

**RENATA PAULA MARTINS BRANDÃO**

**Nefropatia membranosa diagnóstico e evolução:  
comparação entre idosos e jovens**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de Mestre  
em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane  
Bitencourt Dias

**São Paulo**

**2022**

**RENATA PAULA MARTINS BRANDÃO**

**Nefropatia membranosa diagnóstico e evolução:  
comparação entre idosos e jovens**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de Mestre  
em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane  
Bitencourt Dias

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

**Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade  
de São Paulo**

**©reprodução autorizada pelo autor**

Brandão, Renata Paula Martins  
Nefropatia membranosa diagnóstico e evolução:  
Comparação entre idosos e jovens / Renata Paula Martins Brandão.-  
—São Paulo, 2022  
Dissertação (mestrado)—Faculdade de Medicina da Universidade de  
São Paulo  
Programa de Nefrologia.  
Coordenadora: Cristiane Bitencourt Dias.

Descritores: 1. Estudos retrospectivos 2. Glomerulonefrite  
membranosa 3. Adultos 4. Idoso 5. Imunossupressão

USP/FM/DBD-017/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

Primeiramente agradeço a Deus por me dar forças para vencer todos os obstáculos que vivi até hoje e tenho a certeza que continuará sempre ao meu lado.

Quero agradecer aos meus pais, Ilda e Antônio, pelo amor e carinho que sempre tiveram comigo me apoiando nos momentos de alegria e tristeza e me ajudando a ser uma médica cada dia melhor. In memoriam ao meu querido pai que foi sem dúvida o melhor pai que eu poderia ter tido, uma pessoa fantástica!

Ao meu querido irmão, Rodrigo, por ser meu melhor amigo e companheiro desta vida. Te admiro pelo excelente médico que você se tornou.

Ao meu esposo, Ricardo, pelo seu carinho e companheirismo de todos os dias e principalmente por estar ao meu lado neste projeto de aprimoramento da minha profissão.

Aos meus avós, Zulmira e Albino, in memoriam quero vos agradecer por serem pessoas tão iluminadas que só deixaram lembranças boas e marcantes da minha infância.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Universidade de São Paulo e ao Hospital das Clínicas (HC-USP), responsáveis por grande parte do meu aprendizado, e ao curso de Pós Graduação do Programa de Ciências Médicas da Área de concentração em Educação e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela oportunidade apresentada e por ser parte importante na conclusão deste trabalho.

A minha orientadora e amiga, Prof<sup>a</sup>. Dra. Cristiane Bitencourt Dias, mentora deste projeto, por ter me aceito como sua orientanda e por ter sido uma verdadeira professora. Sempre com muita paciência e dedicação, mesmo com tantos afazeres, nunca deixou de me ensinar e incentivar. Uma médica a quem tenho muito carinho desde o início da minha carreira médica na residência de clínica médica do Hospital do Servidor Estadual de São Paulo.

## RESUMO

Brandão RPM. *Nefropatia membranosa diagnóstico e evolução: comparação entre idosos e jovens [dissertação]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** A Nefropatia Membranosa é uma das principais causas de síndrome nefrótica em adultos a partir de 40 anos. Estudos comparando o acometimento dessa doença entre adultos jovens versus idosos são escassos. O objetivo foi determinar a proporção de acometimento da Nefropatia Membranosa em jovens e idosos, comparando entre eles os dados clínicos, etiológicos, de remissão da doença e sobrevivência. **Método:** Estudo retrospectivo entre 2009 a 2017 de pacientes com biópsia renal comprovando Nefropatia Membranosa. Foram excluídos os com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico, os sem dados adequados de prontuário ou de biópsia renal. **Resultados:** Foram 214 pacientes com Nefropatia Membranosa, 45 (21,02%) tinham 60 anos ou mais de idade ao diagnóstico (grupo idoso). Comparando-os ao diagnóstico com os pacientes jovens (n=169) houve predomínio do sexo masculino em ambos, 66,66 vs 60,35% p = 0,43; não havendo diferença nos valores de proteinúria, 6,00 (3,3-8,00) vs 6,20 (3,00-9,00) g/dia p=0,56 ou presença de hematúria, 42,22 vs 34,31% p=0,32. Contudo, o grupo idoso tinha uma creatinina sérica mais elevada, 1,50 (1,00-2,36) vs 1,00 (0,75-1,40) mg/dl p= 0,0011 e maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, 71,11 vs 43,78% p = 0,0011. Nessa amostra, 36 pacientes (16,82%) tinham Nefropatia Membranosa de causa secundária, destacando uma proporção igual de causas infecciosas e autoimunes entres idosos e jovens, porém um aumento na proporção de etiologia neoplásica no grupo de idosos versus jovem, 11,11 vs 2,95% p= 0,02. Cento e quinze pacientes foram acompanhados por uma mediana de tempo de seguimento de 4,00 (2,00-6,00) anos, com creatinina sérica final de 1,21 (0,91-2,73) mg/dl e 14,5% (n=17) de evolução para terapia renal substitutiva. Apresentaram remissão completa da doença 60 pacientes (54%) e remissão parcial 16 pacientes (14,4%). Os idosos que evoluíram para terapia renal substitutiva foram 8 (32%) estatisticamente em maior proporção que os pacientes jovens que foram 8 (9%), p 0,0045. Contudo, todos os que evoluíram a óbito (n=4) pertenciam ao grupo dos jovens. Pacientes idosos tiveram 68% de

remissão completa ou parcial (n=17), sem diferença estatística comparados com jovens que apresentaram 65,4% (n=59). Em relação ao uso de imunossupressão, 60% dos idosos e 63,9 % dos jovens usaram imunossupressão. **Conclusão:** O estudo mostra que apesar de a Nefropatia Membranosa ser a principal causa de síndrome nefrótica em idosos ela foi mais prevalente na faixa etária abaixo de 60 anos em nossa casuística. Mesmo com o achado de maior evolução para terapia renal substitutiva, os pacientes idosos tiveram taxas de remissão comparadas aos jovens e nenhum óbito, mostrando benefícios da busca do diagnóstico e do tratamento da Nefropatia Membranosa nesse grupo de pacientes. As causas secundárias corresponderam a menos de 20% da casuística, contudo a associação com neoplasia foi maior no grupo idoso.

Palavra-chave: Estudo retrospectivo. Nefropatia Membranosa. Adultos. Idosos. Imunossupressão.

## ABSTRACT

*Brandão RPMB. Membranous Nephropathy diagnosis and evolution: comparison between elderly and young patients [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.*

**Introducion:** Membranous Nephropathy is one of the main causes of nephrotic syndrome in adults over 40 years of age. Studies comparing the involvement of this disease among young adults versus the elderly are scarce. Objectives were to determine the proportion of involvement of Membranous Nephropathy in young and elderly patients, comparing clinical presentation, etiology, remission of disease and survival data. **Methods:** This was a retrospective study between 2009 and 2017 of patients with renal biopsy confirming Membranous Nephropathy. Those with diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus or without adequate data from medical records and renal biopsy were excluded. **Results:** There were 214 patients with Membranous Nephropathy, 45 (21.02%) were aged 60 years or over at diagnosis (elderly group). Comparing them at diagnosis with young patients (n=169) there was a predominance of males in both, 66.66 vs 60.35%  $p = 0.43$ ; with no difference in proteinuria values, 6.00 (3.3-8.00) vs 6.20 (3.00-9.00) g/day  $p=0.56$  or presence of hematuria, 42.22 vs 34.31%  $p=0.32$ . However, the elderly group had a higher serum creatinine, 1.50 (1.00-2.36) vs 1.00 (0.75-1.40) mg/dl  $p=0.0011$  and a higher prevalence of systemic arterial hypertension, 71.11 vs 43.78%  $p = 0.0011$ . In this sample, 36 patients (16.82%) had secondary Membranous Nephropathy, highlighting an equal proportion of infectious and autoimmune causes among elderly and young people, but an increase in the proportion of neoplastic etiology in the elderly versus young group, 11.11 vs. 2.95%  $p= 0.02$ . One hundred and fifteen patients were followed for a median follow-up time of 4.00 (2.00-6.00) years, with a final serum creatinine of 1.21 (0.91-2.73) mg/dl and 14.4% (n=16) of evolution to renal replacement therapy (RRT). Sixty patients (54%) had complete remission of the disease and 16 patients (14.4%) had partial remission. The elderly who progressed to renal replacement therapy were 8 (32%), statistically in greater proportion than the young patients, who were 8 (9%),  $p 0.0045$ . However, all those who died (n=4) belonged to the group of young people. Elderly patients had 68% complete or partial remission (n=17), with no statistical difference compared to young patients who had 65.4% (n=59). Regarding the use of immunosuppression, 60% of the elderly and 63.9% of young people used immunosuppression. **Conclusion:** The study shows that although Membranous Nephropathy is the main cause of nephrotic syndrome in the elderly, it was more prevalent in the age group below 60 years in our series. Despite greater evolution to renal replacement therapy, elderly patients had remission rates compared to young ones and no deaths, showing benefits of seeking the diagnosis and treatment of Membranous Nephropathy in this group of patients. Secondary causes accounted for less than

20% of the sample, however the association with neoplasia was greater in the elderly group.

Keyword: Retrospective study. Membranous Nephropathy. Adults. Seniors.

Immunosuppression.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Etiologias das formas secundárias da Nefropatia Membranosa.....	27
Tabela 2. Comparação entre idosos e jovens .....	28
Tabela 3. Comparação dos achados de microscopia óptica entre idosos e jovens .....	29
Tabela 4. Tipo de tratamento realizado e Remissão completa entre idoso e jovem .....	33
Tabela 5. Tipo de tratamento realizado versus diálise e óbito entre Idoso e Jovem.....	34

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Foto do artigo de David Jones 1957 .....	14
Figura 2. Foto dos 10 domínios extracelular do PLA2R e o anti-PLA2R para os três domínios .....	19

## LISTA DE SIGLAS

Anti DNA	Anticorpo anti DNA
CTLD 1-8	Domínio lecitina tipo C do 1 ao 8
CysR	Domínio Cisteína
FNII	Domínio fibronectina tipo II
GESF	Glomeruloesclerose segmentar e focal
GWAS	Centro de análises genéticas

IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IgA	Imunoglobulina tipo A
IgG1	Imunoglobulina tipo 1
IgG2	Imunoglobulina tipo 2
IgG 4	Imunoglobulina tipo 4
MBG.....	Membrana basal glomerular
NM grau I	Nefropatia Membranosa grau 1
NM grau II	Nefropatia Membranosa grau 2
NM grau III	Nefropatia Membranosa grau 3
NM	Nefropatia Membranosa
NMP	Nefropatia Membranosa Primária
PLA2R	Receptor de fosfolipase A2 do tipo M
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
THSD7A	Tombospondina Tipo 1 com domínio contendo 7A
TRS	Terapia renal substitutiva
VDRL	Sorologia de sífilis

## SUMÁRIO

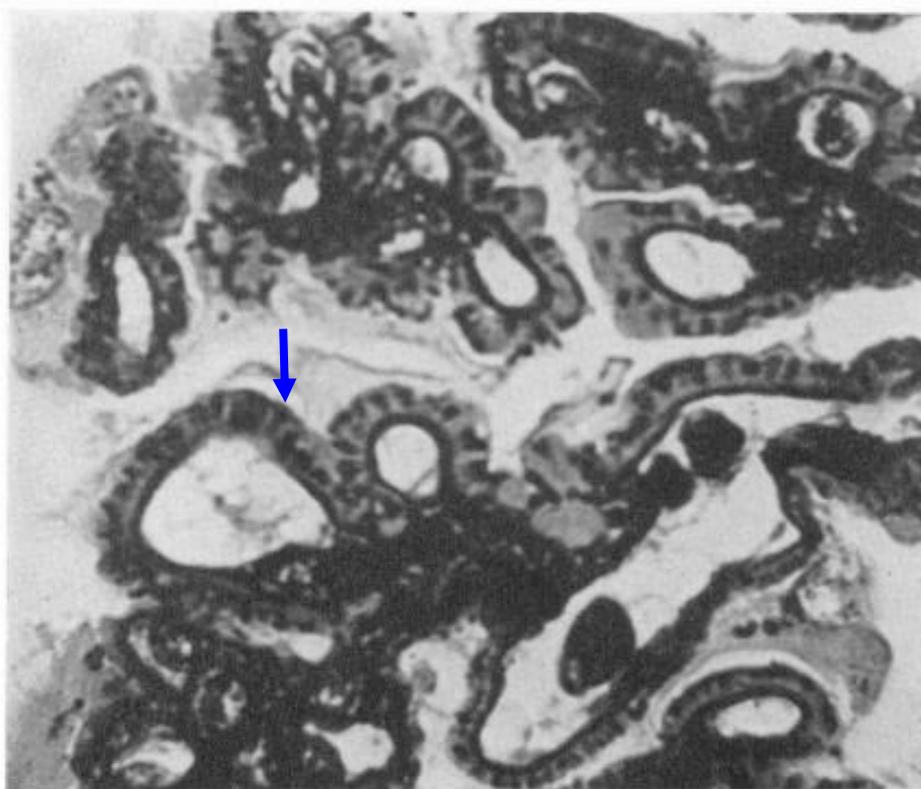
<b>1.0 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 Epidemiologia .....	15
1.2 Nefropatia Membranosa entre jovens e idosos .....	16
1.3 Etiologia e Patogênese .....	16
1.3.1 <i>Estrutura do Antígeno PLA2R</i> .....	18
1.4 Histologia Renal .....	19
1.4.1 <i>Nefropatia Membranosa e depósito de C1q</i> .....	20
1.4.2 <i>Nefropatia Membranosa e depósito de cadeia leve</i> .....	20
1.5 Genética da Nefropatia Membranosa .....	21
1.6 Apresentação Clínica e Tratamento .....	21
<b>2.0 OBJETIVOS</b> .....	22
<b>3.0 MÉTODOS</b> .....	23
3.1 Análise Laboratorial .....	23
3.2 Biópsia renal .....	24
3.3 Dados Epidemiológicos .....	24
3.4 Critérios de Exclusão .....	24
3.5 Análise estatística .....	25
<b>4.0 RESULTADOS</b> .....	26
4.1 Dados gerais laboratoriais ao diagnóstico e formas secundárias da NM..	26
4.2 Frequência e comparação de NM quando o diagnóstico ocorreu em idoso ou jovem .....	27
4.3 Dados de biópsia renal .....	29

4.4 Dados do seguimento dos pacientes: Evolução e Tratamento .....	31
<b>5.0 DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>6.0 CONCLUSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>

## 1.0-INTRODUÇÃO

As glomerulopatias são a terceira causa de doença renal crônica dialítica no Brasil e no mundo, destacando que a primeira e a segunda causa são a Nefropatia Diabética e Hipertensão Arterial Sistêmica, respectivamente<sup>1</sup>. Dentre as glomerulopatias, merece destaque a Nefropatia Membranosa (NM) que é uma das principais etiologias de síndrome nefrótica em adultos não diabéticos<sup>2</sup>. A NM foi melhor descrita a partir de 1957 por David Jones, como uma doença onde há o espessamento da membrana basal glomerular e projeções, prata positiva, da porção mais externa dessa membrana, com espaço entre essas projeções prata negativo. Essas alterações foram atribuídas a um acúmulo de material, à época não identificado, na região subepitelial (figura 1)<sup>3</sup>.

Figura 1- Projeção da membrana basal glomerular, prata positiva, isto é, região mais escura (seta).



Fonte: Foto do artigo de David Jones 1957<sup>3</sup>

## 1.1 - EPIDEMIOLOGIA

Um estudo internacional e bem representativo de pacientes com diversos tipos de glomerulopatias mostrou que as glomerulopatias primárias são mais frequentes no sexo masculino (52%) com média de idade de 47 anos e preferencialmente na raça branca (57%)<sup>4</sup>.

Avaliando separadamente os continentes foi observado que a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) e a Doença Renal Diabética representaram 19,1% das biópsias em toda América do Norte, enquanto a Nefrite Lúpica foi mais importante na América Latina (38,1%), e a Nefropatia da IgA ocupou o primeiro lugar na Europa e Ásia com 22,1% e 39,5% respectivamente<sup>4</sup>.

Independentemente da idade, observa-se a alta prevalência da síndrome nefrótica como indicação de biópsia renal, atingindo 35,5% das indicações, seguida das anormalidades urinárias (25,9%), doença renal aguda (12,9%), doença renal crônica (12,1%), síndrome nefrítica (4,5%) e hematúria (4,5%)<sup>5</sup>. Quando a indicação de biópsia renal foi síndrome nefrótica a principal etiologia foi Doença de Lesão Mínima em menores de 15 anos de idade e NM nos idosos com idade maior ou igual a 65 anos<sup>5</sup>.

Outros estudos epidemiológicos que incluem biópsia renal sempre apontam a NM como a principal glomerulopatia diagnosticada em idosos<sup>6,7</sup>. Em um deles Cameron JS estudou 164 pacientes com idade superior a 60 anos e nos que tiveram indicação de biópsia renal por síndrome nefrótica a NM foi a predominante com 35% dos casos, seguida da Doença de Lesão Mínima com 16% e Amiloidose em 12%<sup>6</sup>.

Um estudo espanhol realizado em idosos com idade média de 86 anos embora mostrasse que mais da metade deles apresentava proteinúria em níveis nefróticos em torno de 3,7g/dia e hematúria em cerca de 71%, a lesão renal aguda em 47% dos pacientes foi o grande motivo para que fosse feita a biópsia renal<sup>8</sup>. O diagnóstico mais frequente foi a amiloidose em 18,8% e a NM ocupou o terceiro lugar com 9,9% dos casos.

Com a expectativa de vida aumentando nos últimos anos as biópsias renais em idosos estão aumentando ao longo do tempo, passando de 5 para 30% de 1994 a 2009 segundo casuística Espanhola<sup>8</sup>. A realização da biópsia renal se torna importante para prognóstico e definição de tratamento como mostrou Moutzouris et al no qual o diagnóstico histológico renal possibilitou a mudança de tratamento em 67% dos pacientes idosos.<sup>9</sup>

### 1.2 - Nefropatia Membranosa entre jovens e idosos

Estudos avaliando a NM em diferentes faixas etárias, principalmente comparando jovens com idosos, são escassos. Em um deles Yamaguchi *et al.*, em estudo multicêntrico Japonês, encontraram 171 pacientes com NM primária com 90 pacientes (52,6%) com idade abaixo de 65 anos, 40 (23,4%) entre 65 e 70 anos e 41 (24%) com 71 anos ou mais<sup>10</sup>. Ao comparar essas três faixas etárias, os autores encontraram que os pacientes mais idosos apresentavam menor valor de albumina sérica, creatinina mais elevada e maior frequência de derrame pleural<sup>10</sup>. A probabilidade de atingir remissão completa da doença foi igual em qualquer faixa etária, entretanto os pacientes com 71 anos ou mais tiveram estatisticamente maior probabilidade de hospitalização por infecções, sendo esse risco maior nos mais idosos em uso de imunossupressão e que não tiveram diminuição da proteinúria em pelo menos 30% no primeiro mês<sup>10</sup>. Cattran *et al.* comparando 249 pacientes com NM primária com menos de 60 anos com 74 pacientes com idade  $\geq 60$  anos, observou o predomínio de homens brancos em ambos grupos, porém um clearance de creatinina estatisticamente menor nos mais velhos, sem contudo, haver diferença na evolução para doença renal crônica final ou morte<sup>11</sup>.

### 1.3 - Etiologia e Patogênese

Aproximadamente 80% das NM são classificadas como primárias (NMP) e 20% apresentam-se associadas a causas secundárias, incluindo infecções, doenças autoimunes, neoplasias e medicações. A NM associada à neoplasia é descrita entre 6,2 a 10% dentre as NM, considerando os indivíduos mais velhos

e fumantes como os de maior risco, destacando a predominância dos tumores de pulmão, próstata e estômago<sup>12</sup>.

A NMP é uma doença de depósito de complexo imune na região subepitelial levando a um dano estrutural do podócito resultando na proteinúria<sup>2</sup>. Estudos envolvendo anticorpos contra estruturas podocitárias têm promovido o conceito de autoimunidade principalmente da forma primária desta glomerulopatia<sup>13-15</sup>.

Em 2009, Beck et al<sup>15</sup> descobriram uma proteína transmembrana com 180kDa, o receptor da fosfolipase A2 do tipo M (PLA2R) expressa nos podócitos que tem merecido destaque como o primeiro e mais importante auto antígeno descrito em 70 a 80% das NMP. Técnicas de imuno-histoquímica possibilitam localizar a expressão deste antígeno entre o espaço urinário e a membrana basal<sup>13</sup>. A positividade deste antígeno aumenta a chance de ser uma NMP<sup>14</sup>.

Diversos estudos têm sugerido a detecção do anti-PLA2R como diagnóstico de NM e apontam correlação de seus níveis circulantes sanguíneos com a atividade clínica e resposta terapêutica<sup>13</sup>. A sensibilidade desse autoanticorpo na NM é de 70-80% e a especificidade de 90-95%<sup>14</sup>. Os autoanticorpos para PLA2R são predominantemente da subclasse IgG4 e favorecem o diagnóstico de NMP, enquanto depósitos predominando IgG1, IgG2 ou IgG3 são mais frequentes na NM secundária<sup>16</sup>.

Um estudo feito por *Debiec et al* avaliou a presença de antiPLA2R sérico correlacionando com a positividade do mesmo na biópsia renal. Na amostra de 42 pacientes com NMP cerca de 23% não apresentavam o anti-PLA2R sérico mas havia presença do anticorpo em depósitos glomerulares, o que talvez explicaria um clareamento sérico mais rápido e com isso sua positividade sérica não ser evidenciada. Em 10 pacientes com negatividade sérica para anti PLA2R, foi possível detectar depósitos glomerulares de PLA2R. Desta forma, a ausência do anti-PLA2R circulante no momento da biópsia não exclui o diagnóstico de NM relacionada ao anti-PLA2R<sup>17</sup>.

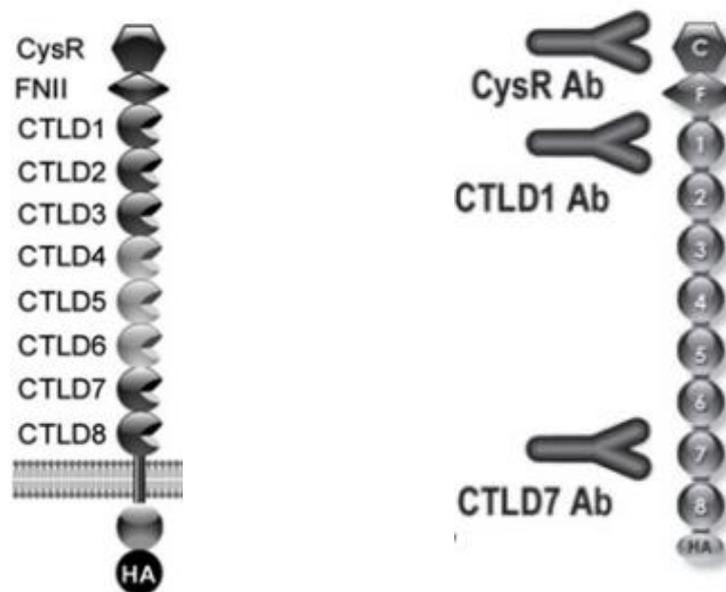
Recentemente tem sido descritos outros autoantígenos relacionados a NM, entre eles destaca-se o THSD7A, conhecida como a Trombospondina Tipo

1 com Domínio Contendo 7A, podendo ser detectado de forma sérica ou na histoquímica do tecido renal<sup>18</sup>. Em 2018 foi publicada uma meta-análise de 10 estudos com 4.121 pacientes em que foram avaliados quanto a positividade para o THSD7A e a presença de malignidade<sup>17</sup>. Em 72 pacientes, ou seja, 3% tinham a presença de THSD7A sérico positivo sem diferença entre grupos étnicos, porém a incidência de doenças malignas associadas foi observado em 3 de 10 estudos com prevalência de 6% a 25%<sup>19,20</sup>.

### *1.3.1 – Estrutura do Antígeno PLA2R*

O PLA2R é um receptor transmembrana de 180-kDa da família de receptores de manose. É presente no podócito e está provavelmente relacionado a respostas biológicas que envolvem proliferação celular, adesão, produção de mediadores lipídicos e liberação de ácido aracdônico<sup>21</sup>. Possui um grande componente extracelular e essa região é composta por 10 domínios: um domínio de cisteína (CysR), um de fibronectina tipo II (FN II) e oito domínios diferentes de lecitina tipo- C (CTLD 1-8)<sup>21</sup>. Esses domínios, em situação de doença, funcionam como epítomos relacionados à produção de anticorpo (Figura 2). Autores defendem que 100% das membranosas começam com a produção de anti-PLA2R contra o domínio CysR. Os pacientes que ficam somente com o acometimento desse único epítomo seriam mais jovens e teriam melhor evolução da doença. Contudo, alguns pacientes passam a produzir anti-PLA2R contra outros domínios, aumentando seu acometimento (Figura 2). Esses outros domínios seriam contra o CTLD1 e CTLD7 e isso ocorreria em pacientes acima de 60 anos e conferiria um pior prognóstico<sup>21</sup>.

Figura2. Foto dos 10 domínios extracelular do PLA2R e o anti-PLA2R para três domínios<sup>21</sup>



Fonte:Foto retirada do artigo de Seitz-Polski B et al <sup>21</sup>

Presença de outro auto antígeno circulante concomitante ao anti-PLA2R, porém não depositado em tecido renal (anti- $\alpha$ -enolase IgG1 e IgG4), foi descrito em coorte Japonesa, sugerindo que a anti- $\alpha$ -enolase proporcione uma facilitação na formação de complexos imunes (anti-PLA2R versus podócito)<sup>22</sup>.

#### 1.4 - Histologia renal

Nos estágios iniciais da doença, a espessura e a arquitetura da membrana basal glomerular (MBG) e do podócito à microscopia óptica são normais (NM grau I). Conforme o avanço da doença a MBG se estende ao redor dos depósitos imunes dando o aspecto de espícula à microscopia óptica (NM grau II), e posteriormente envolvendo os depósitos dando um aspecto de corrente ou trilho de trem (NM grau III)<sup>2</sup>. À imunofluorescência mostra um padrão granular com depósito de IgG e C3 em alça capilar glomerular, destacando que para a NMP observa-se a predominância de IgG4, em comparação com formas secundárias que predomina IgG1 e IgG2<sup>15</sup>. Outras características da NMP incluem ausência

ou negatividade de IgA, IgM e C1q, além da ausência de proliferação celular<sup>2</sup>. Todas podendo estar presentes na NM secundária<sup>2</sup>.

#### *1.4.1 - Nefropatia Membranosa e depósito de C1q*

A correta patogênese da ação do sistema complemento na NM ainda é incerta, porém sabe-se que na MNP a IgG4 atuaria na via das Lectinas e é incapaz de ativar a via clássica do complemento, justificando assim a ausência de C1q na NMP. Em um estudo recente publicado com amostra de 288 pacientes com MNP, foi tentado avaliar o significado patológico e clínico do depósito de C1q em comparação aqueles que não apresentavam o depósito de C1q em acompanhamento médio de 7 anos<sup>23</sup>. O depósito à imunofluorescência de tecido renal de C1q foi encontrado em 66 pacientes (22,9%), sendo que 36 eram do sexo masculino, com média de idade de  $48,9 \pm 16,5$  anos, taxa de filtração glomerular de  $119,7 \pm 44,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> e mediana de proteinúria de 4,4 g/dia<sup>23</sup>. Comparando os pacientes que não apresentavam depósito de C1q com o grupo com depósito de C1q, foi observado maior concentração sérica de IgG ( $6,6 \pm 3,5$  vs  $5,3 \pm 3,1$  g/l,  $p=0.008$ ), menor frequência de deposição de IgA e C3 à imunofluorescência (IgA 15,8 vs 37,9 %,  $p<0.001$  e C3 88,3 vs 100.0%,  $p=0,004$ ) e menor frequência de NM grau III (11,7 vs 24,2%,  $p<0,001$ )<sup>23</sup>. Apesar da presença de C1q ser sugestivo de causa secundária de NM, nesse estudo não foi encontrado nenhuma causa secundária e a evolução da doença, resposta ao tratamento com imunossupressores e desfecho da doença renal não se mostrou diferente para aqueles pacientes com ou sem depósito de C1q<sup>23</sup>.

Esse estudo mostra que a grande maioria das NM consideradas primárias não agem pela via clássica do complemento, porém os quase 23% com depósito de C1q deixam dúvidas na possibilidade de ação nessa via e qual anticorpo estaria agindo<sup>23</sup>.

#### *1.4.2 - Nefropatia Membranosa e depósito de cadeia leve*

A presença de cadeias leve kappa e lambda depositadas concomitantes à imunofluorescência traduzem somente o dado de que a IgG produzida na patogênese da doença é policlonal. Contudo, a presença de depósito de

somente umas das cadeias, ou kappa ou lambda, tem significado ainda indeterminado na NM. Em estudo retrospectivo de 28 pacientes com NM e depósito de uma única cadeia leve, a cadeia leve Kappa depositada isoladamente esteve presente em 24 casos (85,7%) e cadeia lambda isoladamente em 4 casos (14,3%). A média de idade desses pacientes foi de 62,2 anos (37-87 anos) na qual 73% apresentavam proteinúria com níveis nefróticos e uma creatinina média de 1,5 mg/dl (0,4-5 mg/dl). Seis (21,4%) desses pacientes tinham diagnóstico de neoplasia hematológica e outros dois (7,1%) de doença autoimune<sup>24</sup>.

### 1.5 - Genética da Nefropatia Membranosa

Os estudos de associação ampla do genoma (GWAS) implicam alelos de risco nos genes HLA, particularmente o HLA – DQA1, que aumentam o risco de NM em três vezes em pacientes brancos<sup>25</sup>. Os estudos da GWAS também identificaram polimorfismos de nucleotídeo único em regiões não codificantes do gene PLA2R<sup>25</sup>. A homozigose para alelos de alto risco nos genes HLA e PLA2R aumenta a razão de chances para NMP quase 80 vezes em pacientes brancos e 10 vezes em pacientes chineses, além de estar associada a níveis mais altos de produção de anticorpos, sugerindo fortemente a interação entre os genes HLA e PLA2R<sup>25</sup>. Dois estudos recentes da GWAS em pacientes chineses identificaram alelos de risco HLA independentes adicionais, incluindo DRB1\*1501/DRB1\*0301 e DRB3\*02:02<sup>26</sup>. Noventa e nove por cento dos pacientes positivos para PLA2R carregam pelo menos um desses alelos de risco HLA, e a presença de um alelo de risco HLA aumenta a razão de chances para o desenvolvimento de NMP quase 100 vezes<sup>27</sup>. No entanto, alelos de risco identificados até agora são comuns na população em geral, e os estudos até o momento também são consistentes com uma predisposição à autoimunidade conferida pelos genes HLA e um gatilho ambiental, em vez de qualquer variante de codificação exclusiva nos genes PLA2R<sup>27</sup>.

## 1.6 – Apresentação clínica e tratamento

Preferencialmente afeta os homens em uma proporção de 2:1 e com idades a partir dos 30 anos sendo raro em crianças e mais prevalente nos asiáticos e caucasianos<sup>2</sup>. A proteinúria nefrótica está presente em 70 a 80% dos pacientes e quando superior a 5g ao dia é um marcador de mau prognóstico assim como sexo masculino, insuficiência renal ao diagnóstico e presença de fibrose à biópsia renal<sup>2</sup>. Até 25% dos pacientes com NM podem ser assintomáticos, 20% podem apresentar hipertensão arterial no momento do diagnóstico e a presença de hematuria é relacionada com as formas secundárias da doença<sup>2</sup>. Com diversos tratamentos que temos hoje, cerca de 5 a 20% dos pacientes tem remissão completa da doença em 10 anos, 25 a 50% uma remissão parcial e 10 a 25% evoluem para doença renal crônica estágio V<sup>2</sup>.

O tratamento inclui cuidados iniciais de suporte como controle da pressão arterial, restrição de sal, uso das medicações bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, combate ao tabagismo, combate a obesidade e dislipidemia<sup>2,28</sup>. O tratamento da NM secundário deve ser alcançado pelo tratamento da sua causa adjacente<sup>28</sup> Os pacientes com indicação de iniciar imunossupressão são os que após 6 meses do tratamento inicial descrito acima, persistem com proteinúria  $\geq 4\text{g/dia}$ , ou os que a qualquer momento apresentaram complicações da síndrome nefrótica ou perda de clearance de creatinina<sup>28</sup>. A quantificação do anti-PLA2R parece ter valor preditivo de remissão da doença quando em baixos títulos no sangue ou em decaimento ao longo dos meses de monitorização<sup>13</sup>.

## 2.0 - OBJETIVOS

- a) Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de NM diagnosticados em centro único, verificando a proporção de acometimento em jovens e idosos e comparando entre eles os dados clínicos, de histologia renal, etiologias primária ou secundária, e evolução ao longo do acompanhamento;
- b) Determinar à histologia renal e imunofluorescência aspectos diferentes do esperado na NM como presença de cadeias leves de forma isolada, C1q

e crescentes glomerulares, seu significado nessa doença e diferença de acometimento entre jovens e idosos.

### 3.0-MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com dados de prontuário entre 2009 a 2017, de todos os pacientes com biópsia renal comprovando NM acompanhados no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, onde foram avaliados dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e biópsia renal.

#### 3.1- Análise Laboratorial

Foram avaliados à época da realização da biópsia renal os seguintes parâmetros: proteinúria de 24h por método colorimétrico automatizado, urina I, creatinina sérica por método colorimétrico cinético, taxa de filtração glomerular pelo CKDEPI<sup>29</sup>, fração C3 e C4 do complemento por método imunoturbidimétrico com valores de referência de 90-180mg/dl e 10-40mg/dl, respectivamente, sorologias para hepatites B e C e HIV, VDRL, além de pesquisa de Fator Anti-Núcleo (FAN), fator reumatóide, imunofixação sérica de proteínas, anti DNA e medidas de pressão arterial.

Hematúria foi definida como presença de hemácias superiores a 10 células por campo em dois exames de urina I. Hipertensão arterial definida com pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$ mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\leq 90$ mmHg<sup>30</sup>. Sempre que possível, o diagnóstico não deve ser feito em uma única consulta. Normalmente, são necessárias 2 a 3 visitas ao consultório em intervalos de 1 a 4 semanas (dependendo do nível de PA) para confirmar o diagnóstico de hipertensão<sup>29</sup>. O diagnóstico pode ser feito em uma única visita, se a PA for  $\geq 180 / 110$  mm Hg e houver evidência de doença cardiovascular<sup>29</sup>.

A divisão dos grupos em jovens e idosos foi definida conforme a lei n°10.741 do Ministério da Saúde do Brasil onde o idoso é considerado a partir da idade de 60 anos ou mais<sup>31</sup>.

Ao final do seguimento dos pacientes foram avaliados quanto a remissão da doença definindo como remissão completa uma creatinina sérica melhor que a basal ou estável e proteinúria menor que 300mg/24h; remissão parcial uma creatinina sérica até 25% pior que a do basal e proteinúria entre 300mg até 3,5g/24h e sem resposta os pacientes que não atingiram nenhum desses parâmetros.

Doença renal crônica é definida pela alteração de função renal, ou seja, taxa de função glomerular  $\leq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> persistente por mais de 3 meses<sup>32</sup>. As alterações renais podem estar associadas a um ou mais fatores como: albuminúria  $\geq 30$  mg/24 hours; alterações no sedimento urinário, alterações eletrolíticas devido a distúrbios tubulares, antecedente de transplante renal<sup>32</sup>.

### 3.2- Biópsia renal

Foram analisados os dados de microscopia óptica e imunofluorescência considerando-se amostras representativas com mais de 8 glomérulos. As variáveis analisadas foram presença de crescentes, alterações tubulointersticiais e lesões vasculares à microscopia óptica e de depósito de imunoglobulinas e complementos à imunofluorescência. A microscopia eletrônica só foi realizada em alguns casos duvidosos.

### 3.3- Dados Epidemiológicos

Além de idade e sexo ao diagnóstico, foram pesquisados dados de neoplasia, hepatites, HIV e sífilis ao diagnóstico e durante seguimento além de pesquisa de histórico familiar de doenças glomerulares.

### 3.4 - Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes sem os dados adequados de prontuário ou biópsia renal com material insuficiente. Além disso, os pacientes que já tinham diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e os pacientes cujo diagnóstico de LES dependeu da biópsia renal foram excluídos. O motivo da exclusão do paciente com LES passa pelo fato de serem paciente com longa história de doença e uso prévio de várias imunossupressões.

### 3.5 - Análise estatística

Os dados das variáveis contínuas foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana com variação de quartil para as amostras sem distribuição normal, e em porcentagem para as variáveis categóricas. As diferenças entre as variáveis contínuas de dois grupos foram feitas pelo test T não pareado ou Mann-Whitney, quando apropriado. Para análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado. As correlações foram obtidas pela análise de correlação de Pearson ou Spearman quando apropriado. Valores com significância foram considerados quando  $p < 0,05$ . O programa estatístico utilizado foi o GraphPad Prism<sup>6</sup>.

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética número 4.327.317.

## 4.0 - RESULTADOS

### 4.1- Dados Gerais Laboratoriais ao diagnóstico e Formas Secundárias da NM

No período analisado, foram diagnosticados por biópsia renal 232 pacientes com NM no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas de São Paulo. Foram excluídos 18 pacientes, 13 porque tinham ou receberam o diagnóstico de LES à época da biópsia renal e cinco pacientes por escassez de dados em prontuário ou material insuficiente para biópsia renal.

Assim o estudo foi realizado com 214 pacientes que ao diagnóstico apresentavam média de idade de  $45,70 \pm 15,71$  anos, destacado o paciente mais jovem com 13 anos e o mais velho com 83 anos, com um predomínio do sexo masculino em 62,1% dos casos ( $n=133$ ), brancos com 62,6% ( $n=134$ ) e apenas um paciente asiático (0,46%). A mediana de creatinina sérica foi de 1,00 (0,80-1,79) m/dl, albumina sérica 1,88 (1,30-2,60) g/dl, proteinúria de 6,00 (3,15-8,84) g/dia e presença de hematúria em 35,9% ( $n=77$ ). Cento e seis pacientes (49,5%) tinham histórico de hipertensão arterial ao diagnóstico, sete de diabetes mellitus (3,2%) e três pacientes (1,4%) informando história de doença glomerular na família.

Foi possível identificar ao diagnóstico que 36 pacientes (16,8%) tinham NM de causa secundária, sendo 61,1% homens ( $n=22$ ), média de idade de  $48,58 \pm 14,42$  anos, proteinúria de  $5,90 \pm 3,61$  g/dia, albumina sérica de  $2,12 \pm 0,83$  g/dl, mediana de creatinina sérica de 1,15 (0,84-2,15) mg/dl e 30,5% ( $n=11$ ) dos casos apresentando hematúria. Destacando as etiologias infecciosas como as principais etiologias ocorrendo em 20 casos (55,5%), seguido pelas neoplasias de órgão sólidos em 8 casos (22,2%), doenças reumatológicas em 4 pacientes (11,1%), tumores hematológicos em 2 pacientes (5,5%) e 2 pacientes com doença hematológica, um com aplasia de medula e outro com Beta-talassemia Minor (Tabela 1). Um dos pacientes com Sífilis também foi diagnosticado com Síndrome de Alport por estudos genéticos e microscopia eletrônica da biópsia renal.

Tabela 1. Etiologias das formas secundárias da Nefropatia Membranosa, n=36

<b>INFECÇÕES</b>	<b>N=20</b>
Hepatite B	N= 5
Sífilis	N= 5
Esquistossomose	N= 3
HIV	N= 3
Hepatite C	N= 2
Tuberculose	N= 1
HIV+Hepatite B	N= 1
<b>TUMORES SÓLIDOS</b>	<b>N= 8</b>
Neoplasia de Pulmão	N= 2
Neoplasia de Próstata	N= 2
Adenocarcinoma de Duodeno	N= 1
Carcinoma de Língua	N= 1
Neoplasia de Mama	N= 1
Tumor Renal	N= 1
<b>Doenças Autoimune</b>	<b>N= 4</b>
Artrite Reumatóide	N= 3
Síndrome Anticorpo Antifosfolípide	N=1
<b>Tumores Hematológicos</b>	<b>N= 2</b>
Linfoma não Hodgkin	N= 1
Leucemia Mieloide Aguda	N= 1
<b>Doença Hematológica</b>	<b>N= 2</b>
Aplasia de Medula	N= 1
Beta-talassemia Minor	N= 1

#### 4.2- Frequência e Comparação de NM quando o diagnóstico ocorreu em Idoso ou Jovem

Ao diagnóstico, 45 pacientes (21%) tinham 60 anos ou mais (grupo Idosos) com uma média de idade de  $67,51 \pm 6,25$  anos, e 169 (79%) tinham menos de 60 anos (grupo Jovem) com média de idade de  $39,89 \pm 11,89$  anos. Comparando dados ao diagnóstico do grupo idoso com o grupo jovem: não houve diferença entre a proporção de sexo, mantendo uma frequência maior do sexo masculino em ambos os grupos, 66,6 vs 60,3%  $p = 0,43$ ; também não havendo diferença nos valores de proteinúria, 6,00 (3,3-8,00) vs 6,20 (3,00-9,00)

g/dia  $p=0,56$ ; de albumina sérica, 1,70 (1,40-2,20) vs 2,00 (1,30-2,75) g/dl  $p=0,09$ ; ou presença de hematúria, 42,2 vs 34,3%  $p=0,32$ . Contudo, o grupo idoso tinha uma creatinina sérica mais elevada ao diagnóstico, 1,50 (1,00-2,36) vs 1,00 (0,75-1,40) mg/dl  $p=0,0011$  e maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, 71,1 vs 43,7%  $p=0,0011$  (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre idosos e jovens ao diagnóstico e seguimento

	<b>Idosos (≥60 anos) n=45</b>	<b>Jovens (&lt;60anos) n=169</b>	<b>p</b>
<b>Sexo masculino (n/%)</b>	30 / 66,6	102 / 60,3	0,43
<b>Idade (anos)</b>	67,51 ± 6,25	39,89 ± 11,89	<0,0001
<b>Hematúria (n/%)</b>	19 / 42,2	58 / 34,3	0,32
<b>Proteinúria (g/dia)</b>	6,00 (3,3-8,00)	6,20 (3,00-9,00)	0,56
<b>Albumina sérica (g/dl)</b>	1,70 (1,40-2,20)	2,00 (1,30-2,75)	0,09
<b>Creatinina sérica inicial (mg/dl)</b>	1,50 (1,00-2,36)	1,00 (0,75-1,40)	0,0011
<b>Taxa de Filtração Glomerular inicial (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	47,90 (28,10-81,70)	87,40 (58,10-115,60)	<0,0001
<b>Hipertensão arterial (n/%)</b>	32 / 71,1	74 / 43,7	0,0011
<b>Etiologias (n/%)</b>			
<b>Infeciosa</b>	3 / 6,6	17 / 10,0	0,48
<b>Autoimune</b>	1 / 2,2	3 / 1,7	0,84
<b>Neoplásica</b>	5 / 11,1	5 / 2,9	0,02
<b>Hematológica não neoplásica</b>	0	2 / 1,1	-
<b>Seguimento</b>			
<b>Tempo de seguimento (anos)</b>	4(2-7)	4(2-6)	0,55
<b>Remissão completa (n/%)*</b>	10 / 40	50 / 58,1	0,10
<b>Remissão parcial (n/%)*</b>	7 / 28	9 / 10,4	0,02
<b>Taxa de Filtração Glomerular final ≤ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (n/%)*</b>	10/40	23/26,7	0,05
<b>Diálise (n/%)*</b>	8 / 32	8 / 9,3	0,0045
<b>Óbito (n/%)*</b>	0	4/4,6	-

\*Número de idosos acompanhados de 25 e número de jovens acompanhados de 86.

Do ponto de vista das formas secundárias há uma proporção igual de causas infecciosas e autoimunes entres idosos e jovens, porém há um aumento na proporção de etiologia neoplásica (tumores sólidos + hematológicos) no grupo de idosos com uma frequência de 11,1 vs 2,9%  $p= 0,02$  em relação aos jovens (Tabela 2).

#### 4.3- Dados de Biópsia Renal

Além do padrão de espículas e ou espessamento de alça capilar à microscopia óptica, outros achados glomerulares, túbulo-intersticial e acometimento vascular merecem destaque. A presença de algum grau de fibrose intersticial foi encontrada em 66 biopsias (30,8%), necrose tubular aguda em 53 biópsias (24,7%), acometimento vascular em 34 (15,8%), nefrite túbulo intersticial em 5 (2,3%), presença de crescentes glomerulares em 4 (1,8%), Glomeruloesclerose em 3 (1,4%) e Glomerulopatia Colapsante em uma biópsia (0,46%). Comparando os achados à microscopia óptica entre idosos e jovens não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação dos achados de microscopia óptica entre idosos e jovens.

	<b>Idosos</b> <b>n = 45</b>	<b>Jovens</b> <b>n = 169</b>	<b>p</b>
<b>Fibrose intersticial n(%)</b>	16(35,5)	50(29,5)	0,44
<b>Necrose Tubular aguda n(%)</b>	16(35,5)	37(29,5)	0,07
<b>Acometimento de vasos n(%)</b>	10(22,2)	24(14,2)	0,19
<b>Crescentes n(%)</b>	2(4,4)	2(1,2)	0,15
<b>Glomeruloesclerose n(%)</b>	0	3(1,7)	-
<b>Glomerulopatia Colapsante n(%)</b>	0	1(0,6)	-
<b>Nefrite intersticial n(%)</b>	2(4,4)	3(1,7)	0,29

A mediana de creatinina sérica ao diagnóstico dos pacientes jovens com NTA foi de 1 (0,78-1,38) mg/dl e dos idosos com NTA de 1,55(0,75-2,38) mg/dl sem diferença estatística,  $p=0,22$ . Cinco pacientes do grupo jovem com NTA melhoraram a creatinina sérica ao final do seguimento, 10 pioraram a creatina, seis se mantiveram estáveis e os demais (16) perderam seguimento. No grupo

idoso um paciente melhorou a creatinina ao final do seguimento, cinco pioraram, três estabilizaram e sete perderam seguimento.

Treze pacientes tinham fibrose intersticial maior ou igual a 30% de acometimento do tecido renal representado, sendo 5 (11,1%) idosos e 8 (4,7%) jovens,  $p=0,11$ , destacando que cinco pacientes evoluíram para diálise.

Dos pacientes com crescentes, três tinham doença idiopática e um hepatite B. Dois deles eram jovens e apresentaram remissão completa ao tratamento com inibidores da calcineurina e dois eram idosos, um deles tinha diagnóstico de Hepatite B e no prazo de 3 a 4 anos ambos evoluíram para tratamento dialítico sem realizar tratamento imunossupressor.

O único paciente com associação da NM com glomerulopatia colapsante era jovem com creatinina de 1,37mg/dl e proteinúria de 6g/dia ao diagnóstico, sem nenhuma outra doença secundária e que teve boa resposta ao tratamento imunossupressor evoluindo com creatinina final de 0,95mg/dl e proteinúria negativa.

À imunofluorescência foram perdidos dados de sete pacientes, então, dos 207 restantes, 25 pacientes tinham depósito de C1q (12%), sendo que apenas oito pacientes tinham forma secundária da doença, dois com sífilis, dois com artrite reumatóide, dois com esquistossomose, um hepatite B e um aplasia de medula. A proporção de depósito de C1q foi semelhante entre idosos vs jovens (11,3 vs 12,1%  $p=0,51$ ).

Nove pacientes (4,3%) tinham depósito no tecido renal de imunoglobulina monoclonal, seis com imunoglobulina kappa (um com leucemia mieloide aguda, um Beta-talassemia minor, um artrite reumatóide e três formas idiopáticas) e três imunoglobulina lambda, todas formas idiopáticas. Essas formas foram consideradas idiopáticas e não gamopatia de significado renal porque nenhum desses pacientes apresentava paraproteína no sangue ou urina.

Vinte e dois pacientes (10,6%) tinham depósito de IgA, sendo que um paciente tinha sífilis, um leucemia mieloide aguda, um aplasia de medula e um esquistossomose e os demais não tinham causa secundária. Proporcionalmente em pacientes idosos houve menos pacientes com depósito de IgA que jovens, 4,5 vs 12,1%, porém, sem significância estatística,  $p=0,14$ .

Em cinco pacientes foi realizado exame de microscopia eletrônica, um paciente com sífilis, um paciente com depósito de C1q, um com depósito de IgA,

um com depósito de C1q e IgA e um paciente com C4 sérico baixo. Em nenhum dos casos a microscopia eletrônica acrescentou dados ao diagnóstico.

#### 4.4- Dados do Seguimento dos pacientes Evolução e Tratamento

Cento e onze pacientes foram acompanhados por uma mediana de tempo de seguimento de 4,00 (2,00-6,00) anos, com creatinina sérica final de 1,21 (0,88-2,71) mg/dl e 14,4% (n=16) de evolução para terapia renal substitutiva (TRS). Quatro pacientes (3,6%) evoluíram a óbito durante acompanhamento. Apresentaram remissão completa da doença 60 pacientes (54%) e remissão parcial 16 pacientes (14,4%).

O número de pacientes jovens com acompanhamento foi de 86 pacientes e os pacientes idosos em acompanhamento foram 25. Os pacientes idosos que evoluíram para TRS foram 8 (32%) estatisticamente em maior proporção que os pacientes jovens que foram 8 (9,3%),  $p = 0,0045$  (Tabela 2). Contudo, não houve diferença estatística entre a proporção de idosos e jovens que ao final do seguimento estavam com  $CKDEPI \leq 60\text{ml/min/1,73m}^2$ , 40 vs 26,7% respectivamente com  $p=0,05$  (Tabela 2).

Comparando os pacientes que evoluíram para TRS (n=16) versus os que não evoluíram (n=95) observamos que o primeiro grupo era mais velho,  $53,94 \pm 13,59$  versus  $46,11 \pm 15,01$  anos  $p = 0,03$ , com creatinina sérica ao diagnóstico mais elevada,  $2,14 (1,03-3,57)$  versus  $1 (0,73-1,4)$  mg/dl  $p= 0,0032$ , maior porcentagem de fibrose renal,  $28,13 \pm 31,67$  versus  $4,94 \pm 13,77\%$   $p= 0,0003$ , maior porcentagem de hipertensos,  $87,5$  versus  $48,4\%$   $p= 0,037$  e maior acometimento de vasos à histologia renal,  $37$  versus  $11\%$   $p < 0,0001$ .

Pacientes idosos tiveram 40% de resposta completa (n=10) e 28% (n=7) de resposta parcial, comparados com o grupo de pacientes jovens que apresentaram 58,1% de remissão completa (n= 50) e 10,4% de remissão parcial (n=9), sem diferença estatística entre a resposta completa, porém com os idosos tendo mais resposta parcial,  $p=0,02$ . Na tabela 2 estão resumidos dados da evolução dos grupos de pacientes.

Em relação ao tipo de tratamento no grupo idoso 80% e nos jovens 73% fizeram uso de Inibidor do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Vinte e oito por cento do grupo idoso (n=7) e 15,1% dos jovens (n=13) fizeram uso de Inibidor do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona sem imunossupressor. Os

pacientes idosos que só usaram Inibidor do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona sem imunossupressor, quatro tiveram remissão completa e dos jovens onze tiveram remissão completa. Na tabela 4 estão informados os tipos de tratamento realizados e sua resposta.

Com o uso de inibidores da calcineurina nos jovens, 19 tiveram remissão completa, sendo que um deles tinha crescentes e depósito de IgA na biópsia e o restante com fibrose menor que 30% da amostra. Três tiveram remissão parcial e seis sem remissão. O grupo dos idosos com uso de inibidores da calcineurina, quatro tiveram remissão completa, dois remissão parcial e dois sem remissão (Tabela 4).

Com o uso de corticoide com ciclofosfamida no grupo de jovens houve remissão completa em 9 deles, sendo que um apresentava Glomerulopatia Colapsante, um teve remissão parcial e dois sem remissão. No grupo dos idosos não se obteve respostas para esse tipo de tratamento imunossupressor, contudo esse tratamento só foi usado em um paciente idosos (Tabela 4).

Em relação ao uso de mais de um tipo de esquema imunossupressor ao longo do acompanhamento, nos jovens, cinco apresentaram remissão completa, cinco remissão parcial e dez sem remissão. Neste grupo quatro evoluíram para diálise. Três idosos fizeram esquemas imunossupressores múltiplos, um evoluiu com remissão completa e dois remissão parcial (Tabela 4).

Nos pacientes que não receberam nenhum tipo de tratamento seja inibidor do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, corticóide ou imunossupressor, em relação ao grupo dos jovens, quatro tiveram remissão completa e oito sem remissão. O grupo dos idosos, um evoluiu com remissão completa, um remissão parcial e três sem resposta (Tabela 4).

Considerando como remissão espontânea a remissão completa ou parcial ocorrida sem uso de imunossupressor, esta ocorreu em sete (28%) pacientes do grupo idoso e em 15 (17,44%) no grupo jovem, sem diferença estatística,  $p=0,24$ .

Em relação aos óbitos todos ocorreram no grupo jovem, sendo que apenas um deles recebeu imunossupressão com prednisona e ciclofosfamida, evoluindo com óbito por sepse (Tabela 2 e 5). Os demais nenhum recebeu tratamento imunossupressor, dois óbitos ocorreram após diálise e um por tromboembolismo pulmonar.

Tabela 4. Tipo de tratamento realizado e Evolução entre Idoso e jovem.

	Remissão completa		Remissão parcial		Sem remissão	
	Idosos N=25	Jovens n=86	Idosos N=25	Jovens n=86	Idosos N=25	Jovens n=86
IECA ou BRA sem imunossupressor (n/%)	4/16	11/12,8	1/4	-	2/8	2/2,3
Inibidor de Calcineurina (n / %)	4/16	19/22,1	2/8	3/3,5	2/8	6/6,9
Corticóide e ciclofosfamida(n/%)	-	9/10,4	-	1/1,1	1/4	2/2,3
Azatioprina ou Micoferolato (n / %)	-	2/2,3	1/4	-	-	-
Mais de um imunossupressor (n / %)	1/4	5/5,8	2/8	5/5,8	-	10/11,6
Não tratado (n / %) (sem IECA ou imunossupressor)	1/4	4/4,7	1/4	-	3/12	7/8,2
<b>Total n/%</b>	<b>10/40</b>	<b>50/58,1</b>	<b>7/28</b>	<b>9/10,4</b>	<b>8/32</b>	<b>27/31,3</b>

Tabela 5. Tipo de tratamento realizado versus diálise e óbito entre Idoso e Jovem.

	Diálise		Óbito	
	Idosos n=25	Jovens n=86	Idosos n=25	Jovens n=86
IECA ou BRA sem imunossupressor (n/%)	2/8	2/2,3	-	-
Inibidor de Calcineurina (n / %)	1/4	-	-	-
Corticóide e ciclofosfamida(n/%)	1/4	-	-	1/1,1-
Azatioprina ou Micofenolato (n / %)	-	-	-	-
Mais de um imunossupressor (n / %)	-	4/4,7	-	-
Não tratado (n / %) (sem IECA ou imunossupressor)	4/16	2/2,3	-	3/3,5
<b>Total n/%</b>	<b>8/32</b>	<b>8/9,3</b>	<b>-</b>	<b>4/4,6</b>

## 5.0 – DISCUSSÃO

A NM é uma doença de depósito de complexos imunes na região subepitelial o que gera um dano estrutural dos podócitos e com isso o aparecimento da proteinúria. A NM é a principal causa de síndrome nefrótica a partir dos 40 anos e por isso se torna motivo de nosso estudo de forma a avaliar o comportamento da doença nos pacientes acima dos 60 anos comparando-os aos jovens. Cerca de 35% das biópsias realizadas hoje são para investigação de síndrome nefrótica. Antigamente a idade poderia ser considerada um fator de risco para a realização da mesma, hoje não é mais uma contraindicação e deve ser avaliada individualmente.

Com o aumento da expectativa de vida, o conceito de velhice vem mudando nos últimos anos. As publicações que antes consideravam os idosos com idade superior a 60 anos, hoje esse limite vem aumentando gradativamente<sup>4</sup>. O grupo dos idosos costumam ter doenças crônicas e são mais susceptíveis a eventos agudos e neste cenário a biópsia renal tem auxiliado a um diagnóstico preciso permitindo a possibilidade de tratamento.

Em nossa casuística, dos 214 pacientes estudados, 45 pacientes (21%) tinham 60 anos ou mais de idade ao diagnóstico, com prevalência do sexo masculino e de brancos independente da faixa etária estudada, sendo semelhantes aos achados de outros estudos<sup>5-7</sup>.

A comparação dos pacientes idosos versus jovens neste estudo não mostrou diferença em intensidade de síndrome nefrótica, visto que a proteinúria e albumina sérica foram semelhantes nesses grupos. Contudo, os idosos apresentaram níveis séricos de creatinina mais elevados e maior porcentagem de hipertensão arterial ao diagnóstico, com maiores taxas de encaminhamento à TRS ao final do acompanhamento. Então idade poderia ser considerada um fator de mau prognóstico, contudo, em estudo de Tu et al, a análise multivariada mostrou associação da menor sobrevida renal somente com o sexo masculino e hipoalbuminemia<sup>33</sup>.

Análise de dados de biópsia renal para avaliação prognóstica são raros mas um estudo recente fez uma avaliação quanto ao grau de fibrose intersticial e seu desfecho primário o início de diálise. Como esperado o grupo de pacientes que apresentam fibrose intersticial acima de 50% da amostra progrediu mais

rapidamente para doença renal crônica dialítica com tempo médio de 1,2 anos comparativamente com os grupos de fibrose de 25-49% e 0-24% com 6,5 anos e 10 anos respectivamente com  $p < 0,001$ . Embora não sabendo explicar o motivo mas tiveram um grupo com fibrose maior que 80% que foram acompanhados por 10 anos e não evoluíram neste prazo para diálise. Desta maneira nos faz refletir sobre até quando investigar quando se está acima de fibrose de 50%, na qual muitas das vezes não instituímos tratamento neste grupo por avaliar erroneamente que não terá grandes benefícios<sup>34</sup>.

.Em nosso estudo retrospectivo foi demonstrado que quanto maior o grau de fibrose intersticial e esclerose glomerular, apesar de não haver diferença entre os grupos, nós encontramos sinais de cronicidade à biópsia renal, com 30,8% das biópsias renais com algum grau de fibrose intersticial e 15,8% de acometimento de vasos.

Em nossa casuística do grupo dos idosos que evoluíram para diálise (oito pacientes) 2 tinham crescentes e apenas um com fibrose acima de 60% e já os jovens apenas um tinha fibrose de 90% os restantes com fibrose menor que 50%.

Os dados de imunofluorescência relacionados ao depósito de C1q, IgA e imunoglobulina monoclonal, que ocorreram em 12, 10,6 e 4,3%, respectivamente, em nossa casuística, nos alerta para a busca de formas secundárias, contudo, o fato de não encontrarmos essa causa em alguns pacientes, nos deixa intrigados com a explicação patogênica da NM nesses casos. A presença de C1q esteve em pacientes com sífilis, esquistossomose, artrite reumatóide e aplasia de medula. Embora a grande maioria dos casos de Nefropatia Membranosa ser encontrado depósitos policlonais, poucos estudos avaliaram a presença de apenas de cadeia leve à imunofluorescência, apenas 0,95% dos casos de NMP. Komatsuda et al e Guiard et al avaliaram 3 e 14 casos respectivamente com NMP associado a doenças linfoproliferativas. Stratti et al revisou 49 biópsias renais de pacientes com doenças linfoproliferativas e observou que quando apresentava doença renal a nefropatia membranoproliferativa era a mais prevalente e somente 2 casos(4%) era Nefropatia Membranosa<sup>35</sup>. Na nossa amostra as cadeias leves estiveram presentes no grupo dos jovens em 21% versus 38% nos idosos.

Também em nosso estudo, a classificação de NM entre primária e secundária ficou bem próximo a literatura<sup>12</sup>, com 83,18% de causa primária e 16,82% secundária, com destaque para o predomínio da etiologia infecciosa. A associação com neoplasia ocorreu em 10 pacientes da amostra, o que corresponde a 4,6% de acometimento da amostra total (n=214), contudo, proporcionalmente, essa etiologia foi maior no grupo dos pacientes idosos e, portanto, merece a atenção dos clínicos, haja visto que ainda não há um protocolo estabelecido de investigação de neoplasia em pacientes com NM.

Identificar os fatores de risco antes de ser instituído um tratamento é muito importante para não expor o paciente a medicações e seus efeitos colaterais. No início de diagnóstico da NM, classificar o paciente em baixo risco (menos de 4g/24h por dia), moderado (4 a 8g /dia) e alto risco (acima de 8g/dia), segundo score de Toronto. Para o paciente de baixo risco, recomenda-se usar terapia anti-proteinúrica, ao passo que os pacientes de moderado/alto risco poderão ser candidatos a terapia imunossupressora imediatamente<sup>36</sup>.

A remissão completa ocorre em 5 a 30% dos casos e a parcial em torno de 25 a 40%. A evolução para estágio de doença renal terminal em pacientes não tratados com síndrome nefrótica é de aproximadamente 14% em cinco anos de doença, 35% em dez anos e 41% em quinze anos<sup>37,38</sup>. Nossos dados mostraram após mediana de tempo de 4 anos, a remissão completa ocorreu em 54% e remissão parcial em 14,4% dos pacientes, destacando que os idosos tiveram a mesma proporção de remissão completa, porém, maior taxa de remissão parcial. Esses dados mostram que apesar da evolução para TRS em 32% do grupo idoso, a maior proporção foi de uma resposta positiva, reforçando que independentemente da idade o diagnóstico e tratamento dessa glomerulopatia será positivo.

Com as novas descobertas de marcadores como o anti PLA2R podemos fazer não somente o diagnóstico, mas também usar no seguimento do tratamento com a dosagem de seus níveis de forma seriada, porém neste estudo não foi abordado o anti PLA2R pois se trata de um estudo retrospectivo e de épocas onde ainda não era feito essa dosagem como rotina de investigação das glomerulopatias. Entretanto, consideramos que estudos como o nosso servirão de comparativo futuro para as casuísticas de NM com uso do anti-PLA2R e assim

nos mostrarão qual a real mudança que a introdução desse anticorpo trouxe em relação ao seguimento desses pacientes.

## **6.0- CONCLUSÃO**

O estudo mostra que apesar de a Nefropatia Membranosa ser a principal causa de síndrome nefrótica em idosos ela foi mais prevalente na faixa etária abaixo de 60 anos em nossa casuística. Mesmo com o achado de maior evolução para terapia renal substitutiva, os pacientes idosos tiveram taxas de remissão comparadas aos jovens e nenhum óbito, mostrando benefícios da busca do diagnóstico e do tratamento da Nefropatia Membranosa nesse grupo de pacientes. As causas secundárias corresponderam a menos de 20% da casuística, contudo a associação com neoplasia foi maior no grupo idoso.

## REFERÊNCIAS

- 1- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *J Bras Nefrol* 2017; 39(3):261-266.
- 2- Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 983-997.
- 3- Jones DB. Nephrotic Glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1957; 33(2): 313-329.
- 4-O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 661–669.
- 5- Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R, on behalf of the spanish registry of glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66:898-904.
- 6- Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; 16(4): 319-329.
- 7- Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G. Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. *J Nephrol* 2001; 14(5):340-52.
- 8- Verde E, Quiroga B, Riviera F, López-Gómez JM. Renal biopsy in very elderly patients: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2012; 35:230-237
- 9- Dimitrius Moutzouris, Leal Herlitz, Gerald Appel, Markowitz GS, Freudenthal B, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Renal Biopsy in the Very Elderly. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 4(6): 1073–1082
- 10- Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, et al. Patient Age and the Prognosis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Plos One* 2014; 9: 1-9.
- 11- Zent R, Nagai R, Cattran DC. Idiopathic Membranous Nephropathy in the Elderly: A Comparative Study. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 200-206.

- 12- Pani A, Porta C, Cosmai L, Melis P, Floris M, Piras D, Gallieni M, et al. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol* 2016; 29:143–152
- 13- De Vriese AnS, Glasscock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 421-430.
- 14- Li X, Wei D, Zhou Z, Wang B, Xu Y, Pan J, Yang C, et al. Anti-PLA2R Antibodies in Chinese Patients with Membranous Nephropathy. *Med Sci Monit* 2016; 22: 1630-1636.
- 15- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Timothy D Cummins TD, Jon B Klein JB, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21
- 16- Ponticelli C, Glasscock R. Glomerular diseases: membranous nephropathy - a modern view. *J Am Soc Nephrol* 2014;9(3)609-616
- 17- Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364:689-90
- 18- Seifert L, Hoxha E, Eichhoff AM, Zahner G, Dehde S, Reinhard L, Koch-Nolte F, et al. The Most N-Terminal Region of THSD7A Is the Predominant Target for Autoimmunity in THSD7A-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018, 29 (5) 1536-1548.
- 19- Ren S, Wu C, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail.* 2018; 40(1): 306–313.
- 20- Sharma SG, Larsen CP. Tissue staining for THSD7A in glomeruli correlates with serum antibodies in primary membranous nephropathy: a clinicopathological study. *Modern Pathology* 2018; (31): 616–622.
- 21- Seitz-Polski B, Dolla G, Payré C, Girard CA, Polidori J, Zorzi K, Birgy-Barelli E, et al. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with

Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:1517 – 1533.

22- Kimura Y, Miura N, Debiec H, Morita H, Yamada H, Banno S, Ronco P, et al. Circulating antibodies to a-enolase and phospholipase A2 receptor and composition of glomerular deposits in Japanese patients with primary or secondary membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21:117–126.

23- Zhang M, Cui Z, Zhang Y, Qu Z, Wanga X, Wang F, Meng L, et al. Clinical and prognostic significance of glomerular C1q deposits in primary MN. *Clinica Chimica Acta* 2018; 485: 152–157.

24- Rocha AB and Larsen CP. Membranous Glomerulopathy With Light Chain–Restricted Deposits: A Clinicopathological Analysis of 28 Cases. *Kidney Int Reports* 2017; 2: 1141–1148.

25- Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, et al. Allele risk: HLA-DQA1 e PLA (2) R1 in Membranous Nephropathy Idiopathic. *New Engl J Med* 2011; 364: 616 – 626.

26- Le WB, Shi JS, Zhang T, Liu L, Qin HZ, Liang S, Zhang YW, et al. HLA-DRB1\*15:01 and HLA-DRB3\*02:02 in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1642 – 1650.

27- Salant DJ. Genetic variants in membranous nephropathy: Perhaps a perfect storm and not a direct conformeropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 525 – 528.

28- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276

29- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Int Med* 2009; 150 (9): 604-12.

30- Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management Of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36:1953–2041

31 - Diário oficial da Republica Federativa do Brasil publicado em 12/12/2019, Lei nº10.741 de 01 outubro de 2013

32- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 3(1S), S1-S150.

33- Tu WH, Petitti DB, Biava CG, Tulunay O, Hopper J Jr. Membranous nephropathy: predictors of terminal renal failure. *Nephron* 1984;36(2):118-24

34- Hanni J, Lee C, Nolin A et al. Renal interstitial fibrosis: an imperfect predictor of renal disease progression in some patient cohorts  
*Am J Nephrol*.2016;44(9):289-299

35-Rocha A, Larsen C. Membranous glomerulopathy with light chain restricted deposits: a clinicopathological analysis of 28 cases. *Kidney International Reports*(2017)2,1141-1148

36-Raza A, Aggarwal S. Membranous Glomerulonephritis. *StatPearls* 2021 Jun

37 – Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85

38 – Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Joshi K, et al. A randomized controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1899