULI, A.; SAHA, T. K., et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 18, p. 1899-1904, 2007.

KANIGICHERLA, D.; GUMMADOVA, J.; MCKENZIE, E. A., et al. Anti-PLA₂R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International*, v. 83, p. 940-948, 2013.

MAHMUD, M.; PINNSCHMIDT, H. O.; REINHARD, L., et al. Role of phospholipase A2 receptor 1 antibody level at diagnosis for long-term renal outcome in membranous nephropathy. *PLoS One*, v. 14, p. e0221293, 2019.

PEI, Y.; CATTRAN, D.; GREENWOOD, C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney International*, v. 42, p. 960-967, 1992.

PONTICELLI, C.; ZUCHELLI, P.; PASSERINI, P., et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney International*, v. 48, p. 1600-1606, 1995.

POLANCO, N.; GUTIÉRREZ, E.; COVARSI, A., et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 21, p. 697-704, 2010.

POURCINE, F.; DAHAN, K.; MIHOUT, F., et al. Prognostic value of PLA₂R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA₂R antibodies combined with detection of PLA₂R antigen in membranous nephropathy: A single-centre study over 14 years. *PLoS One*, v. 12, p. e0173201, 2017.

REICHERT, L. J.; KOENE, R. A.; WETZELS, J. F. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 31, p. 1-8, 1998.

RODAS, L. M.; MATAS-GARCÍA, A.; BARROS, X., et al. Antiphospholipase 2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, v. 12, p. 36-43, 2019.

SCHIEPPATI, A.; MOSCONI, L.; PERNA, A., et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, v. 329, p. 85-89, 1993.

SETHI, S. New 'Antigens' in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 32, p. 268-272, 2021.

SHIIKI, H.; SAITO, T.; NISHITANI, Y., et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney International*, v. 65, p. 1400-1407, 2004.

TIMMERMANS, S. A.; ABDUL HAMID, M. A.; COHEN TERVAERT, J. W., et al. Anti-PLA₂R Antibodies as a Prognostic Factor in PLA₂R-Related Membranous Nephropathy. *American Journal of Nephrology*, v. 42, p. 70-76, 2015.

TROYANOV, S.; ROASIO, L.; PANDES, M., et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney International*, v. 69, p. 1641-1647, 2006.