



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DE LA
GLOMERULOPATÍA MEMBRANOSA PRIMARIA Y LA
IMPORTANCIA SOBRE LA DETECCIÓN EN TEJIDO RENAL DE
LOS ANTÍGENOS INVOLUCRADOS PARA SU DIAGNÓSTICO
PATOLÓGICO**

Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la comisión del programa de estudios
de posgrado en especialidades médicas para optar al grado y título de especialista en
Anatomía patológica

ANA LORENA CASTRO MONTERO

SERVICIO DE PATOLOGÍA, HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO
SAN JOSÉ, COSTA RICA

2021

Dedicatoria

A mi madre por siempre darme su apoyo y amor incondicional en todas las etapas de mi vida.

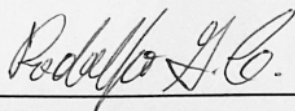
A mi novio por motivarme e inspirarme a alcanzar todas mis metas.

Agradecimientos

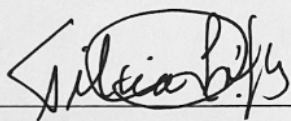
Gracias a todo el servicio de Patología del San Juan de Dios porque durante cuatro años fueron más que mis mentores y compañeros, fueron mi familia y estoy eternamente agradecida por sus enseñanzas.

Gracias al Doctor Ernesto Jiménez Montero por siempre creer en mí e impulsarme a ser una mejor profesional cada día.

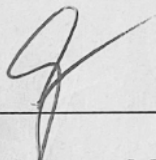
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica/ Doctorado Académico en Anatomía Patológica”



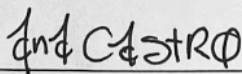
Dr. Rodolfo Guzmán Cervantes.
Tutor



Dra. Tilcia López Quijada
Lectora



Dra. Eva Moreno Medina
Representante del Programa de Posgrado de Especialidades Médicas en Anatomía Patológica



Ana Lorena Castro Montero
Sustentante

Tabla de contenido

Dedicatoria	<i>i</i>
Agradecimientos	<i>ii</i>
Acta de firmas	<i>iii</i>
Tabla de contenido	<i>iv</i>
Resumen	<i>vi</i>
Abstract	<i>vii</i>
Objetivos	<i>viii</i>
Índice de figuras	<i>ix</i>
Índice de tablas	<i>xi</i>
Lista de acrónimos y abreviaturas	<i>xii</i>
Marco teórico	<i>1</i>
Anatomía del riñón del adulto	<i>1</i>
La nefrona	<i>2</i>
Estructura general del glomérulo	<i>2</i>
Organización.	<i>2</i>
Componentes celulares	<i>3</i>
Componentes extracelulares	<i>5</i>
Generalidades y clasificación de la glomerulopatía membranosa	<i>6</i>
Epidemiología de la GMP	<i>8</i>
Mecanismo fisiopatológico y antígenos involucrados en la GMP	<i>9</i>
Endopeptidasa Neutra: GM neonatal	<i>12</i>
Receptor de Fosfolipasa A2 (PLA2R)	<i>12</i>
THSD7A	<i>19</i>
Susceptibilidad genética	<i>21</i>

Mecanismo fisiopatológico compartido _____	21
Nuevos antígenos descubiertos _____	23
Propuesta de una nueva clasificación para la GM _____	26
Potenciales biomarcadores en la GMP _____	27
Histopatología _____	30
Microscopía óptica de luz _____	31
Inmunofluorescencia e inmunohistoquímica _____	34
Microscopía electrónica _____	38
Clínica _____	41
Historia natural y pronóstico _____	42
Relación entre el uso de marcadores serológicos e histológicos _____	44
Generalidades del manejo y tratamiento _____	48
Conclusiones _____	53
Bibliografía _____	54

Resumen

La glomerulopatía membranosa primaria es una enfermedad de origen autoinmune que se caracteriza por el depósito de complejos inmunes en el glomérulo renal, específicamente a nivel subepitelial. Esto se traduce morfológicamente en un patrón de lesión membranoso y clínicamente en un síndrome nefrótico con variabilidad de deterioro de la función renal.

Desde su descripción como una entidad patológica se han descubierto importantes hallazgos en cuanto a su mecanismo patológico de lesión, como por ejemplo el rol del PLA2R y THSD7 como antígenos desencadenantes de la respuesta inmune.

En este trabajo se caracterizan los hallazgos más relevantes y actuales de la fisiopatología de la glomerulopatía membranosa primaria y como estos ha ayudado a entender mejor el pronóstico y evolución clínica de los pacientes.

Además, se detalla la importancia de la detección de los antígenos para un diagnóstico adecuado, tanto a nivel serológico como tisular y la importancia de complementar ambas pruebas para el abordaje completo de la patología.

Abstract

Primary membranous glomerulopathy is a disease of autoimmune origin characterized by the deposition of immune complexes in the renal glomerulus, specifically at the subepithelial level. This translates morphologically into a membranous lesion pattern and clinically into a nephrotic syndrome with variability of impaired renal function.

Since its description as a pathological entity, important findings have been discovered regarding its pathological mechanism of injury, such as the role of PLA2R and THSD7 as antigens that trigger the immune response.

In this revision I characterize the most relevant and current findings of the pathophysiology of primary membranous glomerulopathy and how these have helped to better understand the prognosis and clinical evolution of patients.

In addition, the importance of detecting antigens for an adequate diagnosis is discussed, both at the serological and tisular levels, and the importance of complementing both tests for the complete approach of the pathology

Objetivos

Objetivo general

Analizar las principales características clínico-fisiopatológicas de la glomerulopatía membranosa primaria a partir de una revisión bibliográfica, que permita determinar su abordaje diagnóstico histopatológico y la correlación complementaria de este, con las pruebas serológicas del abordaje diagnóstico clínico.

Objetivos específicos

1. Describir las características histopatológicas del patrón de lesión membranoso para determinar su clasificación etiológica
2. Identificar la presentación y curso clínico de los pacientes con glomerulopatía membranosa primaria
3. Exponer los principales mecanismos descritos en la revisión bibliográfica, sobre la fisiopatología de la glomerulopatía membranosa primaria
4. Extraer de la revisión bibliográfica la evidencia sobre la importancia de determinar la expresión del PLA2R, así como otros antígenos recientemente descritos, para el diagnóstico histopatológico de la glomerulopatía membranosa primaria
5. Presentar la relación entre la detección de autoanticuerpos contra el PLA2R en sangre y la evolución clínica de la enfermedad
6. Determinar la importancia de las pruebas serológicas y las pruebas en tejido renal cuya relación complementan el abordaje diagnóstico de los pacientes con glomerulopatía membranosa primaria.

Índice de figuras

Figura 1	Esquema tridimensional del glomérulo.	3
Figura 2	Pedícelos de los podocitos y membrana basal glomerular. Microscopía electrónica.	5
Figura 3	Clasificación y principales causas de la GM. ___ ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 4	Historia del estudio de la glomerulopatía membranosa.	11
Figura 5	Mecanismo fisiopatológico de la GM neonatal.	12
Figura 6	Esquema de los dominios estructurales del PLA2R y THSD7.	13
Figura 7	Mecanismo de Extensión de epitopos del PLA2R y THSD7.	15
Figura 8	Formación de autoanticuerpos mediada por exposición a PM2.5.	17
Figura 9	Esquema de la teoría sobre la afectación del microambiente en el podocito.	18
Figura 10	Mecanismos de Múltiples Hits.	23
Figura 11	Propuesta de nueva clasificación para la GM.	27
Figura 12	Proteínas candidatas de biomarcadores para GM. ___ ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 13	Candidatos de biomarcadores en ARN para GMP. ___ ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 14	Hallazgos histopatológicos de la GMP.	32
Figura 15	Formación de espículas en la MBG. Tinción de Jones	32
Figura 16	Formación de espículas. Microscopía óptica de luz.	33
Figura 17	Hallazgos histopatológicos de la GM. Tinción de Jones	33
Figura 18	Depósito granular fino de IgG a lo largo de la MBG. Inmunofluorescencia.	35
Figura 19	Positividad para C5b-9 en paciente con GM. Inmunohistoquímica.	36
Figura 20	Marcaje de PLA2R1. Inmunofluorescencia.	36

Figura 21	Inmunohistoquímica para PLA2R1. _____	37
Figura 22	Inmunohistoquímica para THSD7. _____	37
Figura 23	Prevalencia de PLA2R e IgG4 en paciente con GM primaria y secundaria. ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 24	Estadio I del GM. Microscopía electrónica _____	39
Figura 25	Estadio II de la GM. Microscopía electrónica. _____	39
Figura 26	Fase 3 de la GM. Microscopía electrónica. _____	40
Figura 27	Fase 4 de la GM. Microscopía electrónica _____	40
Figura 28	Características clínicas de la GMP. _____ ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 29	Representación esquemática del curso clínico e inmunológico de la GMP. __	44
Figura 30	Sensibilidad y especificidad de anti-PLA2R en sangre ____ ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 31	Interpretación del diagnóstico de la GMP. _____ ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 32	Correlaciones clínicas con los anti-PLA2R en suero. _____ ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 33	Grupos de riesgo en GMP. _____	49
Figura 34	Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la GMP. _____	50
Figura 35	Protocolos para el manejo de pacientes con GMP _____ ¡Error! Marcador no definido.	

Índice de tablas

<i>Tabla 1</i>	<i>Causas comunes de Glomerulopatía membranosa primaria.</i>	<i>8</i>
<i>Tabla 2</i>	<i>Proteínas candidatas para ser biomarcadores en GMP.</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 3</i>	<i>Candidatos de biomarcadores en ARN para GMP</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 4</i>	<i>Características clínicas de la GMP.</i>	<i>41</i>
<i>Tabla 5</i>	<i>Sensibilidad y especificidad de anticuerpos anti-PLA2R en sangre</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 6</i>	<i>Interpretación del diagnóstico de la GMP.</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 7</i>	<i>Correlaciones clínicas asociadas a los niveles de PLA2R en sangre</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 8</i>	<i>Protocolos para el manejo de pacientes con GMP.</i>	<i>51</i>

Lista de acrónimos y abreviaturas

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

CI: Complejos Inmunes

DM: Diabetes Mellitus

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

EPN: Endopeptidasa neutra

ERC: Enfermedad Renal Crónica

GEFS: Glomeruesclerosis Focal y Segmentaria

GM: Glomerulopatía membranosa

GMP: Glomerulopatía membranosa primaria

GMS: Glomerulopatía membranosa secundaria

IHQ: Inmunohistoquímica

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

LNH: Linfoma No Hodgkin

MBG: Membrana Basal Glomerular

NELL-1: Factor de crecimiento neural epidérmico

NEP: Endopeptidasa neural

PLA2R: Receptor de fosfolipasa A2

PM 2.5: Partículas finas inhalables con diámetro igual o menos a 2.5 micras

PAS: Ácido Peryódico de Schiff

Sema 3B: Semaforina 3B

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

THSD7: trombospondina tipo 1 con dominio 7 A

WB: Western Blot

Marco teórico

Anatomía del riñón del adulto

Los riñones son órganos sólidos pares localizados en la cavidad retroperitoneal y se extienden desde la duodécima vertebra torácica hasta la tercera vértebra lumbar, donde se encuentran rodeados por una cápsula de tejido conjuntivo y abundante tejido adiposo (Mills, 2019).

Cada riñón pesa entre 125 a 170g en hombres y 115 a 155g en mujeres y miden de 10 a 12 cm de longitud, de 5 a 7.5cm de ancho y 2.5-3cm de grosor (Mills, 2019).

El borde medial es cóncavo y en este se localiza el hilio renal en el cual se localizan los vasos sanguíneos, nervios y uréter. Por dentro del hilio se localiza el seno renal el cual está lleno de tejido adiposo y es contiguo con la grasa perirrenal. En el seno renal la cápsula no rodea el parénquima cortical por lo que es un sitio de importancia en términos de diseminación tumoral (Ross, 2018).

Hacia el exterior la corteza externa, la cual mide 1cm de grosor, está compuesta por glomérulos renales, túbulos contorneados, túbulos rectos, túbulos conectores, conductos colectores y una red vascular extensa (Ross, 2018).

El segundo componente es la médula interna la cual contiene túbulos rectos y conductos colectores acompañados por los vasos rectos que discurren en forma paralela a los diversos túbulos (Mills, 2019).

Hacia el interior la médula que contiene 8 a 12 estructuras cónicas denominadas pirámides, la porción distal de estas se extiende hacia la pelvis renal para formar las papilas. De la base de las pirámides se extienden estriaciones hacia la corteza que se denominan los rayos medulares (Mills, 2019).

Una pirámide junto con el parénquima cortical que la rodea constituyen un lóbulo renal y en el ser humano hay aproximadamente 14 por riñón. Los lóbulos se dividen en lobulillos que están compuestos por un rayo medular y la corteza que lo rodea, este rayo medular contiene el conducto colector para un grupo de nefronas y esto se denomina la unidad secretora renal. (Ross, 2018).

La pelvis renal es una expansión del uréter superior, de esta se extienden dos o tres cálices mayores que a su vez se dividen en cálices menores que es donde protruyen las papilas (Mills, 2019).

La nefrona

La nefrona es la unidad estructural y funcional del riñón y está formada por: glomérulo, túbulo proximal, segmento delgado y túbulo distal. El número total de nefronas varía en cada individuo, pero en general son de 600 000 a 1 200 000 por riñón (Mills, 2019).

En las nefronas se produce la orina, por lo que se consideran el equivalente a la porción secretora de otras glándulas y la recolección de esta depende de los conductos colectores para ser posteriormente excretada por las vías urinarias (Ross, 2018).

Las nefronas se pueden clasificar en aquellas con asa de Henle corta o larga y esto va a depender de la posición del glomérulo en la corteza renal. En los riñones humanos hay 7 veces más nefronas de asa corta que de asa larga y esto correlaciona con la capacidad de concentración urinaria en los mamíferos (Mills, 2019).

El túbulo conector une la nefrona con el sistema de túbulos colectores, el cual incluye: túbulo colector inicial, ducto colector cortical, ducto colector de la médula externa y ducto colector de la médula interna (Mills, 2019).

Estructura general del glomérulo

Organización.

1. El glomérulo renal consiste en una estructura ovoide compuesta por un ovillo de capilares sostenidos sobre una estructura de tejido conectivo, este se encuentra flotando en el espacio urinario que a su vez está tapizado por una estructura llamada la cápsula de Bowman.

EL glomérulo mide aproximadamente 200 micras de tamaño y la organización de sus capilares es especial ya que se encuentran entre dos arteriolas, lo que permite regular la presión para el control de la filtración glomerular (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

El glomérulo está formado por componentes celulares y extracelulares y varios elementos de estos componentes configuran la barrera de filtración glomerular (Ver figura 1).

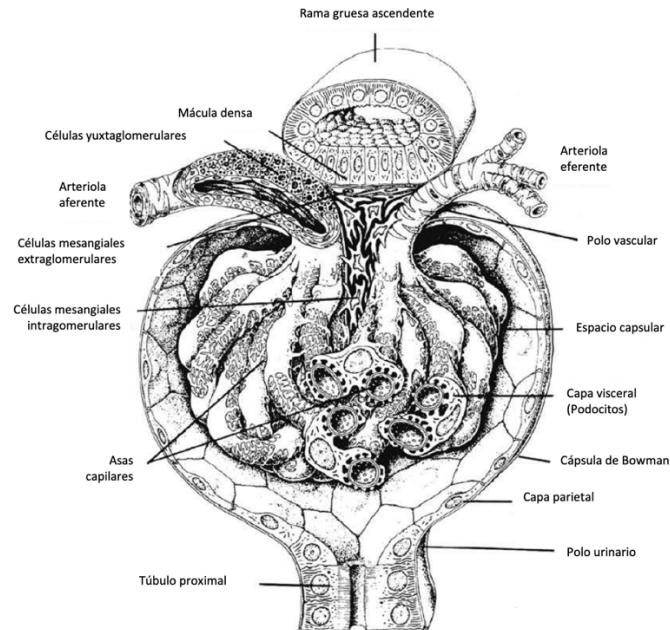


Figura 1 Esquema tridimensional del glomérulo.

Tomado y modificado de: Mills, S. (2019). *Histology for pathologists*. Wolters Kluwer. 2051-2077

Componentes celulares

1. Células endoteliales

Las células endoteliales tapizan la superficie interna de las asas capilares y están compuestas por áreas de citoplasma fenestrado (las fenestraciones miden aproximadamente 70 a 100 nm de diámetro) que se localizan a lo largo de la membrana basal glomerular y áreas de citoplasma no fenestrado donde usualmente se encuentra el núcleo y las organelas, estas áreas se encuentran sobre la matriz mesangial (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

Estas células se encargan de regular el paso de moléculas a través de la pared capilar, tanto por medio de las fenestraciones, las cuales no tienen diafragma como por una barrera de cargas (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

Sobre la cara luminal de estas células se encuentra una red de carbohidratos denominada la capa superficial epitelial que es parte de los componentes de la barrera de filtración.

Además, las células endoteliales secretan sustancias que forman parte de la respuesta inmune y de la regulación de la coagulación (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

2. Células mesangiales

Son células con múltiples procesos citoplasmáticos que se encuentran sobre la matriz mesangial, aproximadamente 1-2 núcleos por área de matriz. Estos procesos citoplasmáticos se extienden hacia células endoteliales, la membrana basal glomerular y otras células mesangiales (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

Presentan características similares a células de músculo liso, dadas por la presencia de proteínas contráctiles en su citoplasma y se encargan de producir moléculas que estimulan la proliferación o degradación de la matriz en respuesta a daño glomerular (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

3. Podocitos

Son las células más grandes localizadas en el glomérulo, tienen un cuerpo grande y múltiples procesos citoplasmáticos que se extienden hasta formar unas estructuras denominadas los pedicelos (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

El cuerpo alberga el núcleo y las principales organelas de la célula y está separado de la membrana basal glomerular por un espacio subpodocitario y los pedicelos. Basado en diversos estudios se cree que este espacio permite regular el flujo del ultrafiltrado, participando en la modulación de la permeabilidad de la barrera de filtración (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

Los pedicelos de los diferentes podocitos se encuentran unidos entre sí por una estructura llamada el diafragma de hendidura, que está compuesto por diversas proteínas en una configuración tipo cremallera y es un elemento vital para determinar la permeabilidad de la barrera de filtración (Ver figura 2).



Figura 2 Pedicelos de los podocitos y membrana basal glomerular. Microscopía electrónica.

Tomado de: Mills, S. (2019). Histology for pathologists. Wolters Kluwer. 2051-2077

4. Células parietales

Son células escamosas aplanadas que tapizan la superficie de la cápsula de Bowman. En el polo vascular se continúan con los podocitos y hacia el polo urinario hacen una transición abrupta hacia células cuboideas del epitelio tubular (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

A pesar de su similitud morfológica en esta capa hay una variedad de células y estas responden al daño glomerular con proliferación y secreción de matriz extracelular (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

Componentes extracelulares

1. Matriz mesangial

Se encarga de dar soporte a la estructura del glomérulo y es más porosa que la membrana basal glomerular por lo que ciertas macromoléculas pueden atravesarla fácilmente. Está organizada en microfibrillas que contienen en su superficie fibronectina, la proteína más abundante de la matriz mesangial (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

2. Membrana basal glomerular

La membrana basal glomerular es una red conformada por la fusión de la lámina basal de los podocitos y las células endoteliales, por esta razón es más gruesa que la membrana basal glomerular de otros sitios del cuerpo y por medio de estudios de microscopía electrónica se identificaron 3 regiones:

- Lámina rara interna
- Lámina densa
- Lámina rara externa

Está formada por colágenos de tipo IV, glicoproteínas y proteoglucanos y se encarga de regular la filtración, soporte estructural y contiene ligandos que participan en la señalización celular (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

3. Cápsula de Bowman

Barrera de tejido conectivo que separa el espacio urinario del intersticio, forma esférica y tapizado por las células epiteliales parietales. Los fibroblastos del intersticio se adhieren a esta para mantener la forma del glomérulo (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

La barrera de filtración está compuesta entonces por células endoteliales, la membrana basal glomerular, el diafragma de hendidura y el espacio subpodocitario. En conjunto estas estructuras filtran las moléculas en base a carga, forma y tamaño. En el caso de la glomerulopatía membranosa se produce una alteración de esta barrera que se refleja en los hallazgos morfológicos y se traduce clínicamente a proteinuria (Jennette, 2014) (Colvin, 2016).

Generalidades y clasificación de la glomerulopatía membranosa

La glomerulopatía membranosa (GM) se refiere a un patrón de lesión glomerular que fue descrito como una entidad por primera vez en 1956 y en el cual se observan cambios únicos en la membrana basal glomerular, así como engrosamiento de la pared capilar (Starzyńska-Kubicka et al, 2018)

Estos cambios morfológicos correlacionan con el mecanismo fisiopatológico en el cual se presenta un depósito de complejos inmunes a nivel subepitelial en la membrana basal glomerular (Keri et al, 2019)

Dentro de este patrón existe todo un espectro de etiologías que históricamente ha clasificado en dos grupos principales, pero se puede agregar un tercer grupo etiológico:

1. Glomerulopatía membranosa primaria: enfermedad autoinmune específica del riñón con una respuesta humoral contra un antígeno localizado en el podocito. El 70 a 80% de los casos de GM son de tipo primaria. (Alsharhan et al, 2021). Posterior al descubrimiento de la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica se logra identificar como entidad clínico patológica (Keri et al, 2019). Su origen autoimmune fue confirmado con la descripción del antígeno PLA2R en el año 2009. (Cattran et al, 2017)
2. Glomerulopatía membranosa secundaria: los complejos inmunes que se forman son contra antígenos que no son de origen renal y está relacionada con procesos sistémicos como: infecciones, drogas, enfermedades autoinmunes sistémicas, etc. El tratamiento del proceso de fondo lleva a la resolución de la GM. (Alsharhan et al, 2021).
3. Además existe un tipo de GM aloimmune que podemos observar en múltiples situaciones: primero en el caso antenatal en donde madres genéticamente deficientes de endopeptidasa neutral se inmunizan en un embarazo o aborto previo, por lo que en un segundo embarazo los anticuerpos cruzan la barrera hemato-placentaria y afectan la endopeptidasa neutral localizada en los podocitos del feto porque lo que el neonato se presenta con una GM que resuelve al aclarar los anticuerpos maternos. También podemos observarla posterior a trasplante de progenitores eritropoyéticos, enfermedad de injerto vs huésped y postrasplante renal, en donde hay una discrepancia entre antígenos del hospedero y del donador que llevan a activación y de la respuesta humoral (Alsharhan et al, 2021) (Rojas-Rivera & Arduán, 2021).

En la Tabla 1 se menciona la clasificación y causas comunes de la glomerulopatía membranosa. (Alsharhan et al, 2021)

Tabla 1 Causas comunes de Glomerulopatía membranosa primaria.

Primaria

- Asociada a PLA2R
- Asociada a THSD7
- Asociada a NELL-1
- Asociada a Sema3B
- No caracterizada

Secundaria

- Enfermedad autoinmune/colágeno-vascular: LES, Enfermedad del tejido conjuntivo, Síndrome de Sjogren, tiroiditis, Sarcoidosis, dermatitis herpetiforme
- Infección: Hepatitis B, Hepatitis C, malaria, sífilis secundaria o congénita, lepra
- Drogas, toxinas: AINES, sales de oro, penicilina, mercurio, albúmina sérica bovina catiónica
- Malignidad: carcinomas de órganos sólidos son los más comunes (pulmón, mama, colon y riñón), LNH, leucemia.

Alloimmune

- Antenatal causada por anticuerpos anti-NEP
- De novo en riñón trasplantado
- Enfermedad injerto vs Huésped

Siglas: LES: Lupus eritematoso sistémico, AINES: Antinflamatorios no esteroideos, LNH: Linfoma No Hodgkin

Modificada de: Alsharhan, L., & Beck Jr, L. H. (2021). Membranous nephropathy: core curriculum 2021. American Journal of Kidney Diseases.

Epidemiología de la GMP

Las glomerulopatías son enfermedades raras, pero continúan siendo la principal causa de desarrollo de fallo renal y además conllevan altas cargas de morbilidad para los pacientes, tanto por la patología propiamente como por el tratamiento asociado (AlYousef et al, 2020). En el caso específico de la glomerulopatía membranosa se ha visto una fluctuación en ciertas regiones en cuanto a su prevalencia.

En años previos la GM era la glomerulopatía más común en adultos, sin embargo, ahora en países desarrollados es sobrepasada por la glomerulonefritis asociada a inmunoglobulina A

o glomeruloesclerosis focal y segmentaria, dependiendo de la zona, pero aún así sigue manteniéndose en los primeros tres lugares. (Starzyńska-Kubicka et al, 2018)

En estudios de países en desarrollo se ha visto un aumento en la incidencia de la GM y los autores lo relacionan, entre otros, a factores ambientales como la exposición a aire de baja calidad con altos niveles de materia particulada 1.2 (PM 2.5, por sus siglas en inglés). (Woo et al, 2019) (OEHHA, 2021).

La PM2.5 son partículas de aire con diámetro de 2.5 micrómetros o menor y contiene: polvo, hollín, metales y sustancias químicas orgánicas. Cada aumento de 10mg/m³ de concentración de PM2.5 por encima de 70mg/m³ se asocia a un riesgo mayor de GM del 14% (Liu et al, 2019) (OEHHA, 2021). El papel de los niveles de PM 2.5 se tratará más ampliamente en la sección de mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.

La GMP es la principal causa de síndrome nefrótico en pacientes caucásicos no diabéticos y su incidencia aumenta con la edad. La edad media de presentación es de 50 años, pero con un rango de presentación muy amplio con respecto a la edad. (Alsharhan et al, 2021)

En pacientes pediátricos es infrecuente y generalmente es secundaria, sin embargo, existe un nuevo antígeno descrito llamado Sema 3B que puede producir una GMP en niños. En varios estudios se demostró que la prevalencia en adolescentes es similar a la observada en adultos en el caso de la GMP asociada a Receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R) (Zhang et al, 2019) (Scoichiro et al, 2016).

Generalmente hay una mayor prevalencia en el sexo masculino, aunque algunos de los nuevos antígenos descritos son más comunes en mujeres. (Alsharhan et al, 2021).

Mecanismo fisiopatológico y antígenos involucrados en la GMP

La definición de la GMP como una entidad clínico-patológica ha evolucionado a lo largo de los años con importantes hitos en su historia. En 1946 Bell la describe por primera vez como una enfermedad glomerular en la cual hay un engrosamiento de la MBG que clínicamente se traduce a proteinuria y edema (Liu et al, 2019).

Entre los años 1956 y 1957 se realizan dos importantes descubrimientos: Mellors y Orgeta utilizaron la técnica de inmunofluorescencia para detectar la presencia de inmunoglobulinas en los depósitos de complejos inmunes; y Jones desarrolló la tinción de metenamina-plata-

ácido periódico de Schiff la cual le permitió observar la formación de “espículas” en los glomérulos de pacientes con GM (Liu et al, 2019) (Starzyńska-Kubicka et al, 2018).

Posteriormente en 1959 Movat utiliza microscopía electrónica para establecer una relación de causalidad entre el engrosamiento de la MBG y el depósito de proteínas en el espacio subepitelial (Liu et al, 2019).

En ese mismo año Heymann establece un modelo animal que se conoce como la Nefritis de Heymann (NH), la cual se puede desarrollar por medio de dos vías:

La NH activa en la cual se inocularon ratas con componentes del borde en cepillo del túbulo proximal y la producción de anticuerpos autólogos se da por el propio animal y la NH pasiva en la cual se le administró a las ratas suero con anticuerpos contra el borde en cepillo, por lo que el desarrollo de la lesión fue más rápido con una fase inicial de unión de los anticuerpos inoculados a los podocitos y una fase análoga en la que el animal desarrolla sus propios anticuerpos (Liu et al, 2019) (Starzyńska-Kubicka et al, 2018).

Inicialmente cuando se desarrolló la NH se creía que la formación de complejos inmunes se daba en sangre, pero en 1978 dos grupos demostraron que la NH se podía desarrollar en riñones aislados de ratas con la inoculación del suero con anticuerpos, demostrando que la formación de complejos inmunes realmente se daba in situ. (Liu et al, 2019)

Posteriormente se identificó que el antígeno que inducía la NH era la Megalina, pero este antígeno no estaba presente en los riñones de los seres humanos. A pesar de no ser el antígeno responsable por la GM en humanos, este modelo permitió establecer un posible mecanismo patológico para la GM. (Liu et al, 2019)

Durante los siguientes años las investigaciones se centraron en la búsqueda del antígeno responsable para la GM (Ver figura 3).

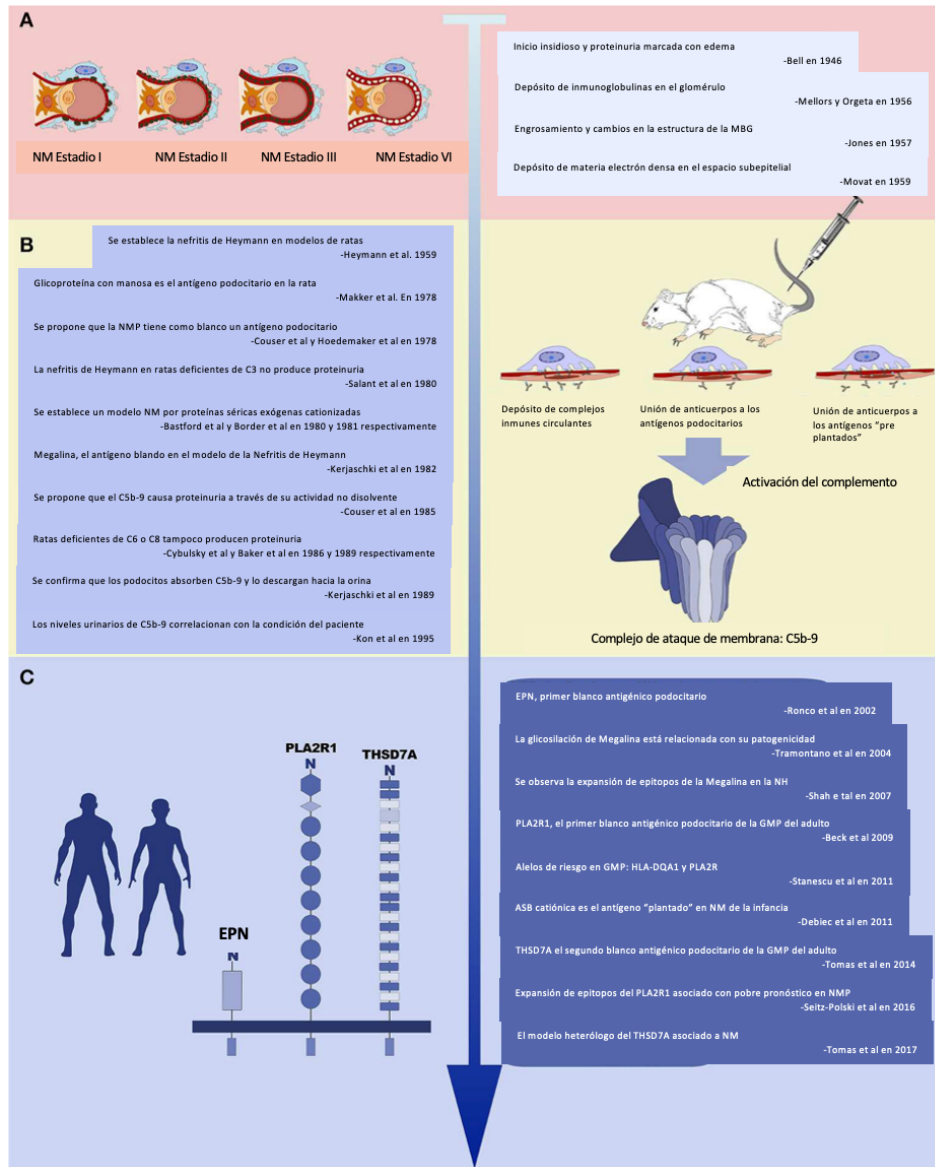


Figura 3 Historia del estudio de la glomerulopatía membranosa.

Abreviaciones: NM: Nefropatía Membranosa, MBG: Membrana basal glomerular, PLA2R: Receptor de fosfolipasa A2, THSD7A: trombospondina tipo 1 con dominio 7 A, EPN: Endopeptidasa neural, ABS: Albúmina Sérica Bovina, NH: Nefritis de Heymann, NM: Nefropatía membranosa, NMP: Nefropatía membranosa primaria.

Tomado y modificado de: Liu, W., Gao, C., Dai, H., Zheng, Y., Dong, Z., Gao, Y., ... & Shi, J. (2019). Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role. *Frontiers in immunology*, 10, 1809.

Endopeptidasa Neutra: GM neonatal

En el año 2002 se identifica la endopeptidasa neutra (EPN) como el antígeno responsable del desarrollo de GM en neonatos cuyas madres son deficientes en esta enzima.

Como se describió previamente en el apartado de clasificación de la GM, se han descrito varias familias con mutaciones sin sentido (que genera una proteína truncada y disfuncional) en el exón 7 del gen EPN, esta deficiencia es asintomática en las madres, sin embargo, al exponerse a la EPN en un embarazo o aborto previo, desarrollan anticuerpos con la capacidad de atravesar la placenta y atacar la proteína localizada en los podocitos del feto (Ver figura 4) (Ronco & Debiec, 2017).

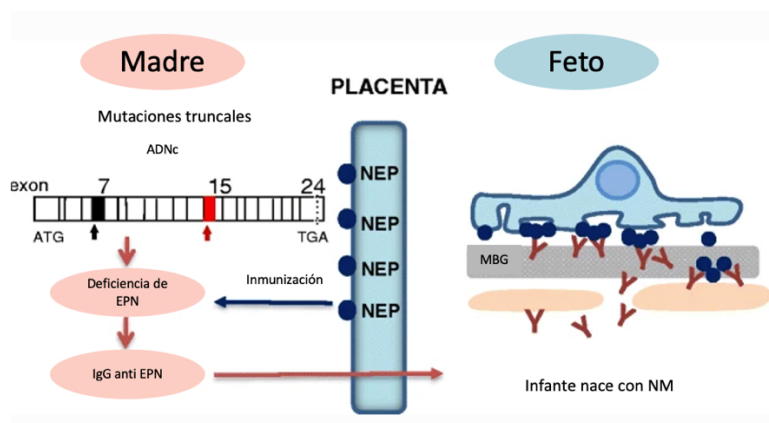


Figura 4 Mecanismo fisiopatológico de la GM neonatal.

Siglas: MBG: Membrana Basal Glomerular, EPN: Endopeptidasa neural, NM: Nefropatía membranosa

Tomado y modificado de: Ronco, P., & Debiec, H. (2017). A podocyte view of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to the childhood human disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 469(7), 997-1005.

Receptor de Fosfolipasa A2 (PLA2R)

En el año 2009 Beck et al descubrieron la presencia de anticuerpos contra el PLA2R en aproximadamente 70% de los pacientes con GM, identificándolo como un antígeno responsable del desarrollo de esta patología.

El PLA2R es una glicoproteína transmembrana de 185 kDa miembro de la familia de los receptores de manosa. Su estructura está compuesta por:

- Una porción extracelular que contiene un dominio N-terminal rico en cisteína (CysR), un dominio de fibronectina tipo 2 (FnII) y 8 dominios de “tipo C similar a lecitina” (CTLDS)
- Una porción intracitoplasmática que contiene motivos estructurales que regulan el reciclaje endocítico (ver figura 5).

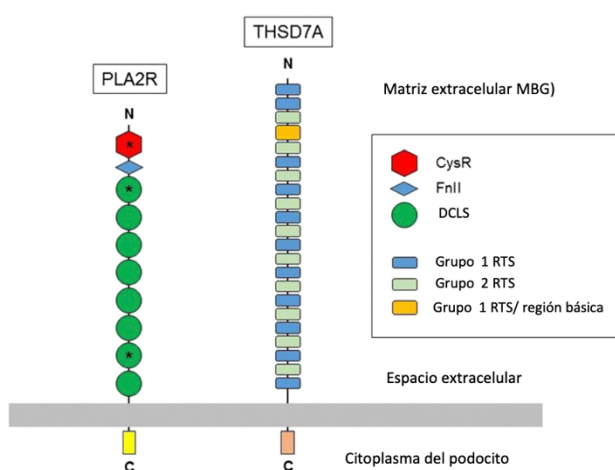


Figura 5 Esquema de los dominios estructurales del PLA2R y THSD7.

Abreviaciones: PLA2R: Receptor de Fosfolipasa A2, THSD7A: trombospondina tipo 1 con dominio 7 A, MBG: Membrana Basal Glomerular, CysR: Dominio N-terminal rico en cisteína, FnII: Dominio de fibronectina tipo 2, DCSL: Dominios tipo C similares a Lecitina, RTS: repeticiones de Trombospondina-1.

Tomado y modificado de: Beck, L. H. (2017). PLA2R and THSD7A: disparate paths to the same disease?. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(9), 2579-2589.

Epitopos del PLA2R

Una serie de estudios lograron demostrar que la región CysR es la correspondiente al epitopo humoral inmunodominante, sin embargo, también se demostró que los dominios CTDL1 y CTDL7 tenían epitopos reactivos (Zhang et al, 2021).

Con investigaciones adicionales se demostró que en la respuesta humoral contra el PLA2R sucede un fenómeno también observado en la NH que se conoce como extensión de epitopos. En la extensión de epitopos se da una respuesta humoral inicial contra el epitopo inmnodominante, en este caso el CysR, sin embargo, conforme la enfermedad progresa se exponen otros epitopos dominantes en regiones cercanas (como en CTDL1 Y CTDL7) y esto expande la respuesta inmune (Ver figura 6) (Beck, 2017)

Este fenómeno se ha vinculado con resistencia al tratamiento y mal pronóstico en la evolución clínica de los pacientes, así como niveles más altos de anticuerpos (Liu et al, 2019). El PLA2R es el receptor encargado de la eliminación de la fosfolipasa A2 (PLA2) aunque el mecanismo por el cual lo realiza aún no es conocido. Sin embargo, debido a las propiedades endocíticas del PLA2R, Liu et al propone una hipótesis en la cual el dominio extracelular del PLA2R une la PLA2 y la transporta al interior de la célula (Zhang et al, 2021).

En la configuración normal del PLA2R el ectodominio se organiza en una forma de doble anillo en un pH ácido, pero en condiciones de pH básico se extiende y expone más fácilmente los epitopos, por lo que este mecanismo podría estar relacionado con la exposición de los antígenos en la respuesta inmune (Zhang et al, 2021).

La segunda parte de la teoría propuesta por Liu et al es que los anticuerpos que se unen inicialmente al PLA2R inactivan sus capacidades endocíticas por lo que queda expuesto por más tiempo en la membrana y el cambio conformacional asociado al pH expone el resto de los epitopos.

Otra característica observada en la NH y también con los anticuerpos del PLA2R es que agregar agentes reductores elimina la adhesión de los anticuerpos a los antígenos, es por esto que con los estudios iniciales de Western Blot que se realizaron no se lograban encontrar los anticuerpos de la GM, porque uno de los pasos de este proceso implicaba la adhesión de agentes reductores (Beck, 2017)

Este hecho lo que demuestra es que el epitopo al cual se unen los anticuerpos es conformacional y requiere la presencia de los puentes de disulfuro para unirse.

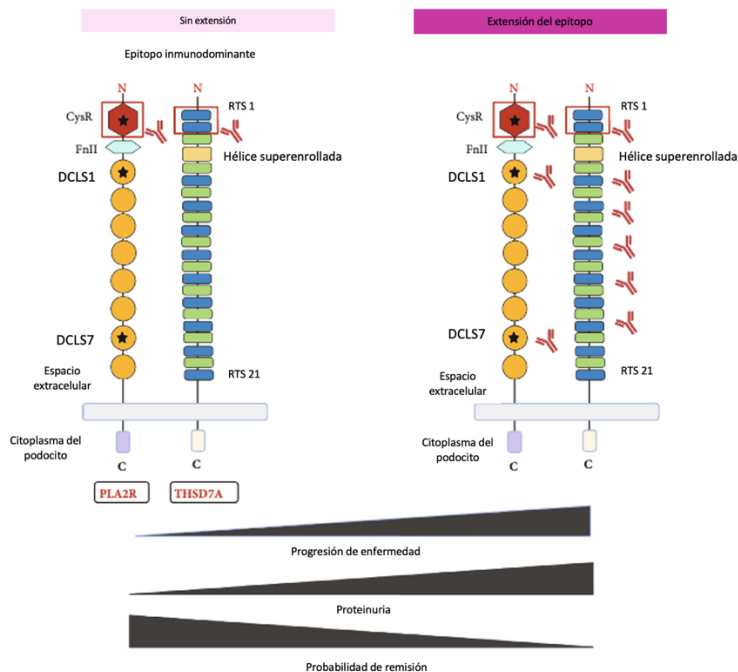


Figura 6 Mecanismo de Extensión de epitopos del PLA2R y THSD7.

Abreviaciones: PLA2R: Receptor de Fosfolipasa A2, THSD7A: trombospondina tipo 1 con dominio 7 A, MBG: Membrana Basal Glomerular, CysR: Dominio N-terminal rico en cisteína, FnII: Dominio de fibronectina tipo 2, DCSL: Dominios tipo C similares a Lecitina, RTS: repeticiones de Trombospondina-1.

Tomado y modificado de: Zhang, P., Huang, W., Zheng, Q., Tang, J., Dong, Z., Jiang, Y., ... & Liu, W. (2021). A Novel Insight into the Role of PLA2R and THSD7A in Membranous Nephropathy. *Journal of Immunology Research*, 2021.

Exposición extrarrenal del PLA2R

El receptor del PLA2R además de localizarse en los podocitos lo encontramos en neutrófilos, macrófagos pulmonares y células epiteliales de la vía aérea. Debido a las características de la barrera de filtración del glomérulo, aunque esta estuviera dañada, no es posible para las células presentadoras de antígenos acceder a los podocitos para exponerse al antígeno.

Una de las hipótesis que han planteado varios autores es la exposición extrarrenal del antígeno por medio de la inhalación de aire contaminado con PM 2.5 (Liu et al, 2019).

En este escenario la aspiración de aire contaminado con PM 2.5 produce inflamación pulmonar que lleva a un estado de estrés oxidativo. Partículas como hidrocarburos y metales de transición estimulan directamente la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, en inglés: reactive oxygen species) y células inflamatorias como los neutrófilos y macrófagos también promueven un estado de estrés oxidativo como parte de la respuesta inflamatoria (Liu et al, 2019).

Este estado de inflamación y estrés oxidativo es un ambiente que estimula la formación de puentes disulfuro y los neutrófilos y macrófagos además salen al espacio alveolar y se exponen a este ambiente donde, además, van a liberar trampas extracelulares que contienen el PLA2R. Es por esto que se cree que la exposición a estas partículas hace que el PLA2R sea más fácil de reconocer por el sistema inmune y así iniciar el mecanismo patológico de la GM (Liu et al, 2019).

Otra hipótesis es que además, la exposición a PM2.5 aumenta la respuesta autoinmune y estimula la presentación de antígenos.

Adicionalmente se hipotetizó que la exposición a PM2.5 causa daño al podocito e inflamación en el microambiente que cambia las condiciones a un ambiente no reductor que lleva a expresión de los epitopos en el PLA2R localizado en la membrana plasmática (Ver figura 7 y 8) (Liu et al, 2019).

En efecto se ha observado una relación entre la morbilidad de pacientes con GM en China que están más expuestos a PM2.5, pero estas teorías aún necesitan ser estudiadas más a fondo.

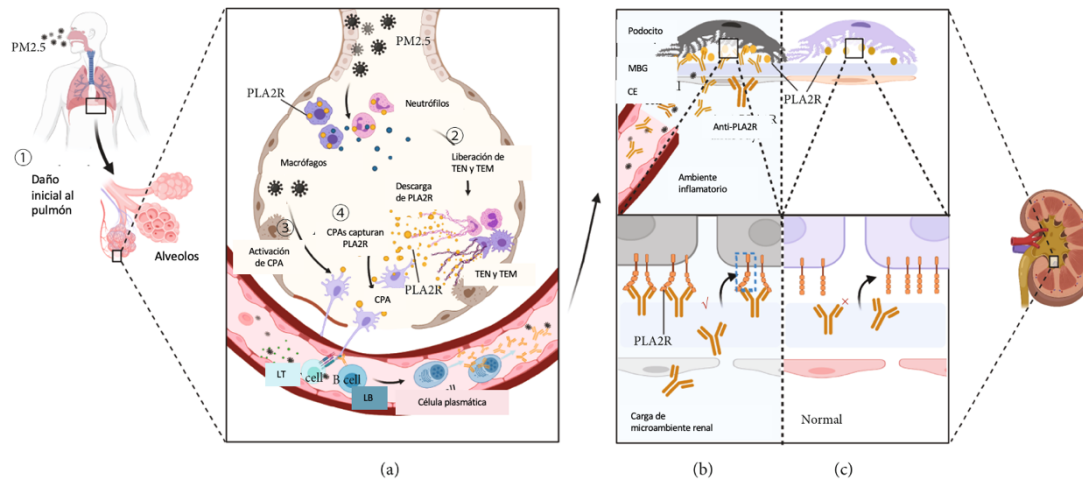


Figura 7 Formación de autoanticuerpos mediada por exposición a PM2.5.

Siglas: APC: Célula presentadora de antígenos, TCR: Receptores de células T, MHC: Complejos mayor de histocompatibilidad, GBM: Membrana basal glomerular.

Tomado y modificado de: Zhang, P., Huang, W., Zheng, Q., Tang, J., Dong, Z., Jiang, Y., ... & Liu, W. (2021). A Novel Insight into the Role of PLA2R and THSD7A in Membranous Nephropathy. *Journal of Immunology Research*, 2021.

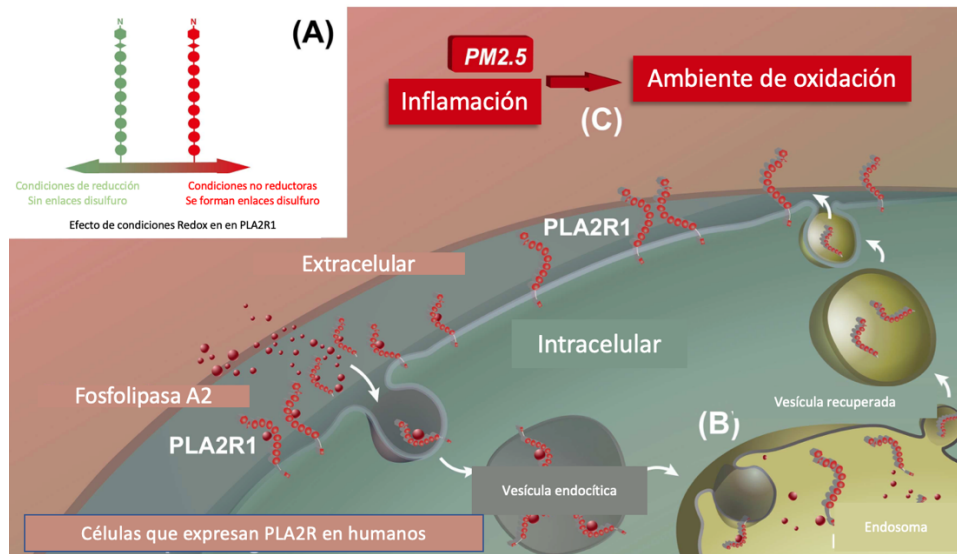


Figura 8 Esquema de la teoría sobre la afectación del microambiente en el podocito. Tomado y modificado de: Liu, W., Gao, C., Dai, H., Zheng, Y., Dong, Z., Gao, Y., ... & Shi, J. (2019). Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role. *Frontiers in immunology*, 10, 1809.

Daño al podocito mediado por el Complemento

Posterior a la formación de los complejos inmunes in situ se va a producir una activación del complemento en la superficie celular que en última instancia es lo que va a llevar al daño celular y los hallazgos morfológicos y clínicos de la GMP (Kalantari, 2017).

A lo largo de los años se realizaron varios estudios con ratones deficientes de ciertas moléculas del complemento (C6, C8, C3) en las cuales no se desarrolló la NH al ser inoculadas con los anticuerpos, demostrando que la activación del complemento es un paso vital para el desarrollo de la GMP (Liu et al, 2019).

El complemento se puede activar por 3 vías: clásica, alternativa y la de la lectina. El hecho de que la subclase de inmunoglobulina que predomina en el GMP es la IgG4 sumado a la negatividad o debilidad de los depósitos de C1q sugiere que la vía clásica no es la principal en esta patología, aunque como se menciona en algunos artículos existe la posibilidad de que al inicio de la enfermedad la subclase que predomina es la IgG1 y esta podría activar la vía clásica (Kalantari, 2017).

Sin embargo, otros estudios sugieren que las vías principales que median este mecanismo patológico corresponden a la vía alternativa o la de la lectina (Liu et al, 2019).

Todas las vías culminan en la activación del Complejo de Ataque de la Membrana (CAM o C5b-9) que va a producir el daño al podocito y a la MBG por medio de varios mecanismos: Estimulación de los podocitos para que produzcan especies reactivas de oxígeno, proteasas que dañan la MBG y factor de crecimiento transformante beta que deposita material de matriz. Además, separa y distribuye la Nefrina y Podocina que son proteínas estructurales importantes de la membrana de filtración e induce la activación de la COX-2 en el podocito causando daño al REL y la apoptosis de estos junto con el desprendimiento de la membrana basal glomerular (Kalantari, 2017).

De hecho, se ha demostrado la correlación entre los niveles de CAM y la severidad y pronóstico de la enfermedad (Liu et al, 2019).

THSD7A

Fue descrita como un segundo antígeno en la patología de la GMP en el año 2014 por Tomas et al. Se trata de una proteína transmembrana que está conformada por (Ver figura 7) (Liu et al, 2019):

- Un dominio N terminal extracelular grande con 21 repeticiones de trombospondina 1
- Una hélice superenrollada también en la porción extracelular
- Un dominio transmembrana
- Una pequeña cola C- terminal

Se localiza en la cara basal de los pedicelos y su función parece estar asociada al mantenimiento de la estructura del diafragma de hendidura (Zhang, 2021).

Cuando se descubre como antígeno de la GMP también se identifica que los ratones y conejos inoculados con el suero que contenía los anticuerpos no formaron depósitos de C3 y de hecho se realizaron estudios con ratones deficientes de proteínas del complemento que desarrollaban la NH al ser inoculados con estos anticuerpos (Liu et al, 2019).

Estos estudios lo que demuestran es que la activación del complemento no es necesaria para el desarrollo del mecanismo patológico en el caso del THSD7A en donde la hipótesis es que se da un rearrreglo del citoesqueleto con alteración del diafragma de hendidura y por lo tanto de la barrera que limita el paso de proteínas al espacio urinario (Zhang, 2021).

Epitopos del THSD7A

La detección de estos anticuerpos también se produce bajo condiciones no reductoras y se ha identificado el dominio TSR1 como el probable epitopo inmunodominante, sin embargo, aún no se han identificado otros y se desconoce si también se da extensión de epitopos como en el PLA2R, por lo que esto es un campo que continúa abierto para la investigación (Zhang, 2021).

Exposición extrarrenal del THSD7A

Existen dos diferencias importantes entre el PLA2R y el THSD7, la primera es que el último tiene mayor prevalencia en mujeres, aunque se necesitan estudios poblacionales más grandes para establecer una relación significativa (Beck, 2017).

La segunda es que el THSD7 tiene una relación alta con el desarrollo de malignidades. Hoxa et al demostraron que un 20 a 50% de los pacientes con GMP THSD7+ fueron diagnosticados con una malignidad al extender los estudios de laboratorio y gabinete (Zhang, 2021).

En una paciente con metástasis de carcinoma endometrial y un paciente con carcinoma de vesícula biliar se demostró que las células foliculares dendríticas con infiltración metastásica expresaban THSD7 (Zhang, 2021) (Ren et al, 2018).

Además los tejidos cancerígenos tenían un aumento tanto del ARNm como de la expresión de la proteína sugiriendo que este era activamente sintetizado por las células tumorales (Beck, 2017).

Estos hallazgos en conjunto con estudios que relacionan el THSD7 al proceso de angiogénesis en peces cebra hizo que se desarrollara la hipótesis de que al estimularse la vascularidad en los tumores se aumenta la producción del THSD7 y además provee un ambiente para mayor exposición a las células del sistema inmune para su reconocimiento (Beck, 2017).

Zhang et al mencionan que si esta teoría llega a comprobarse debería de considerarse si en efecto la GM asociada a THSD7 es más bien de tipo secundaria (Zhang, 2018).

Susceptibilidad genética

Se ha realizado múltiples estudios de asociación del genoma completo en las siguientes poblaciones: Gran Bretaña, Países Bajos, Francia, España y China. De estos estudios se identificaron dos alelos de riesgo para el desarrollo de GMP: HLA-DQ1 y PLA2R1 (Liu, 2017)

El HLA-DQ1 produce una proteína asociada al complejo mayor de histocompatibilidad en células presentadoras de antígenos y la homocigosidad de los alelos de riesgo aumenta la razón de probabilidades de desarrollar GMP en 20 veces. Estos alelos también se han asociado con LES, diabetes mellitus tipo 1 y GEFS. El resultado de esta variación es probablemente que facilita el reconocimiento del PLA2R por los linfocitos T (Zhang, 2018) (Liu, 2017).

La homocigosidad de alelos de riesgo del PLA2R1 aumenta la razón de probabilidades de desarrollar GMP en 4 veces. En un estudio relacionado con estos alelos se determinó que estos no producen variaciones de aminoácidos que fueran estructuralmente específicos para GMP, es decir que, aunque es un locus intrónico, no es probable que cambie la autorreactividad del PLA2R. La hipótesis es que se producen mutaciones puntuales que cambian los niveles y sitios de expresión del receptor o que pueden cambiar la conformación molecular de los antígenos para exponer nuevos epitopos (Zhang, 2018) (Liu, 2017).

En estos estudios también se identificaron los alelos presentes en pacientes controles sanos, lo que orienta a que esta susceptibilidad es necesaria pero no suficiente para producir la patología (Liu, 2017) (Zhang, 2018).

Mecanismo fisiopatológico compartido

Aunque existen claras diferencias entre los procesos de formación de anticuerpos del PLA2R y el THSD7A, ambos llevan al desarrollo de la misma patología y en ambas la subclase dominante corresponde a la IgG4 (Zhang, 2018).

Zhang et al proponen un modelo de mecanismo en el que se da un primer hit correspondiente a la susceptibilidad genética explicada previamente y un segundo hit relacionado con el ambiente (exposición ambiental, malignidad, inflamación crónica) (Ver figura 9) (Zhang, 2018).

La teoría es entonces que el desarrollo de la GMP se produce por exposición prolongada a ciertos factores y vale la pena estudiar cuáles otros podrían aumentar la exposición a los antígenos como por ejemplo la microbiota del intestino, la cual se ha visto que difiere entre los pacientes con GMP y pacientes sanos (Zhang, 2018).

Otra teoría importante es que la patología solamente afecta el riñón debido a que estos antígenos se localizan bajo los podocitos en un área difícil de aclarar los complejos inmunes depositados, contrario al pulmón donde hay un recambio celular constante que podría aclarar los complejos inmunes y por eso no vemos hallazgos patológicos en esta localización (Zhang, 2018).

Finalmente, aunque la función del THSD7A en el podocito se ha orientado un poco mejor con los estudios realmente su función exacta aún no está clara y tampoco la del PLA2R, pero existe también la teoría de que además de la activación del complemento pueda haber una interrupción de la función biológica que produzca daño al podocito. Otro ejemplo de esta situación es la Megalina en la NH ya que la deficiencia de esta hace que se acumulen apolipoproteínas que dañan la MBG. Por lo que otros mecanismos de lesión pueden aún no haberse descubierto y esto es otro campo de esta patología que falta por estudiar (Beck, 2017).

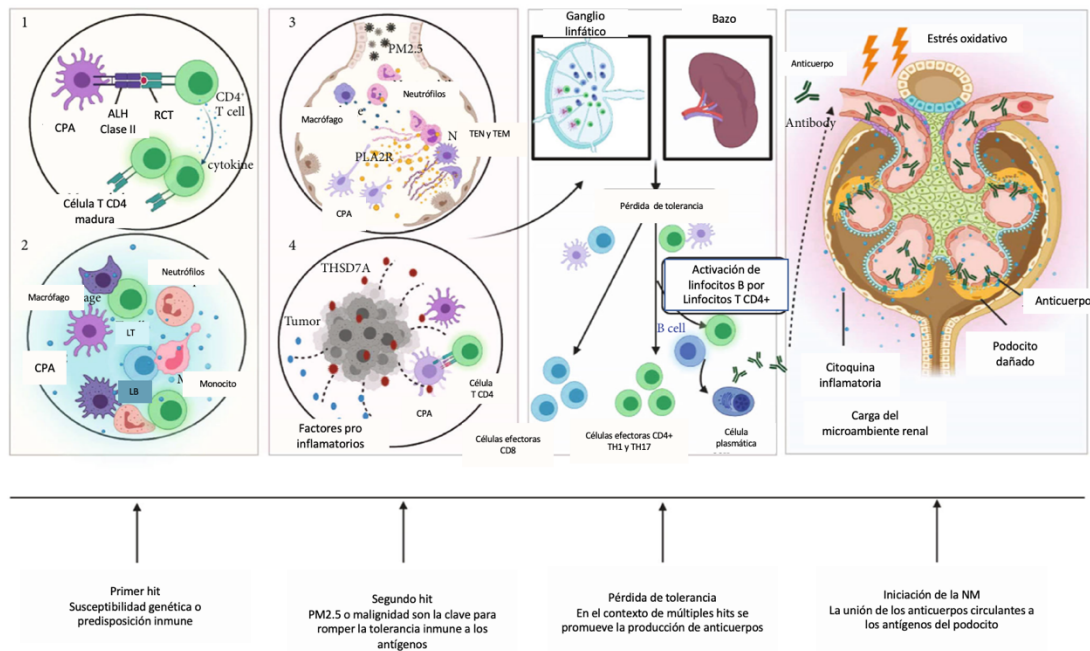


Figura 9 Mecanismo de múltiples golpes.

Abreviaturas: CPA: Célula presentadora de antígenos, ALH: Antígeno leucocitario humano, RCT: Receptor de célula T, TEN: Trampas extracelulares de neutrófilos, TEM: Trampas extracelulares de macrófagos, LT: Linfocito T, LB: Linfocito B

Tomado y modificado de: Zhang, X. D., Cui, Z., Zhang, M. F., Wang, J., Zhang, Y. M., Qu, Z., ... & Zhao, M. H. (2018). Clinical implications of pathological features of primary membranous nephropathy. *BMC nephrology*, 19(1), 1-9.

Nuevos antígenos descubiertos

A pesar de los grandes descubrimientos relacionados con el PLA2R y THSD7, aún hay un porcentaje de pacientes con GMP cuyo antígeno no ha logrado ser identificado y la importancia de conocer todos los posibles antígenos involucrados radica en que estos podrían determinar diferencias en cuanto a evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Por esta razón se ha continuado realizando estudios en búsqueda de estos antígenos. En un artículo publicado por Sethi este año 2021 se narra la experiencia en la Clínica Mayo con el uso de microdissección láser y espectrometría de masa para la detección de proteínas que pudieran participar en la GMP.

Posterior a la detección con espectrometría de masa se buscó que estas proteínas estuvieran depositadas en un patrón granular a lo largo de la MBG, utilizando inmunohistoquímica o inmunofluorescencia; adicionalmente se midió la presencia de los anticuerpos contra estas proteínas en el plasma de los pacientes. En este estudio se identifican 3 nuevos antígenos relacionados a la GMB: NELL-1, Sema3B y PCDH-7 (Sethi, 2021).

NELL-1

Proteína citoplasmática de 90kDa, ligadora de protein-cinasa C que es altamente expresada en osteoblastos y promueve la regeneración de hueso. En el riñón se expresa más en los túbulos renales y prácticamente indetectable en el glomérulo en condiciones normales.

Clínicamente se presenta en pacientes mayores y un pequeño subgrupo asociaba una malignidad coexistente (Sethi, 2021).

En cuanto a la patología se presentaba con patrón de GM, sin proliferación en el glomérulo y la subclase dominante era la IgG1, un subgrupo presentaba distribución segmentaria de los depósitos inmunes en IF y ME (Sethi, 2021).

En el suero de los pacientes se detectaron los anticuerpos en condiciones no reductoras lo que sugiere que los epitopos son dependientes de la conformación (Sethi, 2021).

Sema 3B

Es una proteína de 83KDa que es secretada y que ha sido detectada en células endoteliales, podocitos y células epiteliales tubulares. Clínicamente se observa en población pediátrica y adolescentes, la mayoría de los casos siendo detectados en niños menores de 2 años. Algunos de los pacientes tenían historia familiar, sugiriendo un componente genético (Sethi, 2021).

En los hallazgos de biopsia se observa un patrón de GM, en niños menores de 2 años se observó depósitos de IgG a lo largo de la membrana basal tubular, pero con IHQ se confirmó que estos depósitos no eran positivos para Sema3B. La subclase dominante corresponde a IgG1 (Sethi, 2021).

Los anticuerpos en suero se detectaron en condiciones reductoras, sugiriendo que se requiere la disrupción de los enlaces disulfuro para exponer el epitopo (Sethi, 2021).

PCDH-7

Proteína transmembrana del grupos de las cadherinas que median reconocimiento y adhesión entre las células. La función exacta de PCDH-7 aún no es conocida. Clínicamente se presenta en pacientes mayores con predominancia masculina y algunos de los pacientes tuvieron remisión espontánea de la GMP (Sethi, 2021).

En la biopsia se observó patrón de GM pero con mínima o ausente tinción de C1q y C3, sugiriendo que la activación del complemento no es parte del mecanismo patológico asociado a este antígeno (Sethi, 2021).

Albúmina sérica bovina(ASB): antígeno exógeno

En el año 2011 se describió la ASB como un antígeno relacionado con la GMP en niños menores de 5 años. Estudios en niños con GMP y modelos en ratones confirmaron que la forma catiónica de esta proteína interacciona con las cargas negativas de la pared capilar glomerular y así el antígeno era “plantado” en la barrera de filtración, en vez de ser endocitado por los podocitos (Ronco, 2017).

La leche de vaca es la principal fuente de ASB en los niños pequeños que junto con un tracto gastrointestinal inmaduro la entrada a la circulación en niños es mayor que en adultos. Adicionalmente la proteína podría estar en otros alimentos que se someten a procesamientos y aditivos agregados por lo que su origen continúa sin especificarse (Ronco, 2017).

Este antígeno orienta a que los factores ambientales pueden afectar fuertemente en el desarrollo de esta patología, similar a la exposición a PM2.5.

Antígenos citoplasmáticos

Alfa enolasa

Es una enzima glicolítica que en varios estudios se confirmó la presencia de autoanticuerpos en el suero y tejido de pacientes con GMP, la mayoría con predominio de subclase IgG4, lo cual orienta a un rol importante en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, esta ha sido reportada como antígeno en una variedad de otras enfermedades como: crioglobulinemia con afectación renal, lupus eritematoso discoide y retinopatía asociada a cáncer entre otras, por lo que no es específica para la GMP (Kalantari et al, 2017).

Superóxido dismutasa (SOD2) y Aldosa reductasa (AR)

Se han detectado anticuerpos contra estas dos enzimas elevados en el suero de pacientes con GM. La superóxido dismutasa protege las células contra la transformación tóxica de iones superóxido en condiciones de estrés oxidativo, mientras la AR protege contra los efectos destructivos de la oxidación de ácidos grasos insaturados. En condiciones normales ambas se expresan en el epitelio de los túbulos, sin embargo, como se mencionó previamente el aumento del estrés oxidativo en el microambiente es parte del mecanismo fisiopatológico de la GM por lo que estas enzimas podrían expresarse en esas condiciones en el podocito (Kalantari et al, 2017).

Por lo que Kalantari et al sugieren que esto podría ser más una consecuencia de la GM más que su origen.

Propuesta de una nueva clasificación para la GM

El hecho de que los antígenos descritos previamente pueden estar asociados en algunos casos a otra enfermedad de fondo y en otros casos no, así como el hecho que las investigaciones realizadas hasta la fecha orientan a que cada antígeno podría tener distintas implicaciones en cuanto a clínica, pronóstico y respuesta a tratamiento, llevó a Sethi a proponer una nueva clasificación para la GM (Sethi, 2021)

En esta propuesta se define la patología de acuerdo a los autoanticuerpos detectados en el paciente así como su asociación o no con otra patología, esto es un reflejo de la complejidad de la enfermedad y como los nuevos descubrimientos nos orientan cada vez más a una medicina personalizada hacia cada paciente específico (Ver figura 10) (Sethi, 2021).

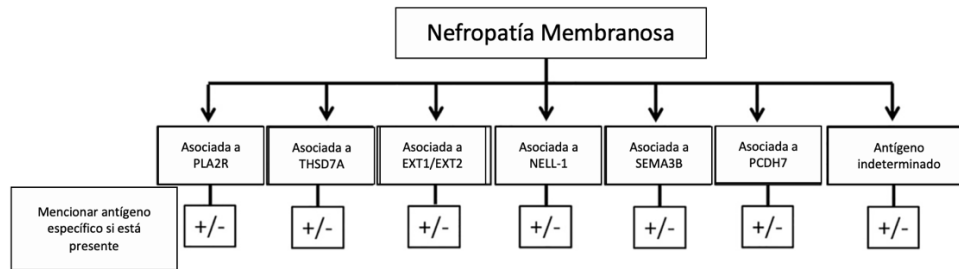


Figura 10 Propuesta de nueva clasificación para la GM.

Tomado y modificado de: Sethi, S. (2021). New ‘antigens’ in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(2), 268-278.

Potenciales biomarcadores en la GMP

Estos corresponden a moléculas que podrían orientar a la presencia de la enfermedad pero que no actúan como antígenos propiamente en el mecanismo fisiopatológico.

Marcadores basados en proteómica

La proteómica se refiere al estudio del contenido de proteínas, así como la función y estructura de estas, que se expresan en una línea celular, tejido, organismo o fluido biológico. Se ha observado que hasta un tercio de las proteínas cuya expresión está alterada no presentan cambios a nivel de ARNm sino cambios conformacionales, lo que sugiere que los estudios de proteómica reflejan mejor los procesos biológicos.

En la tabla 2 se muestran algunas de las proteínas estudiadas que podrían ser biomarcadores de GMP.

Tabla 2 Proteínas candidatas para ser biomarcadores en GMP.

ID de la proteína	Nombre de la proteína	Fuente de la muestra	Técnica	Descripción del resultado
u-PCX	Podocalixina urinaria	Orina	ELISA	Se sugiere como marcador útil para el diagnóstico de GMP. Se sugiere un modelo diagnóstico combinado con parámetros clínicos: edad, TFG, historia de DM
PTER	proteína relacionada a fosfotriesterasa	Tejido	IHC	Los resultados demostraron sobreexpresión de PTER en modelos de ratón y esto se confirmó en muestras de seres humanos
C-megalina	-	Orina	ELISA	Los resultados demostraron sobreexpresión de c-megalina urinaria en 4 de 5 pacientes con NM. Posiblemente esta proteína sea un marcador de anomalías glomerulares. El objetivo de este estudio fue la identificación de c-megalina en nefropatía por IgA, este fue un hallazgo alternativo.
sEH	Hidrolasa epóxica soluble	Tejido	IHC y WB	La expresión de sEH está significativamente aumentada en células tubulares proximales de glomerulopatías comparada con los grupos control
TLR4 y P2X7	Receptor similar a TOLL 4 y P2X purinorreceptor 7	Tejido	WB	Ambos regulan la apoptosis de podocitos en pacientes con GM

Siglas: WB: Western Blot, IHC: Inmunohistoquímica, GM: Glomerulopatía membranosa

Modificado de: Kalantari, S., & Nafar, M. (2017). A comprehensive narrative review of diagnostic biomarkers in human primary membranous nephropathy. *Biomarkers in medicine*, 11(9), 781-797.

En el estudio de Sethi se describen las proteínas EXT1/EXT2 que son glicosiltransferasas responsables de la síntesis de la columna central de heparan sulfato para formar polisacáridos complejos (Sethi, 2021).

Clínicamente se observaron más en mujeres y estaban asociadas con serologías positivas de anticuerpos autoinmunes. La mayoría de las pacientes tenía una enfermedad autoinmune de fondo (Sethi, 2021).

En la biopsia se observaban hallazgos sugestivos de GMS como proliferación mesangial y endocapilar así como depósitos en estas regiones. Adicionalmente en los estudios no se encontraron anticuerpos circulantes contra estas proteínas, razón por la que orienta más a un biomarcador más que un antígeno y al parecer asociado más a GMS (Sethi, 2021).

Marcadores basados en transcriptómica

La transcriptómica es el estudio del perfil de expresión de ARNm, ARNr, ARNt y ARN no codificantes en patologías específicas. En la Tabla 3 se encuentran los candidatos de biomarcadores de ARN que han surgido en los últimos años para GMP (Kalantari, 2017).

Tabla 3 Candidatos de biomarcadores en ARN para GMP

Nombre del biomarcador	Fuente de la muestra	Técnica	Expresión en GM
IL-12, IL-17, IL16	Tejido	RT-PCR	a la baja
IL4, IL5, IL10, TGFB.	Tejido	RT-PCR	a la alta
Foxp3			
IFI27	P8MC	microarreglo de AND y RT-PCR	a la baja
Podocina	Orina	RT-PCR	a la alta
Jagged 1 y HES-1	Tejido	Hibridación in situ	a la alta
miR-638	Sedimento urinario	RT-QPCR	a la baja
miR-192	Sedimento urinario	RT-QPCR	a la alta
miR-200c	Sedimento urinario	RT-QPCR	a la baja
miR-196a	Orina	RT-QPCR	a la alta
miR-30a-5p			
miR-490			
miR-186	Tejido	RT-PCR	a la baja

Modificado de: Kalantari, S., & Nafar, M. (2017). A comprehensive narrative review of diagnostic biomarkers in human primary membranous nephropathy. *Biomarkers in medicine*, 11(9), 781-797.

Biomarcadores celulares

En los biomarcadores celulares se han estudiado los linfocitos CD4+ y CD8+ y la relación de estos dos comparados con controles normales, sin embargo, se sugiere que tendrá mayor relevancia el estudio de subclases específicas de inmunoglobulinas más que la línea celular completa (Kalantari, 2017).

Biomarcadores basados en metabolómica

La metabolómica se refiere a la medición de la alteración de metabolitos en respuesta a condiciones patológicas. Los metabolitos son los productos finales de los distintos procesos bioquímicos del cuerpo, por lo tanto, reflejan la función de proteínas y genes (Kalantari, 2017).

En relación a la GMP se han realizado pocos estudios en metabolómica y estos han sido enfocados a glomerulopatías en general, no específicamente a GM. El más específico de estos tal vez fue el realizado por Hao et al en el año 2013, donde el objetivo era caracterizar un perfil metabólico para GEFS, pero la GM fue la patología control. Los resultados demostraron mayores niveles de citrato, N-metilnicotinamida, glucosa y valina en comparación con GEFS (Kalantari, 2017).

Histopatología

Aunque exista la posibilidad de realizar la medición serológica de anticuerpos contra el PLA2R, la biopsia renal sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la NM (Couser, 2017).

Los cambios morfológicos que se observan en la patología son el resultado del depósito de los complejos inmunes bajo los podocitos y también de la respuesta de estos a la lesión como ya se describió en el apartado del mecanismo fisiopatológico (Alsharhan et al, 2021).

Es por esta razón que los principales hallazgos los vamos a tener en el apartado glomerular y suelen afectar de manera uniforme y global los glomérulos (Alsharhan et al, 2021).

Microscopía óptica de luz

Los hallazgos en esta patología van a cambiar a lo largo del tiempo, de manera que inicialmente aunque haya depósito de complejos inmunes en la microscopía óptica de luz puede que no hayan cambios visibles (Starzyńska-Kubicka et al, 2018).

Posteriormente se pueden observar paredes capilares de aspecto rígido con presencia de “cráteres” en la membrana basal glomerular en la tinción de Jones (Ver Figura 11). Estas estructuras representan los depósitos de complejos inmunes que no se tiñen con la tinción de plata contrario a la matriz extracelular de la membrana basal glomerular (Alsharhan et al, 2021).

Al persistir la enfermedad los depósitos de CI irán aumentando de tamaño y como respuestas los podocitos producirán más matriz extracelular alrededor de estos, por lo que con la tinción de Jones observaremos esos depósitos de matriz como estructuras alargadas llamadas “espículas” (Ver figura 12 y 13) (Keri et al, 2019).

Con el progreso de la enfermedad la matriz rodea completamente los depósitos dando una apariencia de encaje o doble contorno (Ver figura 14). El engrosamiento homogéneo de la membrana basal glomerular es homogéneo y puede resaltarse con la tinción de PAS (Keri et al, 2019).

Además de la lesión glomerular, con la cronicidad se pueden observar cambios como fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular. En varios estudios se ha establecido que la lesión tubulointersticial es un factor independiente relacionado con la progresión a ERC y por esta razón los autores recomiendan siempre colocar el grado de daño a este compartimiento para ayudar a establecer un pronóstico para el paciente (Zhang et al, 2018).

Como complicación de la GM podría desarrollarse una GEFS superimpuesta, especialmente en los estadios más avanzados de la enfermedad y esto es considerado también un factor independiente de mal pronóstico (Cheng et al, 2021).

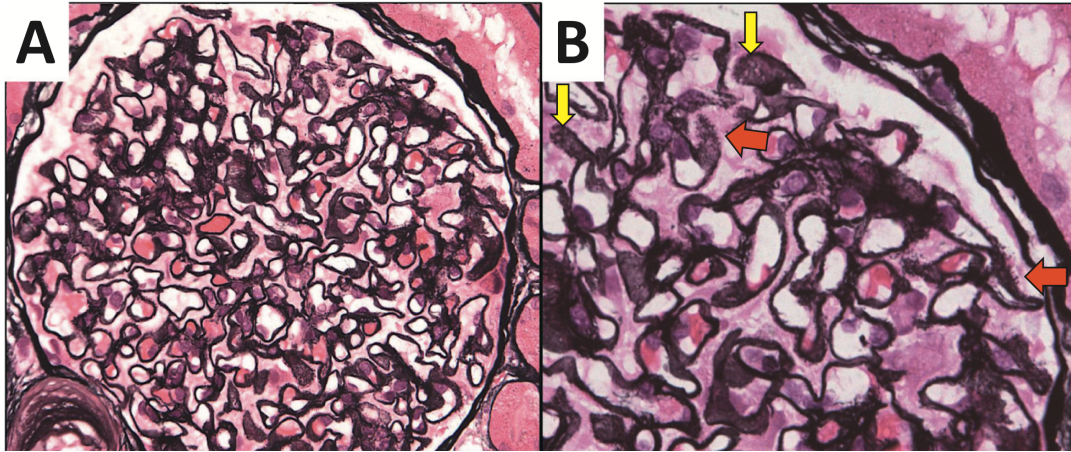


Figura 11 Hallazgos histopatológicos de la GMP.

En la figura A se observa engrosamiento de la MBG. En B se marcaron con flechas rojas las “espículas” formadas por el depósito de matriz y con las flechas amarillas los “cráteres” donde se localizan los depósitos de complejos inmunes. Tinción de Jones.

Tomado de: Alsharhan, L., & Beck Jr, L. H. (2021). Membranous nephropathy: core curriculum 2021. American Journal of Kidney Diseases.

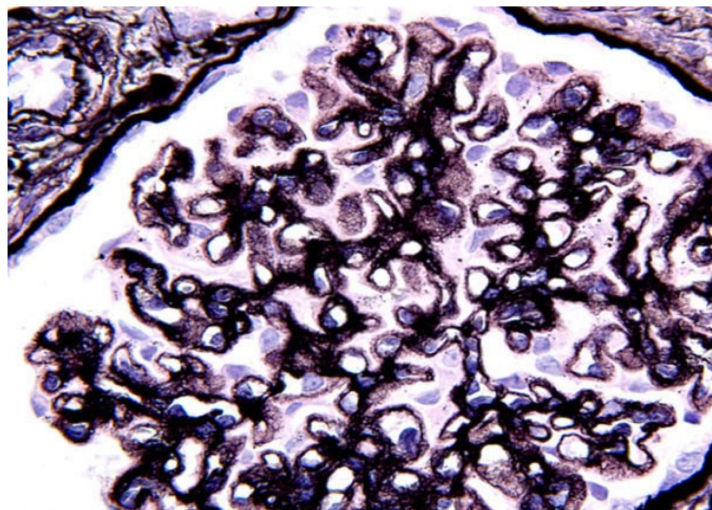


Figura 12 Formación de espículas en la MBG. Tinción de Jones

Tomado de: Keri, K. C., Blumenthal, S., Kulkarni, V., Beck, L., & Chongkairatanakul, T. (2019). Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. Postgraduate medical journal, 95(1119), 23-31.

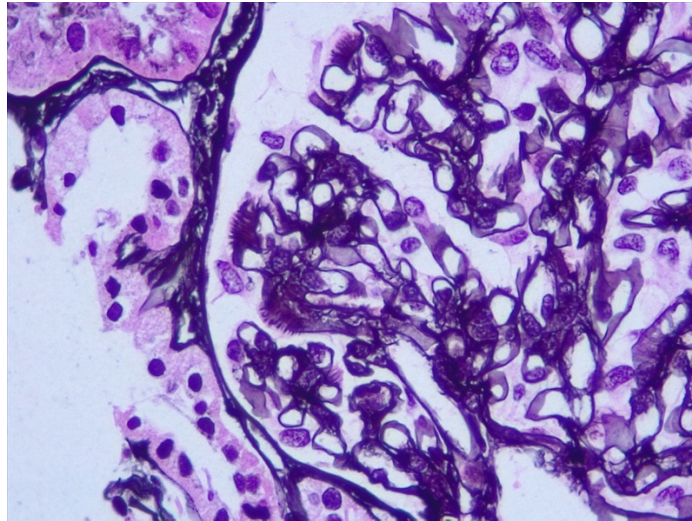


Figura 13 Formación de espículas. Microscopía óptica de luz.
Caso de GM del Hospital San Juan de Dios.

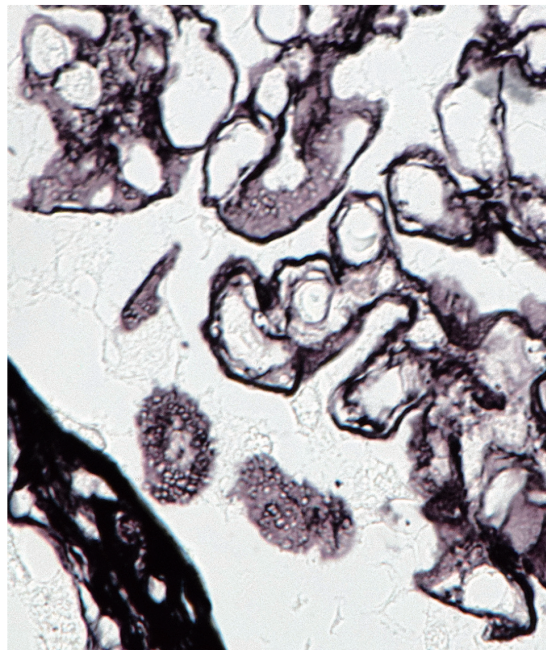


Figura 14 Hallazgos histopatológicos de la GM. Tinción de Jones
Doble contorno de paredes capilares y aspecto vacuolar de la MBG. Tomado de: Starzyńska-Kubicka, A., Perkowska-Ptasińska, A., & Górnicka, B. (2018). Membranous

glomerulonephritis—a common, unspecific pattern of glomerular injury. Polish Journal of Pathology, 69(3), 209.

Inmunofluorescencia e inmunohistoquímica

En los estudios de inmunofluorescencia la mayoría de los casos va a presentar depósitos, granulares finos al inicio y gruesos al avanzar la enfermedad, a lo largo de la pared capilar de IgG y C3 (Ver figura 15). Si se realizan estudios con las subclases de IgG la inmunoglobulina dominante es la IgG4 (Alsharhan et al, 2021).

La IgG4 es una subclase que no fija el complemento, sin embargo la presencia de depósitos de C3 indica que hay activación de este. Por otro lado, también hay presencia de C4d positivo, C5b-9 positivo y C1q negativo, lo que orienta a que probablemente la activación del complemento se da por la vía de la lectina y no por la vía clásica (Ver figura 16)(Starzyńska-Kubicka et al, 2018). Además, hay estudios en los que se sugiere que hay un cambio de clase en el cual inicialmente la IgG1 es el inmunocomplejo dominante que puede activar la vía clásica y en etapas más avanzadas de la enfermedad es cuando domina la IgG4 (Kalantari, 2017).

Con la evolución en el tiempo los depósitos pasan de ser granulares finos a grueso, pero además su intensidad disminuye gradualmente. (Starzyńska-Kubicka et al, 2018).

La dominancia de otras subclases de IgG como IgG1 o IgG3, así como otros patrones de inmunofluorescencia como el patrón en “casa llena” orientan a una etiología secundaria. Sin embargo se ha visto que en GM dada por antígenos como NELL-1 y Sema 3B la IgG1 puede ser dominante (Couser, 2017).

Adicionalmente se pueden hacer estudios de inmunofluorescencia en tejido congelado o de inmunohistoquímica en tejido incluido en parafina para detectar la presencia de los antígenos descritos previamente como: PLA2R, THSD7, NELL-1 o Sema 3B (Elmaghraby et al, 2020) (Gudipati et al, 2017) (Filinte et al, 2019) (Roy et al, 2017).

Sin embargo, es importante mencionar que el los anticuerpos para THSD7A, NELL-1 o Sema-3B solo se encuentran en laboratorios muy especializados (Sethi, 2021) (Alwahaibi et al, 2018)

Se ha observado que estos presentan un patrón de distribución igual al de IgG y C3, excepto el NELL-1 que suele tener una distribución más segmentaria (Ver figuras 17, 18 y 19) (Alsharhan et al, 2021).

Se han realizado varios estudios en los que se ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de GMP utilizando marcaje para IgG4 y PLA2R. Sin embargo no se ha establecido una asociación significativa entre la intensidad de la expresión de los marcadores y el estadio patológico de la enfermedad (Arghiani et al, 2021).

Ambos marcajes además persisten tiempo después de que el paciente aclara los anticuerpos en sangre (Couser, 2017).

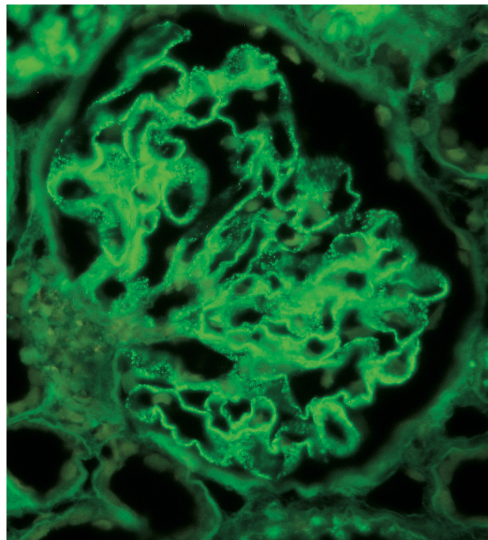


Figura 15 Depósito granular fino de IgG a lo largo de la MBG. Inmunofluorescencia. Tomada de: Starzyńska-Kubicka, A., Perkowska-Ptasińska, A., & Górnicka, B. (2018). Membranous glomerulonephritis—a common, unspecific pattern of glomerular injury. *Polish Journal of Pathology*, 69(3), 209.

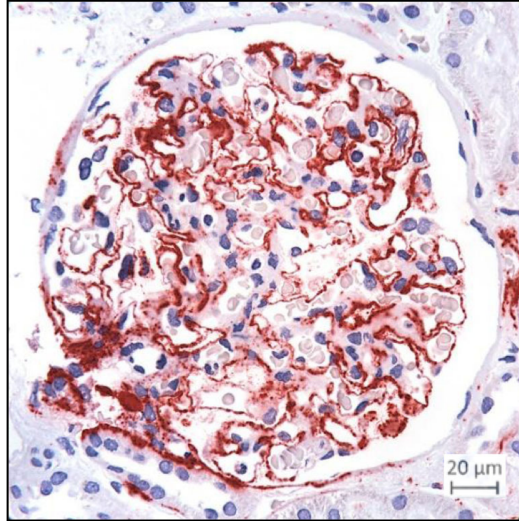


Figura 16 Positividad para C5b-9 en paciente con GM. Inmunohistoquímica.

Tomada de: Hoxha, E., von Haxthausen, F., Wiech, T., & Stahl, R. A. (2017). Membranous nephropathy—one morphologic pattern with different diseases. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 469(7), 989-996

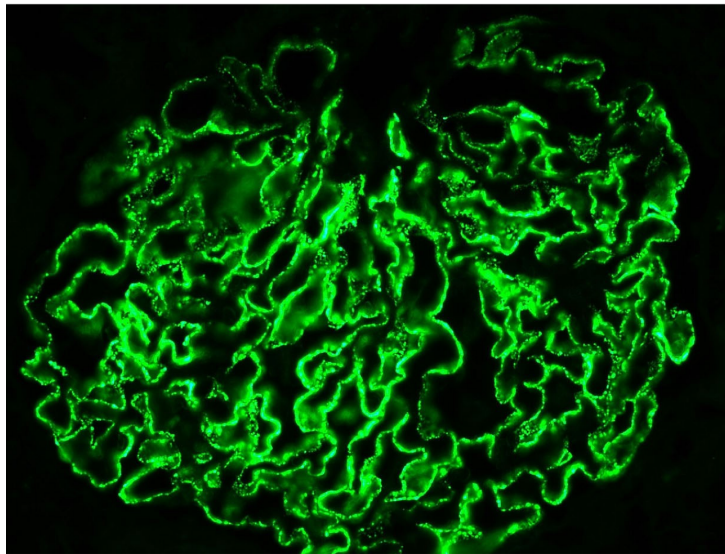


Figura 17 Marcaje de PLA2R1. Inmunofluorescencia.

Tomada de: Keri, K. C., Blumenthal, S., Kulkarni, V., Beck, L., & Chongkraitanakul, T. (2019). Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. *Postgraduate medical journal*, 95(1119), 23-31.

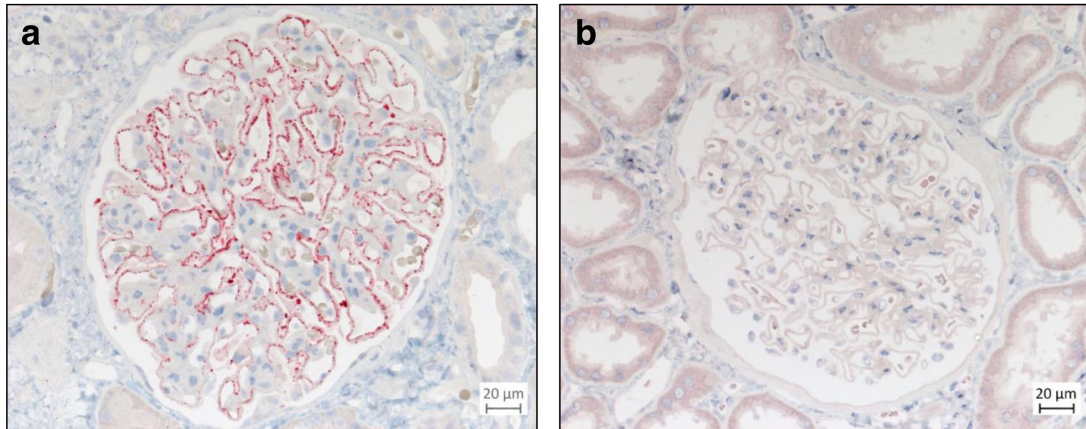


Figura 18 Inmunohistoquímica para PLA2R1.

En el recuadro A positividad para PLA2R1 de un paciente con GM en comparación con recuadro B que corresponde a paciente sin GM. Tomado de: Hoxha, E., von Haxthausen, F., Wiech, T., & Stahl, R. A. (2017). Membranous nephropathy—one morphologic pattern with different diseases. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 469(7), 989-996.

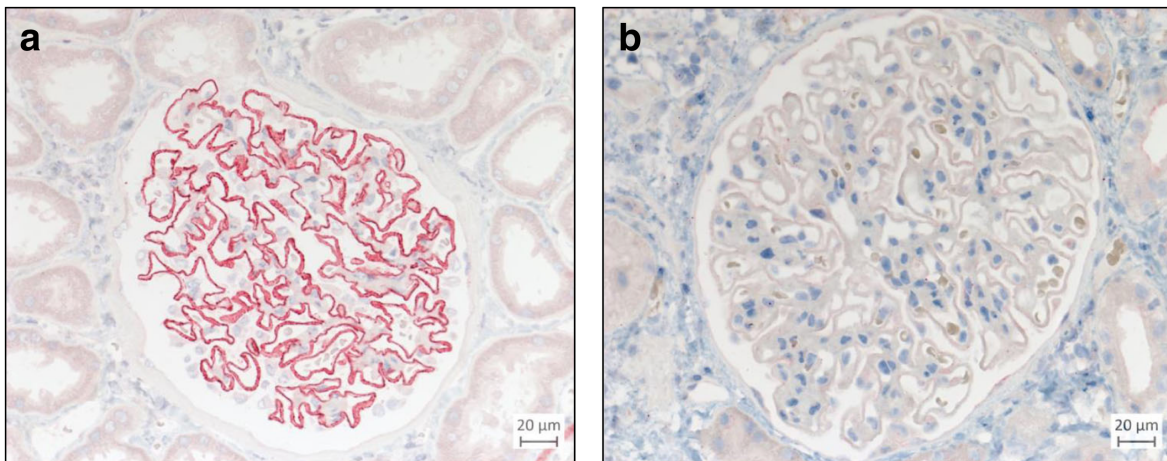


Figura 19 Inmunohistoquímica para THSD7.

En el recuadro A positividad para THSD7 de un paciente con GM en comparación con recuadro B que corresponde a paciente sin GM. Tomado de: Hoxha, E., von Haxthausen, F., Wiech, T., & Stahl, R. A. (2017). Membranous nephropathy—one morphologic pattern with different diseases. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 469(7), 989-996.

Microscopía electrónica

En el caso de la microscopía electrónica, Enrenreich y Churg establecieron una serie de pasos secuenciales que describen los cambios observados en la GM.

En el estadio I hay presencia de depósitos pequeños en el espacio subepitelial, bajo el podocito (ver figura 20). Estos hallazgos correlacionan con la ausencia de cambios en la microscopía óptica y la presencia de depósitos granulares finos en la inmunofluorescencia (Alsharhan et al, 2021) (Starzyńska-Kubicka et al, 2018). Las “espículas” están compuestas por colágeno de tipo IV y otros componentes como laminina y proteoglicanos (Kalantari, 2017).

En el estadio II los depósitos se hacen más grandes y están separados por el depósito de matriz extracelular de la MBG, en este momento correlaciona con la formación de las “espículas” visibles con la tinción de Jones (Alsharhan et al, 2021) (Starzyńska-Kubicka et al, 2018) (Ver figura 21).

En el estadio III los depósitos de complejos inmunes se encuentran totalmente rodeados por MBG y es cuando esta se observa engrosada por ejemplo con la tinción de PAS (Ver figura 22).

Finalmente, en el estadio IV al pasar el tiempo los CI se reabsorben por lo que se van haciendo electrónlúcidos hasta desaparecer. Esto correlaciona con la apariencia vacuolar de la MBG en la tinción de Jones (Ver figura 23) (Alsharhan et al, 2021) (Starzyńska-Kubicka et al, 2018).

Además de estos hallazgos, se observa borramiento de pedicelos y pérdida de diafragmas de hendidura, así como transformación de la superficie apical de los podocitos con microvellosidades (Alsharhan et al, 2021).

Posteriormente se agregó un estadio 0 que se observa en casos de recurrencia postrasplante renal donde no hay evidencia de depósitos electrondensos en la microscopía electrónica pero si hay depósitos de IgG y C3 en la inmunofluorescencia (Kalantari, 2017).

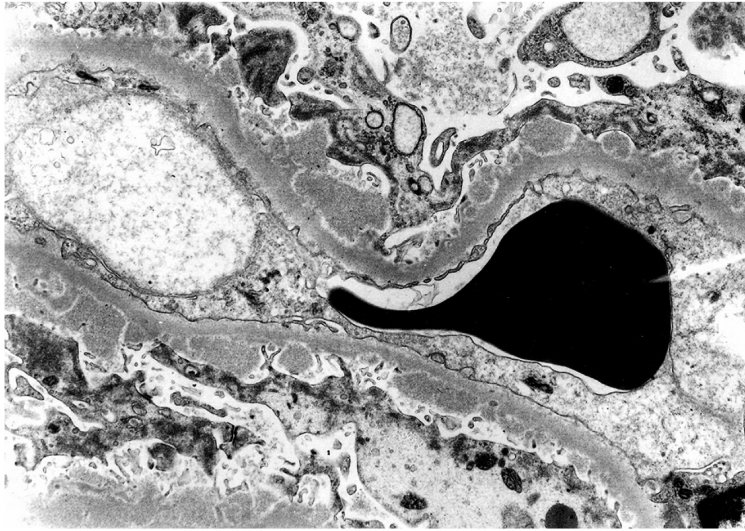


Figura 20 Estadio I del GM. Microscopía electrónica

Depósitos electrondensos finos en la MBG. Tomado de: Starzyńska-Kubicka, A., Perkowska-Ptasińska, A., & Górnicka, B. (2018). Membranous glomerulonephritis—a common, unspecific pattern of glomerular injury. *Polish Journal of Pathology*, 69(3), 209.

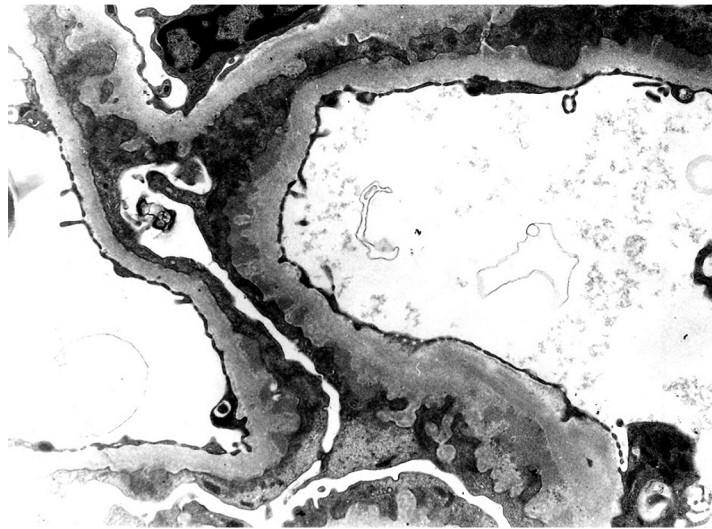


Figura 21 Estadio II de la GM. Microscopía electrónica.

Depósitos electrondensos rodeados de material de MBG. Tomado de: Starzyńska-Kubicka, A., Perkowska-Ptasińska, A., & Górnicka, B. (2018). Membranous glomerulonephritis—a common, unspecific pattern of glomerular injury. *Polish Journal of Pathology*, 69(3), 209.

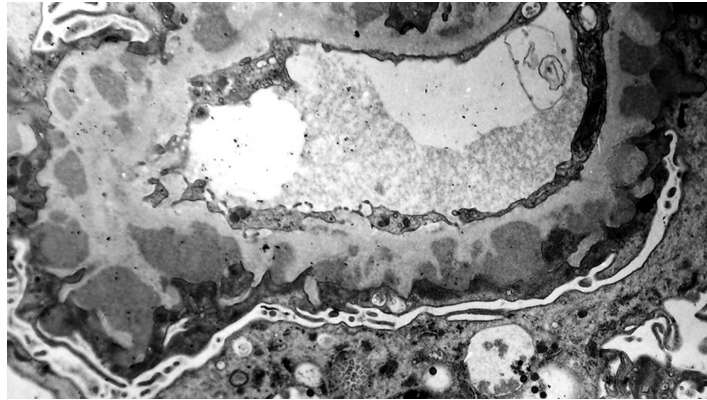


Figura 22 Estadio III de la GM. Microscopía electrónica.

Depósitos totalmente rodeados de matriz de la MBG. Tomado de: Starzyńska-Kubicka, A., Perkowska-Ptasińska, A., & Górnicka, B. (2018). Membranous glomerulonephritis—a common, unspecific pattern of glomerular injury. *Polish Journal of Pathology*, 69(3), 209.

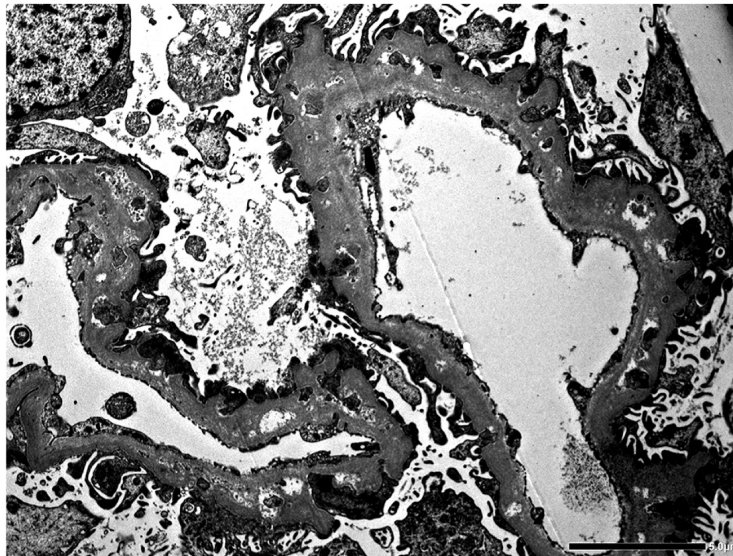


Figura 23 Estadio IV de la GM. Microscopía electrónica

En resolución con pérdida de lucidez de los depósitos. Tomado de: Starzyńska-Kubicka, A., Perkowska-Ptasińska, A., & Górnicka, B. (2018). Membranous glomerulonephritis—a common, unspecific pattern of glomerular injury. *Polish Journal of Pathology*, 69(3), 209.

Clínica

La presentación clínica de la GMP es heterogénea y muy similar a la secundaria (Keri, 2019). El 80% de los pacientes se presenta con características clínicas de síndrome nefrótico que incluyen: proteinuria, aunque puede ser en rango subnefrótico hasta en un 30%, hipoalbuminemia, edema/anasarca, hiperlipidemia y lipiduria (Starzyńska-Kubicka et al, 2018) (Alsharhan et al, 2021).

El desarrollo de la proteinuria es gradual en relación con el aumento del depósito de complejos inmunes y el daño podocitario, por lo que pueden pasar años o meses con proteinuria subclínica o inclusive diagnosticarse como un hallazgo incidental en un 20%.

Las complicaciones a corto plazo se asocian también con el síndrome nefrótico como, por ejemplo, el desarrollo de eventos trombóticos asociado a la hipoalbuminemia o aumento del riesgo de infecciones por la pérdida de inmunoglobulinas (Starzyńska-Kubicka et al, 2018) (Alsharhan et al, 2021).

En el abordaje de estos pacientes se hacen estudios de gabinete y laboratorio extensos, así como una historia clínica completa para poder distinguir una GMP de GMS. Las principales características clínicas de la GMP se presentan en la tabla 4 (Couser, 2017)

Tabla 4 Características clínicas de la GMP.

Manifestación clínica	Inicialmente	Durante el curso de la enfermedad	Comentario
Síndrome nefrótico			
Proteinuria mayor a 3.5g/d	60%	75%	Los anticuerpos anti-PLA2R predicen el desarrollo posterior de síndrome nefrótico
Edema	60%	75%	Menos severo que en enfermedad por cambios mínimos o GEFS

Hipoalbuminuria	60%	75%	inversamente relacionada con la proteinuria
Hiperlipidemia	50%	65%	Inversamente relacionada con los niveles de albúmina, asociado a enfermedad cardiovascular
Tromboembolismo	menos de 1%	7%	El riesgo aumenta con albúmina sérica mayor a 2.8g/d
Hematuria	50%	60%	
Disminución de la TFG	20%	40%	Solo se ve en pacientes nefróticos
Insuficiencia renal terminal	NA	10-20% (tratamiento) 33% (sin tratamiento)	Requiere estudios con más a de 10 años de seguimiento
Hipertensión	30%	hasta 50%	

Modificado de: Couser, W. G. (2017). Primary membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 983-997.

Historia natural y pronóstico

La GMP presenta un curso clínico variable y la principal complicación a largo plazo es la pérdida de la función renal (Couser, 2017). Un tercio de los pacientes puede alcanzar remisión espontánea, especialmente si la proteinuria es menor a 8g por día, pero la remisión completa puede durar hasta 40 meses en ser alcanzada, esto ligado al proceso de reparación de la membrana basal glomerular y los podocitos (Alsharhan et al, 2021).

Los pacientes de alto riesgo al contrario pueden evolucionar hasta fallo renal crónico inclusive con tratamiento inmunosupresor (Alsharhan et al, 2021). La dificultad ha sido establecer los parámetros que definen ese alto riesgo y que realmente correlacionen con la evolución clínica.

Cattran et al y Pei et al desarrollaron la “Escala de Riesgo de Toronto” que toma en cuenta el tiempo promedio de proteinuria (los 6 meses que estuvo más elevada), aclaramiento renal al momento del diagnóstico y la curva de concentración de creatinina en 6 meses. Más recientemente Zhang et al desarrollaron un nomograma cuyo objetivo era facilitar el cálculo del riesgo de progresión del paciente y en este se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: proteinuria en 24 horas, hipertensión, ácido úrico sérico y daño túbulointersticial crónico (Zhang et al, 2020).

En otros estudios se mencionan otros factores que podrían afectar el pronóstico del paciente como lo son: edad, sexo masculino, disminución de la TFG al diagnóstico y aumento de la excreción urinaria de beta 2 microglobulina, C3dg y C5b-9 (Zhang et al, 2018).

Adicionalmente se han realizado varios estudios en los que se demuestra en efecto la detección y seguimiento de los anticuerpos anti PLA2R en sangre correlacionan con el pronóstico del paciente. (Starzynska-Kubica et al, 2018) (Zhang et al, 2018) (Hoxha et al, 2018) (Dong et al, 2019) (Luo et al, 2020).

Se plantea que una vez que se desencadena el mecanismo fisiopatológico de la GMP, se producen los anticuerpos, pero estos son tan afines al antígeno podocitario y tan pocos, en ese momento de la enfermedad, que la mayoría se precipita en forma de complejos inmunes a nivel renal y por lo tanto, se aclaran de la circulación y no son detectables en sangre. En ese momento serían detectables por medio de biopsia renal pero la mayoría de los pacientes no va a tener una porque clínicamente son asintomáticos. Esta teoría se conoce como la del “Riñón como un lavabo” (Ver figura 24) (Alsharhan et al, 2021).

Posteriormente se va a dar un aumento en la cantidad de anticuerpos que va a permitir su detección en sangre y además, aumentan los complejos inmunes que producen el daño y los cambios morfológicos y clínicos asociados a la enfermedad (Alsharhan et al, 2021).

Finalmente, ya sea de manera espontánea o asociada al tratamiento los anticuerpos en sangre van a ir descendiendo y esto predice y precede la respuesta clínica (Ver figura 29) (Alsharhan et al, 2021) (Li & Zhao, 2019)

La resolución de la lesión a la MBG y a los podocitos pueden durar hasta años y por esta razón es que la proteinuria no es un buen biomarcador de respuesta al tratamiento. Sin embargo, se ha logrado demostrar que los pacientes que no aclaran los anticuerpos anti

PLA2R posterior al tratamiento tienen mayor riesgo de que la actividad inmunológica y de la enfermedad resurja (Alsharhan et al, 2021).

Es por esto que se puede ligar la concentración de anticuerpos anti PLA2R en sangre con una mayor severidad de la enfermedad, resultados clínicos adversos y disminución de las probabilidades de remisión (Alsharhan et al, 2021).

Adicionalmente, se han realizado comparaciones en las que los pacientes positivos para PLA2R tienden a responder más lento al tratamiento que los negativos para PLA2R (Xu et al, 2017).

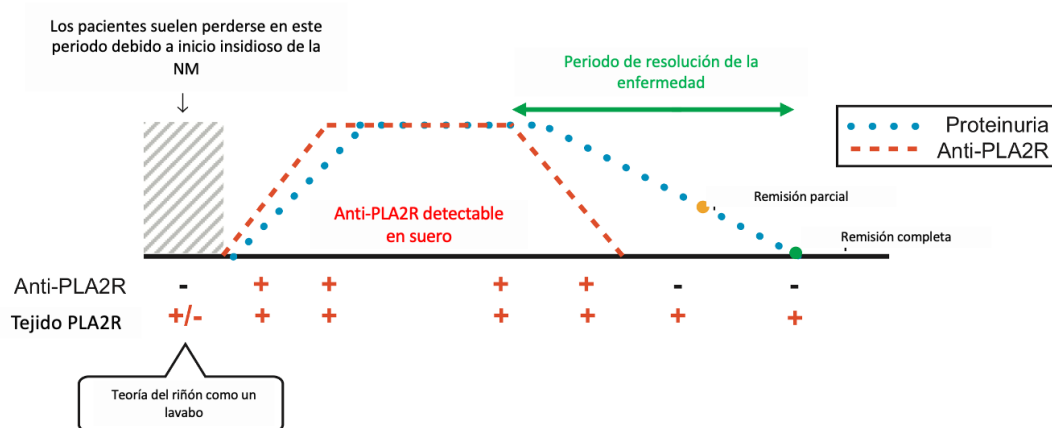


Figura 24 Representación esquemática del curso clínico e inmunológico de la GMP.

Tomado y modificado de: Alsharhan, L., & Beck Jr, L. H. (2021). Membranous nephropathy: core curriculum 2021. American Journal of Kidney Diseases.

Relación entre el uso de marcadores serológicos e histológicos

La gran utilidad que presenta como biomarcador la medición de anticuerpos en sangre ha llevado a plantear la posibilidad de realizar un diagnóstico de la GMP basado en esta prueba, sin recurrir a la toma de biopsia renal.

Sin embargo, la positividad de los anticuerpos en sangre también se ha visto en pacientes con otras enfermedades autoinmunes o con malignidades. En la tabla 5 se observan los resultados de especificidad y sensibilidad de la prueba en varios estudios (Arghiani et al, 2021).

Tabla 5 Sensibilidad y especificidad de anticuerpos anti-PLA2R en sangre

Casos de GMP	Casos control	Sensibilidad	Especificidad	Referencia
69	386	71%	100%	(Zhang et al, 2017)
57	84	82.5%	75%	Liu et al, 2018)
67	236	88.1%	96%	Tamponia et al, 2018)
155	154	83.9%	99.4%	(Dahnrich et al, 2020)
374	296	80.8%	98%	Li et al, 2020)

Los casos control incluyen casos de GMS, pacientes con enfermedad renal no GM e individuos sanos.

Modificado de: Gu, Y., Xu, H., & Tang, D. (2021). Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy. *Biomolecules*, 11(4), 513.

En un estudio realizado por Dai et al en el año 2020 se demostró que la marcación de antígenos glomerulares era más sensible y con similar especificidad que la medición en suero para el diagnóstico de GMP.

Por lo tanto, el uso combinado de la toma de anticuerpos en sangre junto con la biopsia renal permite mejorar la especificidad y sensibilidad del diagnóstico de GMP (Liu et al, 2018) y un ejemplo de cómo los resultados se interpretarían, en el caso de la GMP asociada a PLA2R o THSD7, se desglosa en la tabla 6.

Tabla 6 Interpretación de resultados serológicos y tisulares en GM.

Anticuerpos en suero (+/-)	Antígeno glomerular (+/-)	Porcentaje de pacientes con biopsia	Diagnóstico
Anti- PLA2R +	PLA2R +	70%	GMP mediada por PLA2R (activa)
Anti- PLA2R-	PLA2R -	15%	GMP mediada por PLA2R (inactiva)
Anti-THSD7A +	THSD7A +	3-5%	GMP mediada por THSD7A (activa)
Anti-THSD7A -	THSD7A -	Desconocido	GMP mediada por THSD7A (inactiva)
Anti- PLA2R/ Anti- THSD7A -	PLA2R/ THSD7A -	10%	Patogénesis desconocida*

*: Los pacientes con nefropatía membranosa sin evidencia de PLA2R/THSD7A en tejido renal o anticuerpos en sangre se presume que tienen una GMP por un antígeno aún no conocido o una GMS, por lo que en este escenario no podría clasificarse como GMP.

Modificado de: Couser, W. G. (2017). Primary membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 983-997.

En un estudio realizado por Zhang et al en el año 2018 se demostró en población china que los pacientes con GMP asociada a PLA2R presentaban proteinuria más severa y menor remisión que los negativos para PLA2R posterior a recibir tratamiento, por lo que la expresión glomerular de PLA2R podría ser un marcador de severidad, respuesta a tratamiento y pronóstico en la GMP (Zhang et al, 2018). Sin embargo, Kaya et al concluyeron que no había correlación entre la expresión glomerular de PLA2R, THSD7 e IgG4 con respuesta al tratamiento (Kaya et al, 2021).

El abordaje más adecuado para estos pacientes sería la toma de biopsia renal, con realización de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia para IgG4, PLA2R, THSD7 y otros futuros

posibles antígenos relacionados, así como la descripción del daño crónico tubulointersticial que se ha relacionado con el pronóstico (Zhang et al, 2018) (L'imperio et al, 2018).

Adicionalmente entre los exámenes de laboratorio para el abordaje de la patología se deben tomar los anticuerpos en sangre y estos se pueden utilizar posteriormente para seguimiento de respuesta clínica a tratamiento y predictores de pronóstico, ya que son más accesibles de realizar que una biopsia renal (Couser, 2017) (Li et al, 2018) (Maifata et al, 2020).

En la tabla 7 se mencionan las correlaciones clínicas que se han demostrado en relación a la presencia y los niveles de anticuerpos anti-PLA2R en sangre.

Tabla 7 Correlaciones clínicas asociadas a los niveles de PLA2R en sangre

- 70-80% de los pacientes con GMP tienen anticuerpos anti-PLA2R/THSD7A
- Los anticuerpos anti-PLA2R tienen una sensibilidad del 80% y especificidad del 100% para GMP
- Los anticuerpos anti PLA2R pueden estar presentes por muchos meses previos a que aparezca la proteinuria
- En pacientes no nefróticos, los niveles de anti-PLA2R bajos o en disminución predicen remisión espontánea y altos niveles predicen progresión a síndrome nefrótico
- Pacientes negativos para anti-PLA2R pueden positivizar posteriormente
- Niveles de anticuerpos altos (previo y posterior al tratamiento) correlacionan con la proteinuria, respuesta a tratamiento y resultados clínicos a largo plazo
- Pacientes con niveles de anticuerpos altos requieren inmunosupresión más prolongada para adquirir la remisión en comparación con los que tienen niveles más bajos
- La expansión de la especificidad de los anti-PLA2R para incluir epitopos adicionales correlaciona con peor pronóstico
- Pacientes con anticuerpos IgG4 dirigidos solo contra el epitopo rico en cisteína del PLA2R tienen mejores rangos de remisión espontánea
- Los niveles anti-PLA2R bajan en la remisión y remontan en las recaídas
- La elevación de los niveles de anti-PLA2R posterior al tratamiento predice recaída
- La elevación de los niveles de anti-PLA2R al momento del trasplante predicen la recurrencia
- La desaparición de los anticuerpos anti-PLA2R (remisión inmunológica) precede la remisión renal (desaparición de la proteinuria) por semanas o meses
- Pacientes previamente positivos para anti-PLA2R/THSD7A que negativizan, van tener positividad glomerular por semanas o meses
- Más del 50% de los casos de GMP primaria son PLA2R positivos

Modificado de: Couser, W. G. (2017). Primary membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 983-997.

Generalidades del manejo y tratamiento

El espectro de variabilidad clínica que se puede presentar en la GMP hace que la definición de un tratamiento que beneficie a todos los pacientes sea todo un reto. El síndrome nefrótico conlleva a una importante comorbilidad con complicaciones como aumento del riesgo de infecciones, patología cardiovascular, estado de hipercoagulabilidad, etc. (Starzyńska-Kubicka et al, 2018).

Es por esta razón que al momento del diagnóstico todos los pacientes inician tratamiento de soporte que incluye: inhibición del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, control de la presión arterial, restricción sódica en la dieta, manejo de la hiperlipidemia y terapia antiurética de ser necesaria (Alsharhan et al, 2021).

Adicionalmente, en casos con albúmina menor a 2.5g/L algunos profesionales añaden terapia anticoagulante mientras que otros lo hacen si detectan un segundo factor de riesgo, esto con ayuda de herramientas calculadoras digitales (Keri et al, 2019) (Couser, 2017).

La segunda línea de tratamiento es el manejo con terapia de inmunosupresión y su meta es alcanzar la remisión parcial o total, sin embargo, debido a los extensos efectos adversos de esta y al porcentaje importante de pacientes que no progresan a enfermedad renal crónica, tomar la decisión de iniciar esta terapia es complicado (Couser, 2017).

De acuerdo con la revisión de las guías de KDIGO (“Kidney Disease: Improving Global Outcomes”) se estableció un algoritmo de manejo en el cual se inicia tratamiento de soporte por 6 meses y posteriormente se clasifica al paciente de acuerdo al riesgo de progresión de la enfermedad, como se observa en la figura 25 (Alsharhan et al, 2021).

De esta manera, el inicio de terapia inmunosupresora se realiza en pacientes de riesgo moderado-alto o antes de los 6 meses en pacientes con síntomas severos de síndrome nefrótico y/o caída rápida de la función renal (muy alto riesgo) (Alsharhan et al, 2021).

Las excepciones para el inicio de terapia inmunosupresora es en pacientes con TFG <30 ml/min/1.73m², Creatinina mayor a 3.5g/dL, riñones fibróticos pequeños o esclerosis de más del 50% de los glomérulos (Couser, 2017).

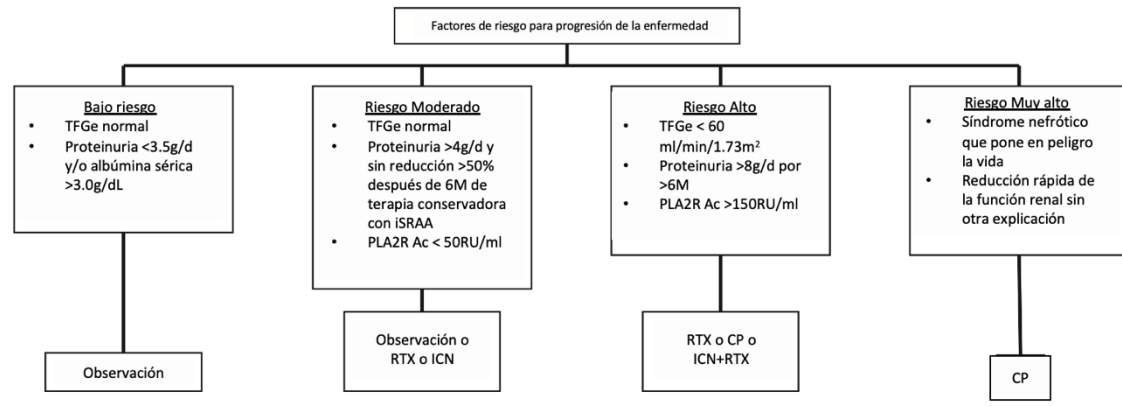


Figura 25 Grupos de riesgo en GMP.

Abreviaturas: CP: Protocolo basado en ciclofosfamida, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada, Ac: Anticuerpos, iSRAA: Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, RTX: Rituximab, ICN: inhibidores de calcineurina.

Tomado y modificado de: Alsharhan, L., & Beck Jr, L. H. (2021). Membranous nephropathy: core curriculum 2021. American Journal of Kidney Diseases.

Couser plantea en su revisión un algoritmo de diagnóstico y tratamiento (Figura 26) en el cual no se da una manejo conservador durante 6 meses, sino que con ayuda de la medición de anticuerpos en sangre más la marcación glomerular se clasifica al paciente como activo o inactivo y los pacientes activos inician la terapia inmunosupresora inmediatamente (Couser, 2017).

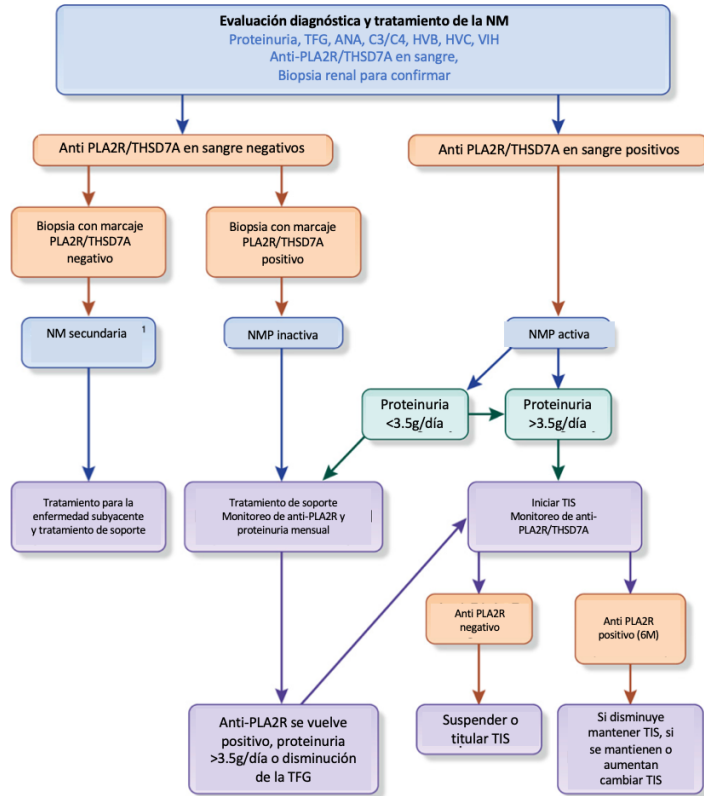


Figura 26 Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la GMP.

Siglas: ANA: Anticuerpos Antinucleares, HVB: Hepatitis B, HVC: Hepatitis C, TIS: Terapia de inmunosupresión, NM: Nefropatía membranosa, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

Tomado y modificado de: Couser, W. G. (2017). Primary membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 983-997.

En cuanto a la terapia de inmunosupresión se ha demostrado que uso de glucocorticoides en monoterapia no es útil para el manejo de la GMP, excepto en población pediátrica que suele tener un curso menos agresivo (Alsharhan et al, 2021).

Es por esta razón que el estándar de oro para inmunosupresión continúa siendo el protocolo modificado de Ponticelli, en el cual se alteran agentes alquilantes con glucocorticoides cada mes durante 6 meses (Starzyńska-Kubicka et al, 2018).

Adicionalmente, otros fármacos que se incluyen en el manejo de esta patología son el Rituximab, un anticuerpo monoclonal contra CD20, antígeno localizado en células B maduras y con el cual se han realizado múltiples estudios que demuestran la posibilidad de alcanzar remisión parcial o total de la enfermedad (Couser, 2017).

Los inhibidores de calcineurina son fármacos con efecto inmunosupresor y antiproteínúrico que también se ha demostrado su efecto en alcanzar remisión de la GMP. En la tabla 8 se mencionan los regímenes actuales de tratamientos disponibles para el manejo de esta patología (Alsharhan et al, 2021).

Con el descubrimiento y descripción de los nuevos antígenos que participan en la enfermedad se abre un nuevo horizonte de posibilidades para la búsqueda de tratamientos específicos contra estos antígenos que disminuyan los posibles efectos secundarios de las terapias actuales.

Tabla 8 Protocolos para el manejo de pacientes con GMP.

Régimen	Uso del fármaco	Comentarios
Drogas citotóxicas		
Ponticelli modificado	Meses 1,3,5: 1g metisprednisolona IV en días 1,2 y 3 seguido por prednisona oral, 0.5mg/Kg diariamente por 27 días	Primera opción de la KDIGO Recurrencias de 20 a 30%
	Meses 2,4,6: 2.0-2.5mg/Kg VO de ciclofosfamida diariamente	
Protocolo Holandés	Meses 1,3,5: 1g MP días 1-3 seguido por prednisona oral, 0.5-1.0mg/Kg por 6 meses, luego se titula Ciclofosfamida oral 1.5-2.0mg/Kg diariamente por 12 meses	

Inhibidores de calcineurina

Ciclosporina	3.5-5.0mg/Kg diariamente en dosis divididas ajustadas para que los niveles lleguen a 120-200 mcg/L por 12 a 18 meses y luego se titula Prednisona 5-10mg/kg diario o en días alternos	Segunda opción de la KDIGO Se usa en pacientes resistentes a drogas citotóxicas pero puede usarse como terapia inicial. Suspender a los 6 meses si no hay respuesta
Tacrolimus	0.05-0.075 mg/Kg diariamente dividido en dos dosis ajustadas para alcanzar niveles de 3-5mcg/L por 12 a 18 meses y luego se titula lentamente Prednisona 5-10mg/Kg por día diariamente o en días alternos	

Depleción de células B

Rituximab	375mg/Kg semanalmente por 4 semanas 375 mg/Kg una vez y seguir conteo de CD20 1000mg en días 1 a 15
------------------	---

Modificado de: Couser, W. G. (2017). Primary membranous nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 12(6), 983-997.

Conclusiones

1. La glomerulopatía membranosa primaria sigue siendo de las principales causas de síndrome nefrótico en adultos en todo el mundo y su patología se ha logrado relacionar con factores ambientales que pueden aumentar su incidencia como la contaminación del aire.
2. A pesar de los grandes descubrimientos a lo largo de la historia sobre los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad, queda aún mucho por recorrer en cuanto a la descripción de los antígenos que participan en la GMP y exactamente cómo es que producen las consecuencias clínicas.
3. El uso de pruebas para la detección de anticuerpos en sangre ha sido una herramienta extremadamente útil para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, sin embargo, la evaluación del tejido renal así como la detección de anticuerpos en el tejido continúan siendo de gran importancia y no pueden ser sustituidos por las pruebas serológicas.
4. El abordaje del paciente con un patrón de lesión membranoso debe ser completo con pruebas de laboratorio gabinete y biopsia renal para poder llegar a un diagnóstico certero y así iniciar el mejor tratamiento posible para el paciente.
5. Junto con la descripción de los nuevos antígenos vendrá una nueva era de tratamientos más personalizados que permiten disminuir los efectos adversos y alcanzar estados de remisión de la enfermedad, este campo está abierto para mucha más investigación tanto en el área de patología como en el área clínica.

Bibliografía

1. Alsharhan, L., & Beck Jr, L. H. (2021). Membranous nephropathy: core curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*.
2. Alwahaibi, N. Y., Alrawahi, U. Y., & Alriyami, M. A. (2018). Correlation and discrepancy of phospholipase A2 receptor staining in membranous nephropathy in paraffin-embedded kidney biopsies. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 29(3), 524.
3. AlYousef, A., AlSahow, A., AlHelal, B., Alqallaf, A., Abdallah, E., Abdellatif, M., ... & Elmahalawy, R. (2020). Glomerulonephritis histopathological pattern change. *BMC nephrology*, 21, 1-7.
4. Arghiani, M., Zamani, B. H., Nazemian, F., Samadi, S., Afsharian, M. S., Habibzadeh, M., ... & Sabbagh, M. G. (2021). A cohort study of membranous nephropathy, primary or secondary. *BMC nephrology*, 22(1), 1-9.
5. Beck, L. H. (2017). PLA2R and THSD7A: disparate paths to the same disease?. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(9), 2579-2589.
6. California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). (13 de noviembre del 2021). PM2.5. <https://oehha.ca.gov/calenviroscreen/indicator/pm25>.
7. Cattran, D. C., & Brenchley, P. E. (2017). Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney International*, 91(3), 566-574.
8. Cheng, W., Sun, L., Dong, H., Wang, G., Ye, N., Wang, Y., & Cheng, H. (2021). Clinicopathologic characteristic and prognosis in idiopathic membranous nephropathy patients with focal segmental sclerosis lesion: A retrospective observational study. *Medicine*, 100(3), e23988. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023988>
9. Colvin, R. B., & Chang, A. (2016). *Diagnostic pathology: kidney diseases* (pp. 828-849). A. B. Farris (Ed.). Amsterdam: Elsevier.
10. Couser, W. G. (2017). Primary membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 983-997.

11. Dai, P., Campbell, D., Culican, S., Brown, D. A., Byth, K., Hissaria, P., ... & Lin, M. W. (2020). Validation of phospholipase A2 receptor direct immunofluorescence staining in the diagnosis of primary membranous glomerulonephritis. *Pathology*, 52(5), 546-551.
12. Dong, D., Fan, T. T., Wang, Y. Y., Zhang, L., Song, L., & Zhang, L. (2019). Relationship between renal tissues phospholipase A2 receptor and its serum antibody and clinical condition and prognosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *BMC nephrology*, 20(1), 1-11.
13. Elmaghraby, A., Ismail, W. M., Ali, A. T., & Salaheldeen, E. M. (2020). Detection of Phospholipase A2 Receptor Related Membranous Nephropathy in Membranous Nephropathy Patient. *SVU-International Journal of Medical Sciences*, 3(2), 9-13.
14. Filinte, D., Arıkan, H., Koç, M., Kaya, H., Özener, İ. Ç., & Akbaş, G. (2020). The Intensity of PLA2R and C4d Immunoexpression in Primary Membranous Nephropathy. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 31(2).
15. Gu, Y., Xu, H., & Tang, D. (2021). Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy. *Biomolecules*, 11(4), 513.
16. Gudipati, A., Uppin, M. S., Kalidindi, R. K., Swarnalatha, G., Das, U., Taduri, G., ... & Prayaga, A. K. (2017). Immunohistochemical analysis of anti-phospholipase A2 receptor antibody on renal biopsies: a single tertiary care center Study. *Indian journal of nephrology*, 27(5), 353.
17. Hoxha, E., von Haxthausen, F., Wiech, T., & Stahl, R. A. (2017). Membranous nephropathy—one morphologic pattern with different diseases. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 469(7), 989-996.
18. Jennette, J. C., D'Agati, V. D., Olson, J. L., & Silva, F. G. (2014). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Lippincott Williams & Wilkins.
19. Kalantari, S., & Nafar, M. (2017). A comprehensive narrative review of diagnostic biomarkers in human primary membranous nephropathy. *Biomarkers in medicine*, 11(9), 781-797.
20. Kanda, S., Horita, S., Yanagihara, T., Shimizu, A., & Hattori, M. (2017). M-type phospholipase A 2 receptor (PLA 2 R) glomerular staining in pediatric idiopathic membranous nephropathy. *Pediatric nephrology*, 32(4), 713-717.

21. Kaya, B., Paydas, S., Balal, M., Eren Erdogan, K., & Gonlusen, G. (2021). Renal expression of pla2r, thsd7a, and igg4 in patients with membranous nephropathy and correlation with clinical findings. *International Journal of Clinical Practice*, 75(4), e13855.
22. Keri, K. C., Blumenthal, S., Kulkarni, V., Beck, L., & Chongkraitanakul, T. (2019). Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. *Postgraduate medical journal*, 95(1119), 23-31.
23. L'Imperio, V., Pieruzzi, F., Sinico, R. A., Nebuloni, M., Granata, A., Smith, A., ... & Pagni, F. (2018). Routine immunohistochemical staining in membranous nephropathy: in situ detection of phospholipase A2 receptor and thrombospondin type 1 containing 7A domain. *Journal of nephrology*, 31(4), 543-550.
24. Li, W., & Zhao, Y. (2019). Prognostic value of phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 51(9), 1581-1596.
25. Li, W., Zhao, Y., & Fu, P. (2018). Diagnostic test accuracy of serum anti-PLA2R autoantibodies and glomerular PLA2R antigen for diagnosing idiopathic membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Frontiers in medicine*, 5, 101.
26. Liu, L., Chang, B., Wu, X., Guo, Y., Pan, Y., & Yang, L. (2018). Expression of phospholipase A2 receptor and IgG4 in patients with membranous nephropathy. *Vascular health and risk management*, 14, 103.
27. Liu, W., Gao, C., Dai, H., Zheng, Y., Dong, Z., Gao, Y., ... & Shi, J. (2019). Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role. *Frontiers in immunology*, 10, 1809.
28. Luo, J., Zhang, W., Su, C., Zhou, Z., & Wang, G. (2020). Seropositive PLA2R-associated membranous nephropathy but biopsy-negative PLA2R staining. *Nephrology Dialysis Transplantation*.
29. Maifata, S. M. A., Hod, R., Zakaria, F., & Abd Ghani, F. (2020). Role of Serum and Urine Biomarkers (PLA2R and THSD7A) in Diagnosis, Monitoring and Prognostication of Primary Membranous Glomerulonephritis. *Biomolecules*, 10(2), 319.
30. Mills, S. (2019). *Histology for pathologists*. Wolters Kluwer. 2051-2077

31. Ren, S., Wu, C., Zhang, Y., Wang, A. Y., Li, G., Wang, L., & Hong, D. (2018). An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Renal failure*, 40(1), 306-313.
32. Rojas-Rivera, J. E., & Arduán, A. O. (2021). Nefropatía membranosa primaria en la era de los autoanticuerpos y de las terapias biológicas. *Medicina Clínica*.
33. Ronco, P., & Debiec, H. (2017). A podocyte view of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to the childhood human disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 469(7), 997-1005.
34. Ross, M. H., & Pawlina, W. (2018). *Histology*. Lippincott Williams & Wilkins.
35. Roy, S., Korula, A., Basu, G., Jacob, S., Varughese, S., & Tamilarasi, V. (2017). Immunohistochemical glomerular expression of phospholipase A2 receptor in primary and secondary membranous nephropathy: a retrospective study in an Indian cohort with clinicopathological correlations. *Nephron Extra*, 7(1), 1-9.
36. Sethi, S. (2021). New 'antigens' in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(2), 268-278.
37. Starzyńska-Kubicka, A., Perkowska-Ptasińska, A., & Górnicka, B. (2018). Membranous glomerulonephritis—a common, unspecific pattern of glomerular injury. *Polish Journal of Pathology*, 69(3), 209.
38. Woo, K. T., Chan, C. M., Lim, C., Choo, J., Chin, Y. M., Teng, E. W. L., ... & Foo, M. (2019). A global evolutionary trend of the frequency of primary glomerulonephritis over the past four decades. *Kidney Diseases*, 5(4), 247-258.
39. Xu, N. X., Xie, Q. H., Sun, Z. X., Wang, J., Li, Y., Wang, L., ... & Hao, C. M. (2017). Renal phospholipase A2 receptor and the clinical features of idiopathic membranous nephropathy. *Chinese medical journal*, 130(8), 892.
40. Zhang, D., Wu, Y., Zhang, C., Zhang, W., Zou, J., & Jiang, G. (2019). Compared staining of the phospholipase A2 receptor in the glomeruli of Chinese adults and children with idiopathic membranous nephropathy. *Pathology-Research and Practice*, 215(5), 952-956.
41. Zhang, D., Zou, J., Zhang, C., Zhang, W., Lin, F., & Jiang, G. (2018). Clinical and histological features of phospholipase A2 receptor-associated and thrombospondin

- type-I domain-containing 7A-associated idiopathic membranous nephropathy: a single center retrospective study from China. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 5076.
42. Zhang, J., Pan, S., Li, D., Li, Z., Jin, L., Zhou, Z., & Pan, M. (2020). A nomogram for the prediction of renal outcomes among patients with idiopathic membranous nephropathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(4), 3130-3137.
43. Zhang, P., Huang, W., Zheng, Q., Tang, J., Dong, Z., Jiang, Y., ... & Liu, W. (2021). A Novel Insight into the Role of PLA2R and THSD7A in Membranous Nephropathy. *Journal of Immunology Research*, 2021.
44. Zhang, X. D., Cui, Z., Zhang, M. F., Wang, J., Zhang, Y. M., Qu, Z., ... & Zhao, M. H. (2018). Clinical implications of pathological features of primary membranous nephropathy. *BMC nephrology*, 19(1), 1-9.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Ana Lorena Castro Montero, con cédula de identidad 114220399, en mi condición de autor del TFG titulado Características clínicas y fisiopatológicas de la glomerulopatía membranosa primaria y la importancia sobre la detección en tejido renal de los antígenos involucrados para su diagnóstico patológico

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

Ana Castro

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.