**GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

*Thaysa Lima Magalhães¹; Beatriz Lima Coelho¹; Julio Cesar Paixão Ribeiro Filho¹; Paulo Egildo Gomes de Carvalho¹; Nayze Lucena Sangreman Aldeman².*

*1 Acadêmicos de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP/IESVAP).*

*² Médica Patologista e Mestre em Patologia -UFMG. Docência UFPI e IESVAP.*

*Email: nayzealdeman@gmail.com*

**Introdução**: Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a glomerulopatia constitui a terceira causa de doença renal crônica dentre aqueles que ingressam na terapia dialítica no Brasil, não obstante o jornal brasileiro de nefrologia publicou em 2014 uma análise epidemiológica, retrospectiva, de 9.617 biópsias renais realizadas no Brasil, que apontou a glomerulopatia membranosa (GNM) como a segunda lesão glomerular primária mais prevalente, atingindo 20,7% da totalidade. As GNM, que em geral são conhecidas como “glomerulonefrites”, são doenças que acometem os glomérulos e suas estruturas basais importantes como os podócitos, [células epiteliais](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&previous_page=homepage&task=exact_term&interface_language=p&search_language=p&search_exp=Células%20Epiteliais) altamente diferenciadas na camada visceral da [cápsula glomerular](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&previous_page=homepage&task=exact_term&interface_language=p&search_language=p&search_exp=Cápsula%20Glomerular) nos rins, responsáveis pela ultrafiltração do plasma. A glomerulopatia membranosa pode aparecer de forma primária por deposição subendotelial de anticorpos autoimunes ou secundária a diversas condições sistêmicas específicas, como o lúpus (LES), a hepatite viral e as neoplasias, ou mesmo após o uso de determinados medicamentos. A síndrome nefrótica é a apresentação clínica inicial em 60 a 70% dos casos, com proteinúria variando de 5 a 10g nas 24h. A hematúria microscópica esta presente em 30% dos casos em adultos e 100% nos casos em crianças, a evolução é insidiosa e ocorre mais frequentemente em homens (60 a 70% dos casos). Por muito tempo as GNM primárias foram tratadas erroneamente como idiopáticas porem atualmente estudos realizados em 2009 mostraram que a ligação das respostas autoimunes mediadas por IgG4 e ativação sistema complemento por C3 estariam ligadas as incitações exacerbadas inflamatórias e lesões de podócitos, célula esta formada por uma membrana glicoproteica composta em grande quantidade de receptores de fosfolipase A2 do tipo M (PLAR2). A GNM é uma lesão basicamente da membrana glomerular (MBG), podendo evoluir para diferentes graus I, II, III e IV. Avanços dos conhecimentos moleculares na ultima década tem permitido a identificação dessas proteínas podocitárias que atuariam como alvos antigênicos nas GNMs mostrando um novo conceito autoimune da forma anteriormente denominada como “idiopática” e diferenciando a forma primária da secundaria.

**Objetivo:** Discorrer sobre a glomerulopatia membranosa e sua diferenciação primária da secundária, caracterizando assim seus achados fisiopatológicos e a utilização do anti-PLA2R sérico para diagnostico.

**Métodos**: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada na base de dados Scielo, LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por meio da combinação dos descritores, “Glomerulonefrite Membranosa”, “Nefrite de Heymann”, “Receptores de Fosfolipase A2”. Neste estudo, foram incluídos os artigos disponibilizados na íntegra, publicados em português e em inglês, com a temática relacionada a Glomerulopatia Menbranosa. Foram encontrados 32 artigos dentre os quais foram selecionados 15 artigos para estudo de revisão, tendo como critério de inclusão o ano de 2014 a 2019.

**Resultados e discussão**: Os estudos dos mecanismos patogênicos da GNM tiveram inicio com bases experimentais animais descritos por Heymann há mais de cinco décadas. A Nefrite de Heymann foi um estudo realizado pós injeção de extratos de rim em ratos que promoveu lesão glomerular podocitária e proteinúria semelhante à GNM em humanos, a partir dai introduziu o conceito de um complexo patogênico autoimune autólogo para a GNM. A destruição podocitária acarreta proteinúria, déficit da barreira glomerular e inicia a progressão para doença renal crônica (DRC), isso porque os podócitos são células altamente especializadas e têm um papel crucial na barreira de filtração glomerular sendo assim, alterações em moléculas de sua superfície podem demandar uma resposta imunológica com ligação de anticorpos, ativação de via complemento e dano celular. Um segundo antígeno foi descrito em 2009 por Beck et al., o receptor de fosfolipase A2 do tipo M (PLA2R), uma proteína com 185 kDa, expressa no podócito humano. A ativação deste receptor induziria uma via patogênica com ativação de complemento e dano celular. Utilizando técnicas imunoenzimáticas (Western blotting), proteínas glomerulares humanas foram adicionadas a amostras de soro de indivíduos com GNM, idiopática e secundária, e outras glomerulopatias (IgA, nefropatia diabética). Desta forma, foi possível identificar a reatividade específica contra uma proteína de 185 kDa em 70% das amostras com a forma primaria. Posteriormente, estes alvos antigênicos tiveram seu epítopo identificado com a mesma sensibilidade para anticorpos direcionados contra o PLA2R (anti-PLA2R), com predomínio da subclasse 4 (IgG4) e participação da subclasse IgG3. Com as técnicas de imunohistoquímica, foi possivel localizar a expressão deste antígeno no podócito. O PLA2R é um receptor de fosfolipase A2 (PLA2) expresso naturalmente na membrana celular do podócito participando da regulação de respostas biológicas da PLA2 que envolvem proliferação celular, adesão, produção de mediadores lipídicos, e liberação de ácido aracdônico que é responsável pela iniciação da cascata inflamatória. A explicação da proteinúria não seletiva típica da GNM tem sido abordada em estudos recentes, onde a lesão podocitária ocorreria pela ativação local do sistema complemento, formando o complexo C5b-9. Este, por sua vez, estimula as células epiteliais e mesangiais a produzir proteases e oxidantes, responsáveis em última análise pela degradação da matriz da Membrana Basal Glomerular (MBG), levando à perda de tamanho da barreira. Nas formas secundárias, os imunodepósitos costumam ser provenientes do plasma como em casos de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), já na forma primária, são formados no próprio glomérulo, pelo surgimento de um autoanticorpo contra um antígeno localizado entre a MBG e o epitélio visceral. Estas observações mostraram que a determinação de ambos os cenários, soro e tecido glomerular, poderiam estratificar diferentes estágios da patologia, onde no estagio I teríamos a fase inicial, com glomérulos normais pela microscopia óptica, porem na Imunofluorescência mostra depósitos difusos granulares de IgG e C3 em alças capilares e na microscopia eletrônica detecta- se depósitos eletrodensos entre MBG e os podócitos (espaço subepitelial). Essas lesões reagem aos imunocomplexos formando projeções de colágeno que tentam englobar o deposito. Essas projeções levam ao estagio II, que e formação das espiculas em “aspecto de pente”. No estagio III pode se ver os depósitos totalmente incorporados a MBG, a evolução para integração a membrana basal e reabsorção com aparecimento de halos claros e aumento considerável do espessamento da membrana confere o estagio IV. Nesse processo a formação do anticorpo anti-PLA2R é formado em 70% dos casos de GNM primaria, deste modo, extraímos uma importante informação de que a ausência do anti-PLA2R circulante no momento da biópsia não excluiria o diagnóstico de GNM relacionada ao anti-PLA2R.

**Considerações Finais:** A diferenciação primária e secundária da Glomerulopatia Membranosa e o reconhecimento histopatológico com presença de espessamento difuso e heterogêneo da MBG juntamente com depósitos granulares de IgG e C3 e a presença desses anticorpos na biopsia renal, bem como a realização de estudos das doenças pode levar ao correto diagnostico e tratamento. Diante das evidencias tem se que os níveis séricos de anti- PLA2R são um marcador potencialmente útil para previsão de diagnostico e monitoramento de resposta ao tratamento da GNM, sua positividade é capaz de sugerir o diagnostico e a analise evolutiva, ressaltando que a quantidade desse anticorpo no soro pode auxiliar no entendimento da atividade imunológica da doença. Em casos que os níveis de anti-PLA2R estão decrescendo, é possível que a doença esteja entrando em remissão. Por sua vez, pacientes que apresentem títulos altos ou crescentes no soro são fortes candidatos à terapêutica imunossupressora. Todavia estudos adicionais, prospectivos, com diferentes subclasses de imunglobulinas, que descrevam a participação do complemento, são necessários para aprofundarmos neste mecanismo de doença autoimune.

**Palavras-chave**: Glomerulonefrite Membranosa, Nefrite de Haymann, Receptores de Fosfolipase A2.

**Referências:**

1. GLASSOCK, RJ. **The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. Am J Kidney Dis** 2014;56:157-67.
2. SANTOS, FRL. **Glomerulopatia membranosa: novos conhecimentos na fisiopatologia e possibilidades terapêuticas. Braz. J. Nephrol**. (J. Bras. Nefrol.) 2014 36(1):59.
3. DIZ, MARY CARLA ESTEVEZ; SHERER, P.; KIRSZTAJN, GIANNA MASTROIANNI. **Perfil clínico-epidemiológico de glomerulopatia membranosa primária em brasileiros (71 casos).** J Bras Nefrol, v. 29, n. 2, p. 71-9, 2014.
4. SANTOS, FRANCISCO ROBERTO LELLO. **Membranous glomerulonephritis: New insights in pathophysiology and therapeutic approach. Brazilian Journal of Nephrology,** v. 36, n. 1, p. 59-62, 2014.
5. HOFSTRA JM, BECK LH JR, BECK DM, WETZELS JF, SALANT DJ. **Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy.** Clin J Am Soc Nephrol 2015;6:1286-91. DOI: http://dx.doi.org/19.2215/ CJN.07210810.
6. SOUZA, MAYSA LUCENA DE. **Expressão intra-renal dos RNA mensageiros de proteínas associadas ao podócito e de fatores pro fibróticos em glomerulopatias primárias e secundárias**. 2015.
7. OLIVEIRA, LETHÍCIA BORGES ET AL. **Prevalência clínica e epidemiológica de glomerulopatias em idosos na cidade de Uberaba-MG**. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, n. 2, p. 166-170, 2015.
8. COSTA, DENISE MARIA DO NASCIMENTO. **Polimorfismos do gene MBL2 e percentual de IgG4 sérica em glomerulopatia membranosa**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
9. DA ROCHA REIS, AMANDA ET AL. **Extração de terminologia de diagnósticos em laudos de biópsia renal. Journal of Health Informatics**, v. 8, n. 1, 2016.
10. HIHARA K, IYODA M, TACHIBANA S, ISERI K,SAITO T, YAMAMOTO Y, ET AL. (2016) **Anti-Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Antibody andGlomerular PLA2R Expression in Japanese Patientswith Membranous Nephropathy. PLoS ONE** 11(6):e0158154. doi:10.1371/journal.pone.015815
11. KUBOTA ET Al.: **Phospholipase A2 Receptor-Positive Idiopathic Membranous Glomerulonephritis with Onset at 95 Years: Case Report**. 2016. DOI: 10.1159/000446019
12. CUSTÓDIO, FABIANO BICHUETTE ET AL. **Complement System and C4d expression in cases of Membranous nephropathy. Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, n. 4, p. 370-375, 2017.
13. DO NASCIMENTO COSTA, DENISE MARIA ET AL. **O papel da IgG4 na fisiopatogenia da nefropatia membranosa idiopática: estado da arte.** 2017.
14. DE OLIVEIRA REIS, ANA SOFIA. **Glomerulopatia membranosa e a mudança de paradigma possibilitada pela descoberta do anticorpo antifosfolipase A2**. 2018.
15. ZAMITH, LUIZA MAGALHÃES ET AL. **nefrite lúpica: clínica, diagnóstico e tratamento. Cadernos da Medicina-UNIFESO,** v. 1, n. 1, 2018.