

O Papel do Anticorpo PLA2R no diagnóstico da Nefropatia Membranosa: Uma Revisão Sistemática de Literatura

The Role of the PLA2R Antibody in the Diagnosis of Membranous Nephropathy: a Review of the Literature

Murilo Conde Ferreira¹, Alexandre Mitsuo Mituiassu²

Como citar esse artigo. Ferreira MC, Mituiassu AM. O Papel do Anticorpo PLA2R no diagnóstico da Nefropatia Membranosa: Uma Revisão Sistemática de Literatura. Rev de Saúde 2024;15(2):20-25.



Resumo

A nefropatia membranosa é uma das causas importantes de síndrome nefrótica em adultos, sua gênese está relacionada a anticorpos contra receptores PLA2R encontrados na membrana basal glomerular. Os anticorpos Anti-PLA2R são identificados em aproximadamente 70 a 80% dos pacientes com nefropatia membranosa primária. O objetivo deste estudo é avaliar a aplicação do teste sorológico, utilizando o anticorpo PLA2R para o diagnóstico de nefropatia membranosa em pacientes em investigação e que necessitariam de biópsia. Foi realizada revisão integrativa de literatura de artigos científicos publicados nos anos de 2017 a 2023, disponíveis nas bases de dados da PubMed, BVS e DOAJ. A pesquisa resultou em 434 artigos e que após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram identificados 15 estudos relevantes para esta revisão. Foi identificado predomínio do sexo masculino, acometendo de crianças a adultos. A positividade do anticorpo PLA2R variou de 17,06% a 94,06%, enquanto a negatividade resultou em um intervalo entre 5,94% a 82,94%, além de alterações na creatinina e na taxa de filtração glomerular desses pacientes. Constatou-se desafios para adoção da dosagem de PLA2R como método diagnóstico definitivo perpassando por dificuldades, como consenso em valores de referência, tempo de soroconversão e o crescente número de novos anticorpos relacionados a nefropatia membranosa. Assim, a biópsia ainda se mantém como padrão ouro no diagnóstico da nefropatia membranosa, de modo que, a dosagem de PLA2R é adequada, por ora, somente a pacientes com contraindicação a biópsia.

Palavras-chave: Nefropatia Membranosa; Anticorpo; PLA2R; Diagnóstico.

Abstract

Membranous nephropathy is one of the important causes of nephrotic syndrome in adults, its genesis is related to antibodies against PLA2R receptors found in the glomerular basement membrane. Anti-PLA2R antibodies are identified in approximately 70 to 80% of patients with primary membranous nephropathy. The objective of this study is to evaluate the application of the serological test, using the PLA2R antibody for the diagnosis of membranous nephropathy in patients under investigation who would require a biopsy. An integrative literature review of scientific articles published between 2017 and 2023, available in the PubMed, VHL and DOAJ databases, was carried out. The search resulted in 434 articles and after applying the inclusion and exclusion criteria, 15 relevant studies for this review were identified. A male predominance was identified, affecting children and adults. PLA2R antibody positivity ranged from 17.06% to 94.06%, while negativity resulted in a range between 5.94% and 82.94%, in addition to changes in creatinine and glomerular filtration rate in these patients. There were challenges in adopting PLA2R measurement as a definitive diagnostic method, which faced difficulties such as consensus on reference values, seroconversion time and the growing number of new antibodies related to membranous nephropathy. Thus, biopsy still remains the gold standard in the diagnosis of membranous nephropathy, so that PLA2R dosage is suitable, for now, only for patients with a contraindication to biopsy.

Keywords: Membranous Nephropathy; Antibody; PLA2R; Diagnosis.

Introdução

A nefropatia membranosa (NM) é uma das causas mais comuns de síndrome nefrótica em adultos não diabéticos, podendo estar presente em até um terço das biópsias renais. O termo membranoso faz referência ao padrão histológico encontrado tais como membrana basal glomerular espessada com pouca ou nenhuma infiltração e

proliferação celular. Geralmente, é classificada como primária, antes chamada de idiopática, no entanto, existem associações com outras condições patológicas.¹

Dessa forma, a NM pode ser encontrada em todos os grupos étnico-raciais e em ambos os sexos, todavia, a NM primária é mais prevalente em homens acima de 40 anos, enquanto em mulheres jovens, é válido atentar quanto a possibilidade

Afiliação dos autores:

¹Discente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: mcondeferreira@gmail.com. ORCID*: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0131>.

²Docente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: xandimit@yahoo.com.br. ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-7878-5202>

Email de correspondência: mcondeferreira@gmail.com

Recebido em: 03/12/2023. Aceito em: 17/05/2024.

de lúpus eritematoso sistêmico. Ademais, é uma nefropatia menos comum em crianças e que quando presente costuma estar associada a hepatite B, autoimunidade ou doenças da tireoide.²

Quanto à sua gênese, modelos experimentais sugerem que o depósito imune na membrana basal glomerular (MBG) decorre da passagem de imunoglobulina G (IgG) contra antígenos endógenos expressos próximos ou no processo podocitário da MBG e mesmo contra cátions e antígenos de baixo peso molecular que conseguiram ultrapassar a barreira aniônica da membrana basal glomerular.^{3,4}

Esses anticorpos circulantes ao se ligarem a receptores PLA2R no pé podocitário formam depósitos imunes que ativam o complemento, levando à produção de proteínas C3, formando o complexo de ataque a membrana e gerando o protótipo de uma síndrome nefrótica. Essa injúria podocitária leva a duas principais alterações: a primeira se trata de uma proteinúria provocada pela ativação de vias de sinalização no podócito gerando redistribuição de actina e destruição do diafragma podocitário,⁵⁻⁷ e a segunda, a expansão da MBG pela produção exagerada de colágeno tipo IV e laminina pelos podócitos.⁸

Os anticorpos Anti-PLA2R são identificados em aproximadamente 70 a 80% dos pacientes com nefropatia membranosa (NM) primária,^{9,10} ademais, estudos demonstraram que a soropositividade do anti-PLA2R se correlaciona com a atividade de doença e a situação clínica dos pacientes,¹¹ com a predição de resposta à terapia imunossupressora^{12,13}. Foi observado também que níveis mais baixos de anti-PLA2R foram associados a uma maior taxa de remissão espontânea¹⁴ e que títulos aumentados de anticorpo em até dois anos após o diagnóstico, tiveram um valor preditivo positivo para declínio de função renal nos cinco anos após o diagnóstico.¹³

Tradicionalmente, a biópsia renal se faz necessária para concluir um diagnóstico de nefropatia membranosa, no entanto, devido a relação entre o anticorpo PLA2R e a atividade da doença, iniciar a abordagem diagnóstica através de testes sorológicos principalmente em pacientes com alguma contraindicação a biópsia é uma possibilidade, mas esta relação ainda não está totalmente elucidada.^{15,16} Desta forma, esta revisão de literatura teve como objetivo principal avaliar a aplicação do teste sorológico, utilizando o anticorpo PLA2R para o diagnóstico de nefropatia

membranosa em pacientes em investigação e que necessitariam de biópsia.

Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão integrativa com abordagem qualitativa a fim de analisar o diagnóstico da nefropatia membranosa. Os estudos foram pesquisados nos portais *National Library of Medicine* (PubMed), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ).

Para realizar a pesquisa dos artigos foram utilizados os descritores “*Membranous nephropathy*”, “*antibody PLA2R*” e “*diagnostic*” combinados com o operador booleano AND. Foram utilizados descritores em inglês na plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Posteriormente a pesquisa dos descritores, foram estabelecidos os critérios de inclusão: Relato de Caso, Ensaio Clínico, Ensaio Clínico Randomizado e Ensaio Clínico controlado. Os estudos foram selecionados através de um recorte temporal de seis anos (2017-2023). Foram excluídos artigos de revisão, artigos com fuga do tema proposto e artigos duplicados.

Resultados

Foram identificados 434 artigos, sendo 396 do portal PubMed, 20 da BVS e 18 artigos na DOAJ. Ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, oito artigos foram selecionados no portal PubMed, um na BVS e seis no DOAJ, resultando em 15 artigos conforme demonstrado na Figura 1.

Os 15 artigos selecionados foram avaliados e a partir de tal processo desenvolveu-se um quadro comparativo constituído por Autor/Ano de publicação, Sexo, Idade, Anticorpos positivos (PLA2R +), Anticorpos negativos (PLA2R -), Creatinina (Cr) e Função renal (eGFR). Tais informações são demonstradas no Quadro 1.

Os estudos analisados demonstraram predomínio do sexo masculino, com idades variando de três a 76 anos, a positividade do anticorpo PLA2R variou de 17,06% a 94,06%, o resultado negativo do anticorpo PLA2R compreendeu um intervalo entre 5,94% a 82,94%. A creatinina desses pacientes apresentou uma variação de 0,7 a 3,9 mg/dL e uma taxa de filtração glomerular entre < 60 a 125 ml/min/1,73cm².

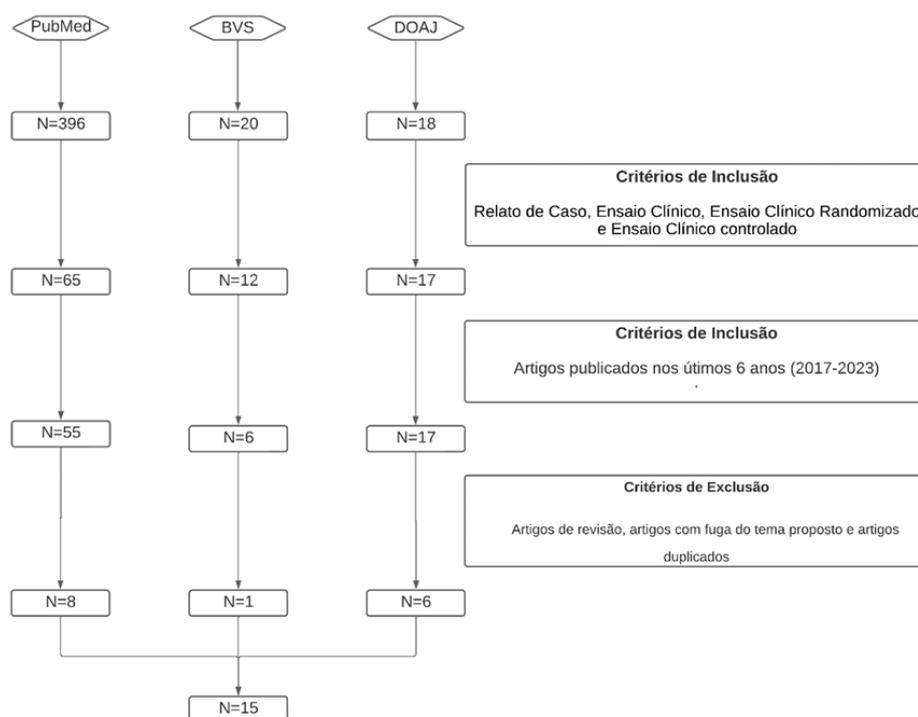


Figura 1. Fluxograma de seleção, inclusão e exclusão dos artigos selecionados nas três plataformas supracitadas

Fonte. Autores (2024).

Quadro 1. Descrição dos artigos de acordo com autor/ano de publicação, número de indivíduos, faixa etária, sexo, anticorpos positivos (PLA2R +), anticorpos negativos (PLA2R -), creatinina (Cr) e função renal (eGFR).

Autor/ Ano	N	Sexo	Idade	PLA2R +	PLA2R -	Cr (mg/dl)	eGFR (ml/ min/1,73cm2)
Sun Y et al 2022	71 pacientes	117 M 38 F	42,3 – 65,9 anos	155 (90,64%)	16 (9,36%)	0,82	76,8 – 102,4
Li C et al 2022	374 pacientes	21 M 15 F	36 – 55 anos	256 (68,44%)	118 (31,56%)	0,71	109
Fu K et al 2022	120 pacientes	-	14 – 76 anos	87 (72,5%)	33 (27,5%)	-	-
Zhang Q et al 2020	93 pacientes	-	-	69 (74,19%)	24 (25,81%)	0,88	90,03
Mahmud M et al 2019	236 pacientes	168 M 68 F	47 – 28 anos	222 (94,06%)	14 (5,94%)	0,96	83,3
Chi J et al 2019	72 pacientes	48 M 24 F	46,61 - 72,57 anos	50 (69,44%)	22 (30,56%)	1,83 - 3,15	46,9 – 106,5
Bobart S et al 2019	838 pacientes	631 M 207 F	44 – 60 anos	143 (17,06%)	695 (82,94%)	1,2	66
Wu X et al 2018	164 pacientes	88 M 76 F	≥ 18 anos	70 (42,68%)	94 (57,32%)	0,74	-
Tampoia M et al 2018	67 pacientes	48 M 19 F	40 – 74 anos	59 (88,05%)	8 (11,95%)	1,0	76

Quadro 1 (cont.). Descrição dos artigos de acordo com autor/ano de publicação, número de indivíduos, faixa etária, sexo, anticorpos positivos (PLA2R +), anticorpos negativos (PLA2R -), creatinina (Cr) e função renal (eGFR).

Autor/ Ano	N	Sexo	Idade	PLA2R +	PLA2R -	Cr (mg/dl)	eGFR (ml/ min/1,73cm ²)
Liu Y et al 2018	119 pacientes	73 M 46 F	3 – 45 anos	57 (61,53%)	62 (38,47%)	0,73	83,29 – 133,43
Liu L et al 2018	39 pacientes	27 M 12 F	12 – 65 anos	24 (61,53%)	15 (38,47%)	0,83	< 60
Sadadi F et al 2017	34 pacientes	14 M 20 F	15 – 76 anos	16 (47,05%)	18 (52,95%)	0,7 - 2,9	39 - 117
Pourcine F et al 2017	108 pacientes	67 M 41F	40 – 68 anos	69 (63,88%)	39 (36,12%)	-	78,8
Li C et al 2017	33 pacientes	-	13 – 24 anos	18 (54,54%)	15 (45,45%)	0,70	100
Gudipati A et al 2017	82 pacientes	48 M 34 F	12 – 75 anos	47 (57,31%)	35 (42,69%)	1,195 -1,435	-

Fonte. Autores (2024)

Discussão

O uso do anticorpo PLA2R tem se mostrado uma arma poderosa no diagnóstico, prognóstico e manejo de doentes acometidos por síndrome nefrótica de causa membranosa, já que pacientes que não podem ser submetidos a biópsia são candidatos ao procedimento de dosagem desse anticorpo para terem seu diagnóstico concluído, embora ainda existam entraves para a adoção definitiva da dosagem de PLA2R.^{17,18}

Um dos desafios em relação a este método diagnóstico está no fato de que esse método de dosagem ainda não consolidou valores de referência para positividade e negatividade de doença que sejam unificados e passíveis de aplicação nas mais diversas populações globais, podendo contribuir para um resultado falso-positivo ou falso-negativo.¹⁹⁻²¹

Outra situação identificada é a de pacientes que inicialmente não apresentam positividade do anticorpo em vigência de síndrome nefrótica, mas que a positividade é confirmada em um segundo momento, isto é, meses após a progressão da doença, podendo, então, um paciente estável que não deseja ser submetido a biópsia realizar dosagens seriadas em busca desse anticorpo, a fim de realizar o diagnóstico, enquanto para pacientes

graves, a indicação de biópsia se sobrepõe a futuras dosagens de anticorpo.^{22,23}

Também é necessário considerar que apesar de 60% das nefropatias membranosas, sejam elas primárias ou secundárias, terem íntima relação com o anticorpo PLA2R,^{24,25} novos estudos vêm demonstrando um número crescente de outros anticorpos presentes em doença membranosa, como EXT1, EXT2, NELL1, Sema3B e PCDH7, e cada um desses anticorpos estão possivelmente relacionados a diferentes manifestações clínicas da doença.²⁶

Um dado relevante a ser considerado trata da positividade de anticorpo em pacientes que ainda não tinham sofrido alteração em suas taxas de creatinina e de filtração glomerular, demonstrando que a detecção precoce do problema clínico, contribui para um melhor prognóstico nesses pacientes e a depender dos níveis detectados, elucidam até uma possível terapêutica a estes doentes.²⁷⁻²⁹

Considerações Finais

A dosagem de anticorpos tem se tornado cada vez mais uma realidade no manejo da nefropatia membranosa, sendo um exame rápido, sem grandes complicações, principalmente ao se

comparar com uma biópsia renal, no entanto, devido à falta de consenso em relação a padronização deste exame, da possível soroconversão tardia e das descobertas crescentes no número de anticorpos envolvidos na patologia, a biópsia segue sendo o padrão ouro para este diagnóstico e, apesar de ser um método diagnóstico possível, principalmente em pacientes que não podem ser submetidos a biópsia, seu uso deve ser realizado com cautela devido a possíveis resultados falsos.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

- Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021 Mar;77(3):440-53.
- Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int.* 1990 Feb;37(2):663-76.
- Quigg RJ. Why study membranous nephropathy in rats? *Kidney Int.* 2003 Dec;64(6):2318-9.
- Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Jul;6(1):35-47.
- Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Oct;289(4):F660-71.
- Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005 May;16(5):1195-204.
- Cunningham PN, Quigg RJ. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005 May;16(5):1214-22.
- Floege J, Johnson RJ, Gordon K, Yoshimura A, Campbell C, Iruela-Arispe L, et al. Altered glomerular extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1992 Sep;42(3):573-85.
- Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011 Feb 17;364(7):689-90.
- 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 Jun;22(6):1137-43.
- 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.* 2011 Jun;6(6):1286-91.
- Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1735-43.
- Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):940-8.
- Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct;26(10):2545-58.
- De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb;28(2):421-30.
- Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney International.* 2019 Feb;95(2):429-38.
- Sun Y, Lan P, Feng J, Wang Z, Liu C, Xie L, et al. Analysis of glomerular PLA2R efficacy in evaluating the prognosis of idiopathic membranous nephropathy in the background of different serum anti-PLA2R levels. *Renal Failure.* 2022 Dec;44(1):731-40.
- Li C, Li P, Guo W, Chen L, Li J, Wang R, et al. The optimal anti-phospholipase A2 receptor cutoff for the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a single-center retrospective study. *Korean J Intern Med.* 2022 Jan;37(1):154-66.
- Fu K, Zhang P, Han Y, Wang R, Cai J. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Expression at Different Stages of Idiopathic Membranous Nephropathy. *International Journal of Nephrology.* 2022 Jul 30;2022:5962195.
- Zhang Q, Wu M, Hu Z, Liu X, Huang B, Zhang Y, et al. Serum Antibody and Glomerular Antigen of Antiphospholipase A2 Receptor in Chinese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *BioMed Research International.* 2020 May 8;2020:1693710.
- Mahmud M, Pinnschmidt HO, Reinhard L, Harendza S, Wiech T, Stahl RAK, et al. Role of phospholipase A2 receptor 1 antibody level at diagnosis for long-term renal outcome in membranous nephropathy. *PLoS ONE.* 2019 Sep 9;14(9):e0221293
- van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Serum anti-PLA2R antibodies can be initially absent in idiopathic membranous nephropathy: seroconversion after prolonged follow-up. *Kidney Int.* 2015 Jun;87(6):1263-4.
- Ramachandran R, Kumar V, Nada R, Jha V. Serial monitoring of anti-PLA2R in initial PLA2R-negative patients with primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1198-9.
- Sanjeev S. New antigens in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2021 Feb; 32(2):268-78.
- Chi JN, Lai TS, Wu CF, Fu TY, Chou YH, Chiu YL, et al. The relationship of anti-phospholipase A2 receptor antibody and C5a complement with disease activity and short-term outcome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2019 May;118(5):898-906.
- Wu X, Liu L, Guo Y, Yang L. Clinical value of a serum anti-PLA2R antibody in the diagnosis and monitoring of primary membranous nephropathy in adults. *IJNRD.* 2018 Sep 20;11:241-7.
- Tampoia M, Migliucci F, Villani C, Abbracciavento L, Rossini M, Fumarulo R, et al. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy. *J Nephrol.* 2018 Dec;31(6):899-905.
- Liu Y, Li X, Ma C, Wang P, Liu J, Su H, et al. Serum anti-PLA2R antibody as a diagnostic biomarker of idiopathic membranous nephropathy: The optimal cut-off value for Chinese patients. *Clin Chim Acta.* 2018 Jan;476:9-14.
- Liu L, Chang B, Wu X, Guo Y, Pan Y, Yang L. Expression of phospholipase A2 receptor and IgG4 in patients with membranous nephropathy. *VHRM.* 2018 May 29; 14:103-8.
- Sadadi F, Taherkhani E, Ossareh S, Shoshtarizadeh T, Khoddami Vishteh H. An Evaluation of the Level of Anti-phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Antibody in Different Pathological Types of Glomerulonephritis. *JBUMS.* 2017 May;19(2):7-13.
- Pourcine F, Dahan K, Mihout F, Cahanado M, Brocheriou I, Debiec H, 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.* 2017 Mar 3;12(3):e173201.
- Li C, Li H, Wen Y-B, et al. Clinicopathological Features of Idiopathic

Membranous Nephropathy in 33 Adolescents. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2017 Aug 20;39(4):544–51.

33. Gudipati A, Uppin M, Kalidindi R, Swarnalatha G, Das U, Taduri G, et al. Immunohistochemical analysis of anti-phospholipase A2 receptor antibody on renal biopsies: A single tertiary care center study. *Indian J Nephrol.* 2017 Sep-Oct;27(5):353-8.