




Nefropatia membranosa


Membranous nephropathy


Autores


Márcio Dantas¹ 

Lázaro Bruno Borges Silva¹ 

Barbbara Thaís Maciel Pontes¹ 

Marlene Antônia dos Reis² 

Patrícia Soares Nunes de Lima¹ 

Miguel Moysés Neto¹ 

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Patologia Geral, Centro de Pesquisa em Rim, Uberaba, MG, Brasil.

RESUMO

A nefropatia membranosa é uma glomerulopatia, cujo principal alvo acometido é o podócito, e acarreta consequências na membrana basal glomerular. Tem maior frequência em adultos, principalmente acima dos 50 anos. A apresentação clínica é a síndrome nefrótica, mas muitos casos podem evoluir com proteinúria não nefrótica assintomática. O mecanismo consiste na deposição de complexos imunes no espaço subepitelial da alça capilar glomerular com subsequente ativação do sistema do complemento. Grandes avanços na identificação de potenciais antígenos alvo têm ocorrido nos últimos vinte anos, e o principal é a proteína “M-type phospholipase-A2 receptor” (PLA2R) com o anticorpo anti-PLA2R circulante, o que possibilita avaliar a atividade e o prognóstico dessa nefropatia. Essa via de lesão corresponde aproximadamente a 70% a 80% dos casos da nefropatia membranosa caracterizada como primária. Nos últimos 10 anos vários outros antígenos alvo potenciais têm sido identificados. Esta revisão se propõe a apresentar de modo didático aspectos clínicos, etiopatogênicos e terapêuticos da nefropatia membranosa, incluídos os casos com ocorrência no transplante renal.

Descritores: Glomerulonefrite membranosa; Autoanticorpos; Rituximabe; Ciclofosfamida; Corticosteroides; Inibidores de Calcineurina.

ABSTRACT

Membranous nephropathy is a glomerulopathy, which main affected target is the podocyte, and has consequences on the glomerular basement membrane. It is more common in adults, especially over 50 years of age. The clinical presentation is nephrotic syndrome, but many cases can evolve with asymptomatic non-nephrotic proteinuria. The mechanism consists of the deposition of immune complexes in the subepithelial space of the glomerular capillary loop with subsequent activation of the complement system. Great advances in the identification of potential target antigens have occurred in the last twenty years, and the main one is the protein “M-type phospholipase-A2 receptor” (PLA2R) with the circulating anti-PLA2R antibody, which makes it possible to evaluate the activity and prognosis of this nephropathy. This route of injury corresponds to approximately 70% to 80% of cases of membranous nephropathy characterized as primary. In the last 10 years, several other potential target antigens have been identified. This review proposes to present clinical, etiopathogenic and therapeutic aspects of membranous nephropathy in a didactic manner, including cases that occur during kidney transplantation.

Keywords: Glomerulonephritis, Membranous; Autoantibodies; Rituximab; Cyclophosphamide; Steroids; Calcineurin inhibitors.

Data de submissão: 03/04/2023.

Data de aprovação: 31/05/2023.

Data de publicação: 31/07/2023.

Correspondência para:

Márcio Dantas.

E-mail: mdantas@fmrp.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0046pt>



INTRODUÇÃO

Nefropatia membranosa (NM) é uma glomerulopatia definida por achados morfológicos bem característicos que incluem depósitos imunes subepiteliais nas alças capilares glomerulares. O quadro clínico consiste em síndrome nefrótica (SN) ou proteinúria assintomática e, apesar de ocorrer em qualquer faixa etária, é raro em crianças e predomina em adultos com idade superior a 50 anos. Nas duas últimas décadas vêm sendo identificados potenciais antígenos alvo. O principal desses antígenos é o “M-type phospholipase-A2 receptor” (PLA2R), descrito em 2009. A dosagem sérica do anticorpo anti-PLA2R tem modificado consideravelmente critérios como atividade ou remissão clínica e imunológica, além de servir como parâmetro prognóstico e de indicação de tratamento imunossupressor. Desde 2014, outros antígenos alvo foram também descobertos (THSD7A, EXT1/2, NELL1, Sema3B, NCAM1, PCDH7, HTRA1 e NTNG1). Alguns desses antígenos têm mostrado associações com nefropatias membranosas com algumas características, como, por exemplo, Sema3B predominando em crianças, THSD7A em algumas neoplasias, EXT1/2 com lupus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes sistêmicas. Uma mudança na classificação também tem sido sugerida baseada na associação com o respectivo antígeno envolvido.

Apesar desses avanços, o desconhecimento de gatilhos para o início da doença, a participação das diferentes subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), as vias do sistema complemento envolvidas e a participação de outros mediadores do sistema imunológico, como as alterações de células T regulatórias, têm dificultado a compreensão mais abrangente dos mecanismos da doença. Além disso, as opções terapêuticas disponíveis apresentam taxas de remissão relativamente baixas e de eventos adversos elevados.

Essa revisão tem o objetivo de apresentar de modo didático as características clínicas, destacando os mecanismos etiopatogênicos e os esquemas terapêuticos recomendados por diretrizes internacionais da NM, incluídos os casos com ocorrência no transplante renal.

EPIDEMIOLOGIA

A NM é a principal causa de síndrome nefrótica em adultos brancos não diabéticos (cerca de 30%), e com incidência anual estimada de 10–12 casos por

milhão/ano na população norte-americana^{1,2}. No Brasil, considerando as glomerulopatias primárias, a NM é o segundo diagnóstico mais frequente em biópsias de rim nativo (20,9%). Entretanto, as indicações de biópsias e as características genéticas e ambientais podem influenciar na epidemiologia das glomerulopatias^{3,4}. Pacientes de todas as faixas etárias podem desenvolver NM, com mediana entre 50–60 anos e maior prevalência em homens (2:1)². Cerca de 20% dos pacientes possuem mais de 60 anos no momento do diagnóstico. O acometimento em crianças é raro. A NM primária associada ao anticorpo anti-PLA2R incide tipicamente em homens (75% dos casos), com mediana de idade de 52 anos. Em contrapartida, a NM associada à doença sistêmica autoimune ocorre com maior frequência em mulheres (81% dos casos) em idade jovem. A NM associada à malignidade acomete pacientes mais velhos, com mediana de 65 anos de idade⁵.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica da NM é heterogênea, mas a maioria dos casos (70–80%) se apresenta de forma insidiosa e com proteinúria de 24 horas elevada (>3,5 g/24h), associado a edema periférico ou anasarca, hipoalbuminemia (<2g/dL) e lipidúria. Apresentação com proteinúria não nefrótica (<3,5 g/24h) é menos frequente. Todavia, nesses casos ocorre aumento da proteinúria para níveis nefróticos em até 60% dos casos ao longo do primeiro ano de seguimento⁶. A frequência das manifestações clínicas na apresentação da NM está apresentada na Figura 1.

Outros achados podem ser encontrados em menor frequência, como hematúria microscópica (25–50%), hipertensão arterial (20–50%) e alteração da função renal (25%)^{2,7}. Essas alterações elevam a suspeita por NM secundária ou de alguma complicação da doença, como injúria renal aguda ou evolução com nefropatia

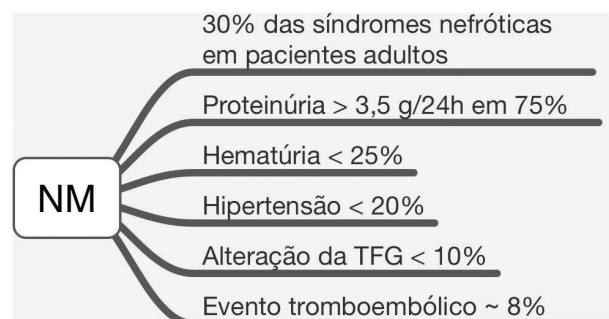


Figura 1. Frequência das manifestações clínicas na apresentação da nefropatia membranosa.

crônica já presente. A NM acompanhada de hematúria com filtração glomerular reduzida e hipertensão arterial de instalação recente pode ser indicativa de hiperplasticidade mesangial concomitante, o que ocorre não apenas, mas principalmente, na nefrite lúpica classe V. Outras formas de NM secundária podem cursar com essa mesma apresentação.

Na presença de hipoalbuminemia, há risco elevado de eventos tromboembólicos devido ao desequilíbrio dos fatores da cascata de coagulação, destacando-se a trombose de veia renal; assim como dislipidemia, com aumento dos níveis das frações LDL e VLDL do colesterol sérico, secundário a deficiência da lipoproteína lipase⁸. Os níveis séricos de C3, C4 e CH50 apresentam-se normais, apesar da presença renal de componentes do complemento.

A evolução clínica dos casos de NM também é heterogênea, podendo apresentar remissão total espontânea (20%–30% em cinco anos e principalmente se proteinúria menor que 8 g/dia), remissão parcial (20%–25% em 5 anos), evolução gradual para doença renal crônica terminal (40%–50% em 10 anos) ou lesão renal aguda rapidamente progressiva^{1,2,7}. O acompanhamento por 5 anos é necessário para determinar a taxa de remissão completa. As recidivas de NM ocorrem geralmente nos casos de remissão parcial e quando o tratamento imunossupressor é suspenso¹. Alguns fatores estão diretamente relacionados ao prognóstico, como idade acima de 50 anos, intensidade e evolução da proteinúria, creatinina sérica elevada, presença de esclerose glomerular e de fibrose intersticial e atrofia tubular.

A biópsia renal é o método de referência para estabelecer o diagnóstico de NM. Entretanto, em situações selecionadas, ela pode ser prescindida⁹. Conforme as recomendações do KDIGO 2021 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)¹⁰, em pacientes com síndrome nefrótica e TFG estável, a dosagem sérica do anticorpo anti-PLA2R por ELISA e por ensaio por imunofluorescência indireta pode ser suficiente. Caso a pesquisa do anticorpo anti-PLA2R tenha resultado negativo, ou caso essa avaliação não seja factível, a biópsia renal deverá ser realizada⁹.

Em determinados casos, mesmo na presença do anticorpo anti-PLA2R, a biópsia está indicada por fornecer informações adicionais e potencialmente relevantes na avaliação diagnóstica e prognóstica: (a) curso clínico atípico, especialmente se houver

rápido declínio da filtração glomerular; (b) alteração laboratorial não compatível com NM associada ao PLA2R, em particular de marcadores autoimunes, como anticorpo antinuclear positivo, e (c) resposta insatisfatória ao tratamento imunossupressor com piora progressiva da filtração glomerular, ou ainda na persistência da síndrome nefrótica após o desaparecimento do anti-PLA2R.

Quando uma etiologia sistêmica subjacente (autoimune, neoplásica ou infecciosa) não é identificada, a NM é considerada primária e pode ser compreendida como uma doença autoimune limitada ao rim. Concomitante à identificação de certos antígenos alvo podocitários da agressão imune na NM, a antiga terminologia “idiopática” passou a ser gradualmente abandonada. A classificação da NM nas formas primária ou secundária possui várias limitações, motivo pelo qual novas propostas de classificação foram apresentadas, como uma classificação molecular que associa a NM ao respectivo antígeno, por exemplo, NM associada a PLA2R⁵.

Conforme recomendado pelo KDIGO 2021¹⁰, devem ser pesquisadas como rotina na apresentação clínica algumas doenças sistêmicas mais frequentes e com potencial para causar NM, tais como hepatite B e C, HIV, sífilis e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Doenças neoplásicas também devem ser pesquisadas ativamente quando houver emagrecimento, anemia ou história familiar ou ambiental. A Figura 2 apresenta um algoritmo para plano terapêutico que contempla as causas de NM secundária mais frequentes. A identificação de doença sistêmica compatível com NM secundária direciona abordagem para a etiologia específica. Nesses casos, é esperada a remissão da nefropatia com o tratamento da doença subjacente.

MECANISMOS ETIOPATOGÊNICOS

O conhecimento de mecanismos envolvidos na NM foi alavancado a partir de 1959, quando foi desenvolvido em ratos o modelo experimental da nefrite de Heymann¹¹. Nesse modelo experimental, o antígeno alvo é o LRP-2/megalina, presente nos ratos na bordadura em escova das células do túbulo proximal e também nos processos podais dos podócitos¹². Entre as descobertas mais relevantes com esse modelo estão a demonstração da formação “in situ” do imunocomplexo no espaço subepitelial e da necessidade da ativação do sistema do complemento para o desenvolvimento da proteinúria^{13,14}. No entanto, esse antígeno não existe

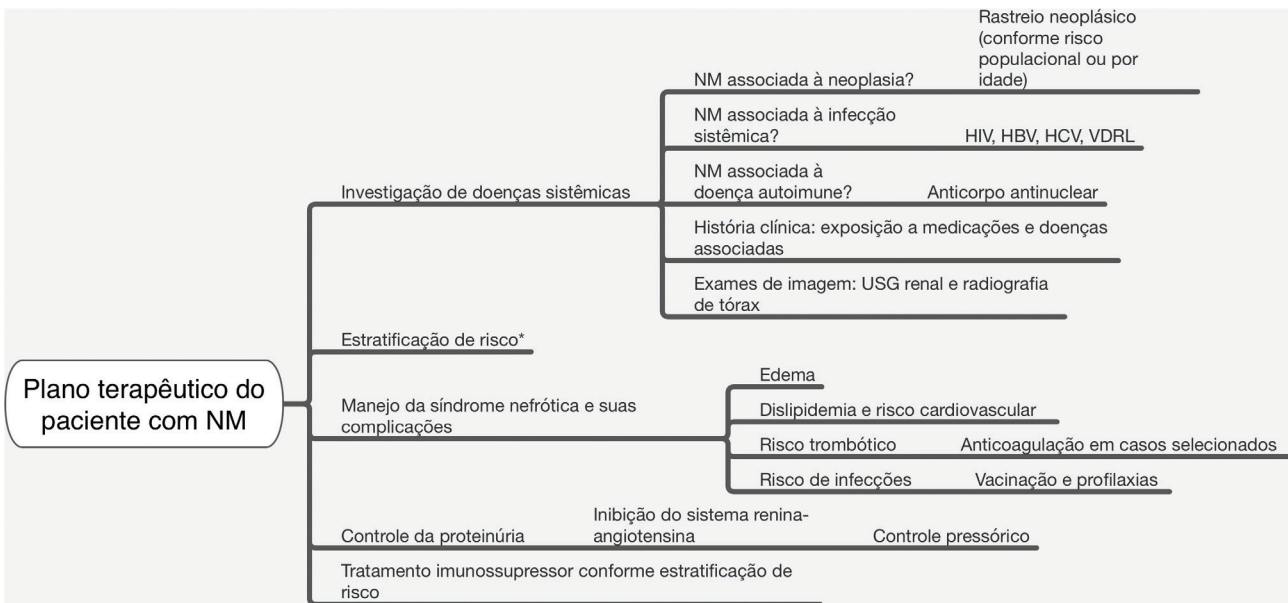


Figura 2. Algoritmo com sugestão de abordagem conforme o grupo de risco de progressão. Abreviações: TFG: taxa de filtração glomerular. Adaptado de Alsharhan and Beck Jr¹.

nos podócitos em humanos, e assim, por cerca de 40 anos, a NM humana permaneceu sem a identificação de qualquer antígeno alvo.

IDENTIFICAÇÃO DE ANTÍGENOS ALVO EM HUMANOS

O conhecimento dos antígenos alvo em humanos teve início em 2002 com a identificação da proteína endopeptidase neutra (NEP), envolvida com um tipo raro de NM¹⁵. Nesse caso, um recém-nascido com síndrome nefrótica por NM, confirmada por biópsia renal dias após o nascimento, apresentava depósitos imunes contendo IgG e C3 localizados pela microscopia eletrônica no espaço subepitelial. Como mecanismo desencadeador, a mãe era geneticamente deficiente para a proteína NEP. A gestante havia sido aloimunizada em gestação prévia e na gestação seguinte ocorreu transferência placentária de anticorpos maternos anti-NEP para o feto.

Todavia, o antígeno NEP não tem envolvimento com a imensa maioria dos casos de NM. Após sete anos, foi identificada a proteína “M-type phospholipase-A2 receptor” (PLA2R) como antígeno alvo¹⁶, nesse caso como um autoantígeno, diferentemente da NM induzida por aloimunização e transferência placentária descrita anteriormente. PLA2R é uma glicoproteína transmembrana amplamente expressa em podócitos humanos tanto nos processos podais quanto na superfície apical com função pouco conhecida. O gatilho para a produção de anticorpos anti-PLA2R permanecem desconhecidos.

Anticorpos anti-PLA2R foram encontrados no soro de 70%–80% dos pacientes com NM primária. Destaca-se que o anticorpo anti-PLA2R se associa à NM primária, mas também foi identificado no processo de replicação na infecção pelo vírus B da hepatite^{17,18} e em casos de Sarcoidose¹⁹. A participação do anticorpo anti-PLA2R na patogênese da NM foi reforçada em estudo experimental com linhagem de porcos que expressam PLA2R no rim. Esses animais desenvolveram proteinúria após administração de plasma ou anticorpo purificado de pacientes com NM associada a PLA2R²⁰.

Também merece destaque que o anticorpo anti-PLA2R pode ser dosado no sangue pelo método ELISA, com especificidade de 99,6%, e também através de ensaio por imunofluorescência indireta (não permite quantificação), sendo 100% específico, através de *kits* comerciais (ambos Euroimmun®).

Após cinco anos, outro antígeno alvo podocitário denominado “thrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A) foi identificado²¹. Esse antígeno ocorre com frequência entre 1% a 3% dos casos de NM com PLA2R negativo. Merece destaque que os casos de NM associadas a anticorpos anti-THSD7A tiveram relação com algumas neoplasias. Além disso, tratamentos antineoplásicos bem-sucedidos induziram remissão da síndrome nefrótica e essa proteína já foi identificada em alguns tipos de células neoplásicas²².

Até então, os antígenos humanos eram identificados através de métodos baseados em

“western-blotting” utilizando-se soros de pacientes e extratos glomerulares normais solubilizados. A banda obtida no gel era removida e o antígeno identificado por espectrometria de massa. Desde 2019, uma nova abordagem de pesquisa para antígenos alvo glomerulares passou a ser utilizada. A partir do tecido de biópsia renal, os glomerulos de pacientes com NM eram recortados e isolados por microdissecção a laser seguindo com a identificação dos antígenos alvo por espectrometria de massa²³.

Os primeiros antígenos identificados com essa nova abordagem foram as exostosinas 1 e 2 (EXT1/2)²³. Os anticorpos anti-EXT1/2 estão presentes nos depósitos subepiteliais e se associam com LES (cerca de 30%) e com outras doenças autoimunes. Cerca de 80% dos pacientes com presença de anticorpo anti-EXT1/2 nas biópsias eram mulheres (idade média: 35 anos), e cerca de 70% dos pacientes apresentaram alterações séricas de doenças autoimunes. A maioria desses pacientes também apresentava biópsia renal com sinais sugestivos de NM secundária como depósitos de C1q, IgG1 como imunoglobulina predominante, depósitos imunes mesangiais e subendoteliais, e inclusões túbulo-reticulares nas células endoteliais²³. No entanto, não há relatos de anticorpo anti-EXT1/2 sérico, o que dificulta sua caracterização como antígeno alvo bem estabelecido.

Outros potenciais antígenos alvos vêm sendo identificados por essa mesma técnica. A proteína NELL-1 (“neural epidermal growth factor-like 1 protein”) foi descrita em 2020, e identificada em cerca de 20% dos pacientes PLA2R negativos, e o anticorpo anti-NELL-1 foi identificado no soro dos pacientes²⁴. Os depósitos imunes desses pacientes continham todas as isoformas de IgG, sendo IgG1 a mais intensa e a IgG4 a menos intensa. Esses pacientes também apresentaram maior associação com a ocorrência de neoplasias^{24,25}.

Outro potencial antígeno alvo é a proteína NCAM1 (Neural cell adhesion molecule 1), e sua identificação ocorreu em 2021 a partir de amostras de rim congelado²⁶. Anticorpos séricos anti-NCAM1 foram identificados em cerca de 6% dos pacientes com NM lúpica, o que classifica esse marcador histopatológico como outro potencial antígeno alvo dessa nefropatia. Reforça essa opinião o fato de que alterações clínicas e histopatológicas tiveram semelhanças com as do estudo para EXT1/2. Todavia, esse anticorpo também foi verificado em menor frequência em pacientes com NM primária.

Semaphorin 3B (Sema 3B), também descrita em 2020²⁷, predominou em pacientes pediátricos, apesar de também ter sido identificado em adultos. Anticorpos anti-Sema3B foram encontrados no soro dos pacientes e houve associação com características clínicas e histopatológicas sugestivas de NM secundária e sem deposição de IgG4. Até o momento, esse antígeno alvo apresenta-se como o pioneiro dentre os casos de NM idiopáticas pediátricas.

Mais recentemente, foram identificadas a “protocaderin 7” (PCDH7), em 14 casos com a presença de anticorpos circulantes e com indícios de NM secundária²⁸; a “serine protease high-temperature requirement A1” (HTRA1), que ocorreu também em 14 casos e com anticorpos circulantes anti-HTRA1, e também com indícios de doença secundária²⁹, e a “Netrin G1” (NTNG1), que foi verificada em apenas 3 pacientes, mas sem a detecção de anticorpos circulantes³⁰.

Existe a hipótese plausível de que, nos casos de NM classificadas como secundárias¹, a formação do complexo imune tenha início com a geração de neoantígenos ou por antígenos “plantados” no espaço subepitelial seguida com a subsequente ligação do respectivo anticorpo³¹. Essa hipótese é reforçada por estudos que detectaram antígenos no espaço subepitelial da alça capilar glomerular em casos de NM secundárias que podem explicar a fisiopatologia dessas nefropatias, como nos casos com antígeno de tireoglobulina humana³², com antígeno “e” da hepatite B³³, e com a albumina sérica bovina catiônica como antígeno exógeno ingerido³⁴.

QUEM APRESENTA RISCO PARA DESENVOLVER NM?

Vem sendo descrito há algumas décadas que alguns alelos do sistema HLA da classe II, tais como HLA-DR3 e HLA-DQA1, mostram forte associação com a NM^{35,36}. Também foi relatada associação entre variações únicas de nucleotídeos (SNVs) do gene do complexo HLA de classe II HLA-DQA1 (SNP rs2187668) do cromossomo 6p21 e do gene do receptor PLA(2)R1 (SNP rs4664308) do cromossomo 2q24 em populações francesas, alemãs e inglesas com NM^{37,38}.

Na sequência dos eventos imunológicos, não é conhecido como ocorre a perda de tolerância aos autoantígenos, mas alguns estudos têm demonstrado disfunção de células B e T com redução proporcional de células T regulatórias³⁹⁻⁴¹.

COMO OCORRE A LESÃO PODOCITÁRIA APÓS A DEPOSIÇÃO DO COMPLEXO IMUNE?

A necessidade da ativação do sistema complemento com a formação do complexo de ataque à membrana (componentes C5b-9) foi demonstrada no modelo experimental da nefrite de Heymann⁴². A formação do complexo de ataque à membrana gera lesão subletal ao podócito com desestruturação do citoesqueleto de actina, perda do diafragma da fenda glomerular e disfunção celular, que resulta em proteinúria e produção de membrana basal glomerular com composição alterada⁴³. No entanto, persistem muitas dúvidas sobre como e quais vias do complemento estão envolvidas. A NM primária tem predomínio da subclasse de IgG4, que não ativa o sistema complemento. Estudos mais recentes têm sugerido que os depósitos das fases iniciais apresentam maior quantidade de IgG1 e de IgG3, que ativariam a via clássica do complemento, enquanto que nos depósitos das fases mais avançadas haveria maior quantidade de IgG4, sugerindo participação mais acentuada da via alternativa ou da via da lectina⁴⁴⁻⁴⁷. A compreensão detalhada desses mecanismos é importante para o desenvolvimento de novos tratamentos, como o uso de atenuadores da atividade do sistema do complemento.

MORFOLOGIA

O diagnóstico anatomopatológico da NM é definido pela deposição de imunodepósitos em localização subepitelial na alça capilar glomerular. Engloba, ainda, o espectro de alterações da membrana basal glomerular como consequência à agressão mediada pelos depósitos imunes. A biópsia renal também possui relevância prognóstica ao identificar lesões ativas, potencialmente reversíveis, e/ou lesões crônicas, tais como fibrose intersticial, atrofia tubular e esclerose glomerular^{6,48}.

A compreensão das alterações morfológicas glomerulares em pacientes com síndrome nefrótica foi impulsionada pelo desenvolvimento de técnicas histológicas no fim da década de 1940, incluindo principalmente a imuno-histoquímica. Data desse período a primeira descrição do padrão morfológico caracterizado pelo aspecto espessado da membrana basal das alças capilares glomerulares em pacientes adultos com síndrome nefrótica⁴⁹.

Esse padrão de lesão glomerular, denominado “membranoso”, foi aperfeiçoado por Jones⁵⁰ em

1957 através da técnica de impregnação de prata metenamina. As alterações relatadas incluíram o espessamento da membrana basal dos capilares glomerulares, protusões irregulares da matriz mesangial com aspecto irregular, prata-positiva, semelhantes a espículas; em alguns pacientes, onde a lesão era mais tardia, havia alterações do tipo lamelação e formação de lesões em elo de corrente.

Os depósitos imunes localizados entre o podócito e a membrana basal glomerular são compostos pelo antígeno alvo podocitário (PLA2R, SEMA-3B, THSD7A, entre outros), por uma imunoglobulina G (Figura 3B), habitualmente com predomínio do subtipo IgG4 (Figura 4C), principalmente na NM associada ao PLA2R, e por frações do complemento. Nos estádios iniciais da doença, quando não há espessamento de alça capilar visível à microscopia de luz (ML), as alterações são identificadas apenas através das técnicas de imunofluorescência (IF) e microscopia eletrônica (ME)^{1,51}.

Pela imunofluorescência, os imunodepósitos subepiteliais de IgG e C3 resultam no típico padrão finamente granular global e difuso em alças

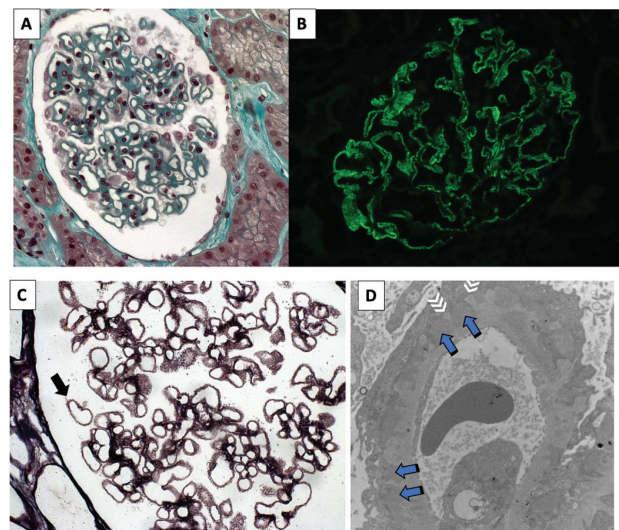


Figura 3. Alterações morfológicas na nefropatia membranosa (NM). A: Glomérulo com espessamento global de alças capilares (microscopia de luz, tricrômico de Masson, 40x). B: IgG positivo granular em forte intensidade em alças glomerulares (microscopia de imunofluorescência, 40x). C: Alças capilares com projeções em espículas na membrana basal em caso de NM estágio 2 (microscopia de luz, prata metenamina, 100x). D: Depósitos eletrondensos e espessamento de membrana basal com projeções em espículas em espaço subepitelial na alça capilar glomerular; setas azuis: depósitos eletrondensos subepiteliais; setas brancas: projeções da membrana basal envolvendo os depósitos; (microscopia eletrônica, 7000x). Fotomicrografias A, B e C gentilmente cedidas pelo Prof. Roberto Silva Costa (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP).

capilares glomerulares (Figura 3B). Uma avaliação complementar com imuno-histoquímica pode revelar subclasses de IgG (que não é realizada de rotina) ou marcar o antígeno podocitário associado ao depósito imune. Pela ME, os depósitos mostram aspecto eletrondenso e localização subepitelial (Figura 3D).

Deflagrada a agressão mediada pelos depósitos imunes subepiteliais, as alterações subsequentes da célula epitelial e da membrana basal podem ser reconhecidas nos diferentes estádios evolutivos da doença utilizando ML, ME, imuno-histoquímica e IF. Há lesão do podócito com simplificação, com alargamento dos pedicelos podocitários, e perda do diafragma da fenda; como o podócito continua produzindo sua membrana basal (“turnover”), esse material inicialmente fica entre um imunodepósito e outro (Figura 3C e 3D), e em seguida sobre os imunodepósitos, envolvendo-os; ocorre, por fim, o espessamento global da alça capilar (Figura 3A)⁵².

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA

A sequência de alterações histopatológicas iniciada a partir da deposição imune é apresentada na classificação morfológica (Tabela 1) proposta por Ehrenreich e Churgh⁵³ em 1968. Essa classificação descreve 4 estádios sequenciais, caracterizados pelo aspecto morfológico predominante da membrana basal e dos imunodepósitos (eletrondensos inicialmente, quando no estádio 1; ou elétron-lucentes tardiamente, no estádio 4, quando tendem a ser reabsorvidos e incorporados à membrana basal).

O primeiro deles (NM estádio I) representa o período inicial da lesão glomerular; os depósitos subepiteliais e eletrondensos são pequenos, muitas vezes esparsos, motivo pelo qual apresentam aspecto finamente granular quando identificados pela IF. As

mudanças da MBG, via de regra, são sutis, ou mesmo ausentes: não há espessamento ou projeções, embora discretas depressões da membrana possam ser notadas em alguns casos.

Nos estádios subsequentes, à medida que a membrana basal é continuamente produzida, notam-se irregularidades, espessamento e projeções da MBG que podem se inserir entre os imunodepósitos (denominadas espículas da MBG), característica do estádio II, ou envolvê-los completamente (aspecto em “elo de corrente”), o que caracteriza o estádio III. Nesse último, o aspecto resultante dos depósitos envoltos por essa nova membrana basal (“neomembrana”) pode conferir uma aparência intramembranosa à MBG. Essas alterações da membrana basal são vistas na impregnação pela prata metenamina (ML) e/ou sob ME.

Os depósitos eletrondensos, numerosos e mais volumosos que os depósitos no estádio I, resultam no padrão granular, global e difuso revelado em forte intensidade pela imunofluorescência (estádios II e III). Contrariamente, no estádio IV, os depósitos perdem sua aparência eletrondensa conforme são incorporados à membrana basal. Nessa fase, a MBG pode mostrar irregularidades variáveis quando observada pela ML e/ou ME.

Finalmente, é importante notar que, apesar de essa classificação descrever as alterações morfológicas em suas prováveis sequências evolutivas, é incerta sua correlação com o curso clínico da doença (proteinúria, piora da função renal e progressão para doença renal crônica).

CORRELAÇÃO MORFOLÓGICA E ETIOPATOGÊNICA

As alterações histológicas auxiliam na identificação das formas secundárias de NM. Hiper celularidade mesangial e/ou endocapilar; expansão de matriz

TABELA 1 ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DA NEFROPATIA MEMBRANOSA

Microscopia → Estádio ↓	ML	IF	ME
Estádio 1	ACG normal	IgG finamente granular em ACG	Depósitos eletrondensos subepiteliais
Estádio 2	ACG espessada e com espículas na MBG (PAMS)	IgG granular em ACG	Depósitos eletrondensos subepiteliais com espículas
Estádio 3	ACG espessada e com elos de corrente (PAMS)	IgG granular em ACG	Depósitos eletrondensos subepiteliais já envolvidos pela MBG
Estádio 4	ACG espessada e com alterações variáveis (PAMS)	IgG granular e variável em ACG	MBG com irregularidades variáveis

ML: microscopia de luz; IF: microscopia de imunofluorescência; ME: microscopia eletrônica; ACG: alça capilar glomerular; PAMS: impregnação com prata metenamina; MBG: membrana basal glomerular.

mesangial; infiltração leucocitária; e, por vezes, crescentes celulares são sugestivas de glomerulopatia secundária a processo sistêmico neoplásico, autoimune ou infeccioso. As repercussões clínicas dessas lesões, não raro, incluem hematuria, hipertensão arterial e alteração da filtração glomerular, pouco frequentes nas formas primárias.

A positividade forte na imunofluorescência com outros antissoros além de IgG e C3 também são sugestivas de NM secundária e podem recomendar busca ativa de neoplasias, infecções e doenças autoimunes. Dentre as formas secundárias, a classe V da nefrite lúpica possui relevância pela maior frequência na prática clínica. Nesses casos, a pesquisa do antígeno EXT1/EXT2, quando disponível, pode ser realizada por imuno-histoquímica, e sua positividade em padrão finamente granular sugere nefrite lúpica classe V, ou NM secundária à outra doença sistêmica autoimune⁴⁶. A identificação de EXT1/EXT2 como antígeno alvo na NM da classe V da nefrite lúpica aparentemente resulta em melhor prognóstico⁵⁴.

A identificação do subtipo predominante de IgG pode ser útil na distinção entre formas primárias e secundárias da NM, mas tem valor limitado quando utilizada de modo isolado. A subclasse IgG4 (Figura 4C) é o subtipo predominante nas formas primárias de NM (como na NM associada ao PLA2R, Figura 4B), enquanto nas formas secundárias (autoimunes ou neoplásicas), IgG1, IgG2 ou IgG3 podem ser predominantes⁴⁶.

As alterações vistas pelas microscopias de luz, de imunofluorescência e eletrônica estão apresentadas na Figura 3A-D. A subclasse IgG4 é exemplificada por imuno-histoquímica na Figura 4C. A presença do PLA2R como antígeno alvo na alça capilar glomerular

num caso de NM primária está demonstrada na Figura 4B.

ABORDAGEM E TRATAMENTO

O tratamento do paciente com NM deve ser individualizado. Entre as considerações que antecedem a definição do plano terapêutico, está a distinção entre doença primária ou secundária, com a identificação do antígeno podocitário envolvido quando possível; a estratificação do risco de progressão da doença renal ou a possibilidade de remissão espontânea; e, por fim, o tratamento da própria síndrome nefrótica com suas complicações potenciais (edema, eventos trombóticos, infecções)^{1,2,10,55}. A Figura 2 apresenta plano terapêutico da NM a partir da: investigação de doenças sistêmicas como causas de NM secundária; estratificação de risco; manejo das complicações da síndrome nefrótica; tratamento conservador para redução da proteinúria e nefroproteção, e tratamento imunossupressor.

O tratamento com medidas de suporte deve ser estabelecido para todos os pacientes com diagnóstico de NM, destacando-se: controle pressórico; adequação da dieta com redução da ingestão de sódio; redução da proteinúria através do bloqueio do sistema renina angiotensina; controle da dislipidemia, e avaliação do risco de evento tromboembólico com decisão sobre anticoagulação profilática na síndrome nefrótica com hipoalbuminemia grave, particularmente naqueles com albumina sérica < 2,5g/dL¹⁰ (Figura 2).

A Figura 5 apresenta recomendações terapêuticas a partir do risco de progressão da NM: baixo, moderado, alto e muito alto. O conhecimento da história natural da NM trouxe informações valiosas com grande aplicabilidade na prática clínica. Até 30% dos pacientes com NM podem apresentar remissão

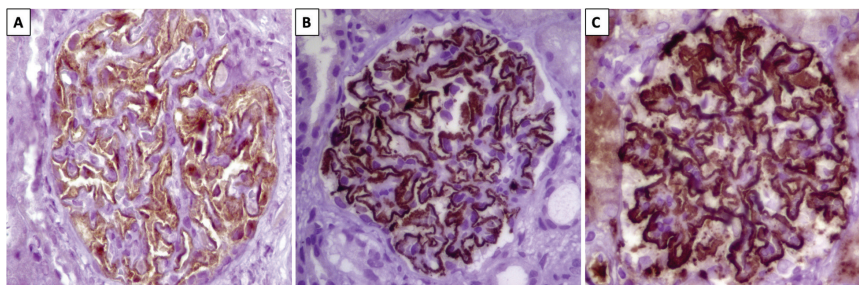


Figura 4. Imuno-histoquímica para PLA2R. A: Controle: PLA2R negativo. Ausência de imunomarcagem granular nas alças capilares; há imunomarcagem do PLA2R normal nos podócitos de maneira espalhada nas células. B: PLA2R positivo: imunomarcagem granular ao longo da membrana basal nas alças capilares globalmente (40x). C: IgG4 positivo. Imunomarcagem granular ao longo da membrana basal nas alças capilares globalmente (40x). Anticorpos primários: anti-PLA2R (1:2500, Sigma) e IgG4 (1:3000, Gene Tex).

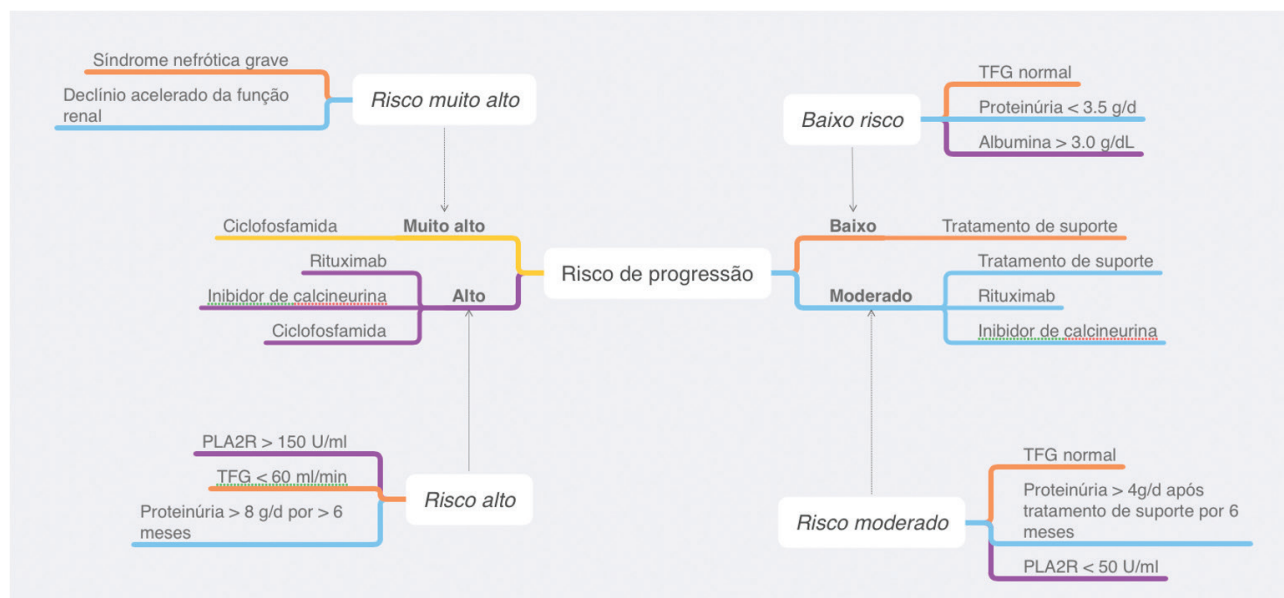


Figura 5. Abordagem diagnóstica e terapêutica do paciente com NM. HIV: vírus da imunodeficiência humana; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C.

espontânea da proteinúria, com bom prognóstico renal em longo prazo (baixo risco de progressão para doença renal crônica terminal). Nesses casos, a imunossupressão não é necessária e o tratamento de escolha é a terapia de suporte. Estratificar o risco de progressão da doença renal, portanto, é essencial na identificação dos pacientes com potencial benefício para terapia imunossupressora. O tratamento imunossupressor pode ser postergado por 3 a 6 meses nos casos com risco caracterizado como baixo ou moderado porque há chance de ocorrer remissão espontânea. Todavia, nos casos mais graves a imunossupressão deve ser instituída logo após o diagnóstico^{1,2,10,55}.

Seguindo as recomendações do KDIGO e de outras revisões, a imunossupressão não é necessária em pacientes com proteinúria < 3,5 g/24h e eTFG (taxa de filtração glomerular estimada) > 60 ml/min/1,73m²^{1,2,10,55}. Nos casos estratificados como risco moderado, quando não há complicação potencialmente grave da síndrome nefrótica (evento trombótico, infecção ou injúria renal aguda) e a filtração glomerular é normal, o tratamento conservador pode ser tentado por 3–6 meses antes de iniciar imunossupressão.

Para estratificação de risco de progressão, além da proteinúria e eTFG, a mensuração sérica do anticorpo anti-PLA2R tem sido incorporada na prática clínica^{1,2,10} (Tabura 5). Quando disponível,

fornece informações prognósticas e possui correlação com atividade de doença. Títulos séricos baixos (PLA2R Ab < 50 UR [unidades de referência]/mL) estão associados à maior probabilidade de remissão espontânea, enquanto títulos elevados (PLA2R Ab > 150 UR/mL) são indicativos de alto risco de progressão. Títulos séricos de PLA2R Ab < 14 UR/mL são considerados normais, sendo que títulos < 2 UR/mL caracterizam remissão imunológica completa¹⁰. Merece destaque que esses valores de referência não estão completamente validados e a estratificação de risco deve levar em consideração outros critérios.

O tratamento imunossupressor deve ser iniciado nos casos com: (a) redução da filtração glomerular (eTFG < 60 mL/min/1,73 m²) associada à NM (sem outra justificativa pertinente para a alteração da TFG); b) síndrome nefrótica grave (injúria renal aguda, evento trombótico ou infecção), e c) nos pacientes nefróticos e sem resposta satisfatória ao tratamento conservador.

A escolha do esquema imunossupressor dependerá da estratificação do risco e das características do próprio paciente. É importante ressaltar que a monoterapia com corticoide é ineficaz e não está indicada na NM.

A resposta clínica, qualquer que seja o esquema imunossupressor utilizado, deve ser avaliada no decorrer do tratamento. As definições de resposta clínica incluem remissão completa, caracterizada pela

redução da proteinúria para valores inferiores a 0,3 g/dia e normalização da albumina sérica; remissão parcial, caracterizada por proteinúria < 3,5 g/dia com redução mínima de 50% do valor basal e estabilização da eTFG; recaída, caracterizada pela recorrência de proteinúria > 3,5 g/dia após remissão e, falha terapêutica, na manutenção de níveis > 3,5 g/dia e ausência da redução mínima de 50% da proteinúria basal.

CICLOFOSFAMIDA

Um estudo demonstrou maior taxa de remissão completa e sobrevida renal com uso combinado de clorambucil e corticoide (6 meses de tratamento) em relação ao grupo controle. Posteriormente, o esquema original com clorambucil foi comparado ao uso de ciclofosfamida associado a corticoide, resultando em desfechos semelhantes^{56,57}.

O esquema com ciclofosfamida por via oral associado a corticoide, denominado “Ponticelli modificado”, é utilizado como terapia preferencial nos pacientes de risco muito alto, ou seja, quando há rápido declínio de função renal e na síndrome nefrótica grave (com evento ameaçador à vida, como em casos associados a evento trombótico grave).

Os principais efeitos colaterais associados à ciclofosfamida são: infertilidade, maior susceptibilidade às infecções, risco aumentado de malignidade (especialmente com nível acumulado superior a 36 gramas), neoplasia de bexiga e mielodisplasia. É importante avaliar regularmente o hemograma devido ao risco de anemia, leucopenia e plaquetopenia. O uso de sulfametoxazol-trimetoprima para profilaxia de *Pneumocystis carinii* deve ser considerado durante a imunossupressão com ciclofosfamida.

Medicação e posologia (esquema de Ponticelli modificado):

- Meses 1, 3 e 5: Metilprednisolona na dose de 1g (EV) por 3 dias, seguidos por prednisona 0,5 mg/kg/dia (VO) por 27 dias.
- Meses 2, 4 e 6: Ciclofosfamida 2,0–2,5 mg/kg/dia (VO).

INIBIDOR DE CALCINEURINA

Opção nos casos de risco moderado ou alto e para pacientes diabéticos. É também terapia de escolha para paciente em idade fértil. Prednisona em dose baixa deve ser associada ao inibidor de calcineurina. Durante o tratamento com ciclosporina, a redução da proteinúria pode ser lenta. Falência terapêutica pode ser considerada após 6 meses se não tiver ocorrido

redução da proteinúria. Pode ocorrer recidiva após suspensão da medicação. Nesses casos, a medicação pode ser reintroduzida, ou pode ser optado por troca do esquema. Como eventos adversos, ressalta-se a nefrotoxicidade da ciclosporina e do tacrolimus. Ademais, a ciclosporina pode causar hipertricose e hipertrofia gengival; tacrolimus pode causar convulsões, entre outros eventos adversos.

Medicação e posologia:

- Ciclosporina: 3,5–5,0 mg/kg/dia em duas doses; nível sérico recomendado (dosagem no vale): 120–200 µg/L; duração: 12–18 meses;

Ou:

- Tacrolimus: 0,05–0,075 mg/kg/dia em duas doses; nível sérico desejado: 3–5 µg/L; duração: 12–18 meses;

RITUXIMAB

O rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 atualmente considerado terapia de escolha na doença refratária, além de opção como terapia inicial nos casos de risco moderado ou alto. O estudo Membranous Nephropathy Trial of Rituximab (MENTOR) comparou o uso de ciclosporina na dose de 3,5–5 mg/kg/dia por 6 meses com rituximab (1 g/dose, com dose adicional de 1 g após 2 semanas. Nesse estudo, não houve inferioridade do rituximab em relação ao uso de ciclosporina (taxas de remissão sustentada após 12 e 24 meses). Em relação aos eventos adversos, as reações associadas à infusão (rash ou anafilaxia, em casos mais graves) podem ocorrer. Pré-tratamento com dexametasona e difenidramina deve ser realizado e pode reduzir o risco dessas reações. O risco de infecções durante o tratamento com rituximab está associado a maior depleção de linfócitos B. Há, portanto, risco de reativação para hepatite B e tuberculose. Tratamento prévio ao início da imunossupressão está indicado para pacientes com infecção latente ou exposição prévia a essas infecções⁵⁸.

Posologia:

- 375 mg/m²/semana por via intravenosa durante 4 semanas;

Ou:

- 1 g/dose por via intravenosa, com dose adicional de 1 g após 2 semanas;

TRATAMENTOS EM AVALIAÇÃO

Estudos têm sido desenvolvidos com ofatumumab, anticorpo anticélulas CD20 positivas de segunda

geração, com uso potencial para casos de NM refratária ao rituximab. Há dados limitados com o uso de hormônio adrenocorticotrópico.

NM PÓS-TRANSPLANTE RENAL

A NM pode aparecer no rim transplantado como recidiva da doença em pacientes cuja causa primária de doença renal crônica foi a NM no rim nativo ou como glomerulopatia *de novo* em pacientes que tiveram outra causa de doença renal crônica.

NM RECIDIVANTE

A incidência relatada de NM em receptores de transplante renal com história prévia dessa doença nos rins nativos varia de 5% a 44%⁵⁹⁻⁶². Essa variação depende da amostra estudada e das indicações de biópsia de cada Serviço. As recidivas tendem a ocorrer precocemente no período pós-transplante. Em um estudo com 34 pacientes com NM pré-transplante, quinze (44%) desenvolveram recidiva no pós-transplante renal com uma mediana de 13,6 meses (variação de 0,1 a 180,6 meses)⁶³. Nesse mesmo relato foram identificados dois padrões de recidiva: precoce e tardia, e não foram verificados preditores de recidivas ou progressão. Em outro estudo⁶¹, a recidiva de NM após o transplante ocorreu em 42% dos pacientes, com mediana de 4,0 meses (variação de 2 a 61 meses). Os pacientes com recidiva precoce de NM, em ambos os estudos^{61,63}, mostravam manifestações discretas ou ausentes. Ao contrário, proteinúria nefrótica foi comumente encontrada em pacientes com recidivas tardias^{61,63}. A recidiva relativamente rápida de NM após o transplante sugere a presença de um fator circulante no momento do transplante, similar ao autoanticorpo anti-PLA2R¹⁶, que tem sido relatado em pacientes com NM recidivante⁶⁴⁻⁶⁶. Vários estudos identificaram os anticorpos anti-PLA2R circulantes no momento ou após o transplante renal como um fator de risco para o desenvolvimento de recidiva⁶⁷⁻⁷⁰. Por outro lado, o desaparecimento dos anticorpos anti-PLA2R circulantes estão associados com a melhora ou resolução da proteinúria e a sua persistência está relacionada à piora do quadro^{69,71}. Portanto, o acompanhamento dos anticorpos anti-PLA2R circulantes pode ter impacto na identificação de pacientes que poderão se beneficiar do aumento da imunossupressão de manutenção ou outros tipos de medicamentos^{72,73}. Outros antígenos alvo têm sido associados em pacientes com recidiva de NM: THSD7A, NELL-1, EXT1/2, PCDH7 e Sema3B⁷⁴.

A manifestação clínica mais comum é a proteinúria, geralmente em níveis não nefróticos⁶³. A associação de anticorpos anti-PLA2R circulantes e de seu antígeno no tecido renal também é frequente nos casos de recidiva⁷⁵. Entretanto, alguns estudos não têm encontrado essa associação com tanta evidência e há necessidade de aumentar o número de pacientes investigados para comprovar se de fato os anticorpos anti-PLA2R poderiam prever a possibilidade de recidiva pós-transplante^{67,69,71,76}.

O tratamento da NM recidivante pós-transplante pode ser feito de maneira conservadora, sem aumentar a imunossupressão. Se a proteinúria estiver abaixo de 1 g/24 h medidas como inibição do sistema renina-angiotensina, controle rigoroso da pressão arterial e da hiperlipidemia devem ser implementados⁷⁷. Nos casos de NM moderada a grave, com proteinúria de 24 horas maior que 1 g, a sugestão atual é administração de rituximab como droga de escolha, embora a dose mais adequada seja ainda desconhecida⁷⁶. O rituximab pode provocar remissão parcial ou completa na maioria dos pacientes com recidiva⁷⁶. As doses administradas de rituximab podem variar de 1000 mg com intervalo de uma semana, ou 4 doses de 375 mg/m²/semana, ou outros esquemas revisados nesse mesmo artigo⁷⁶. Os autores preconizam monitorização laboratorial com contagem de células B CD19, cuja depleção ocorre algumas semanas após a administração de rituximab e/ou níveis sanguíneos de anti-PLA2R nas NM associadas a esse antígeno⁷⁶. Nessa revisão⁷⁶, os autores descrevem um total de 57 casos de recidiva de NM em algumas referências^{63,67-70,78-80}, e há relatos de casos adicionais em outras publicações⁸¹⁻⁸³. Não há outras terapias imunossupressoras que se mostraram mais eficazes. Há tentativas com bortezumib e outros anticorpos CD20, como obinutuzumab e ofatumumab, que têm sido descritos em casos isolados, especialmente em casos resistentes a rituximab⁷⁶. A NM recidivante pode levar à perda do enxerto e é mais frequente predominantemente a partir dos 5 anos após as recidivas^{59,78}.

NM DE NOVO

A incidência da NM *de novo* gira em torno de 1,5 a 2%, mas essa incidência aumenta a até 5,3% quanto maior o tempo pós-transplante^{84,85}. A NM *de novo* pode ser ainda mais prevalente em crianças com transplante renal, chegando até a 9%⁸⁴. A NM *de novo* parece estar associada com rejeição crônica e/

ou mediada por anticorpos, o que pode ser mostrado na biópsia renal com achados clássicos de NM e a presença de DSAs (anticorpos específicos contra o doador), em pacientes com NM *de novo*⁸⁵⁻⁸⁷. Os mecanismos ligando a associação entre a NM *de novo* e rejeição são desconhecidos, mas algumas teorias têm sido propostas focando o excesso de formação de complexos antígeno-anticorpos circulantes que se depositam na membrana basal glomerular⁸⁷. A lesão glomerular provocada por rejeições facilita a formação de depósitos subepiteliais.

A proteinúria devido a NM *de novo* ocorre muitos anos após o transplante, geralmente após médias de 62,7 ± 44,4 meses e 102,1 ± 68,3 meses⁸⁷. Muitos pacientes são assintomáticos e a proteinúria geralmente permanece na faixa subnefrótica^{85,87}. O diagnóstico é feito pelos achados na biópsia renal. Para diferenciar entre a recidiva ou NM *de novo* há necessidade de um diagnóstico preciso da doença original pré-transplante renal. Se não houver como definir, a avaliação do anti-PLA2R associado ao diagnóstico de NM pós-transplante pode ser uma alternativa. A NM *de novo* não está tipicamente ligada ao anticorpo anti-PLA2R, e nesses casos os resultados das pesquisas geralmente não mostram a presença desse anticorpo^{65,75}. A biópsia renal na NM *de novo* pode mostrar achados compatíveis com rejeição, evidência de glomerulopatia do transplante, tais como positividade de C4d em capilares peritubulares ou duplicação da membrana basal glomerular, presença de DSAs, que podem indicar uma presença adicional de rejeição crônica mediada por anticorpos^{85,87}.

A história natural da NM *de novo* é desconhecida e está associada à perda do enxerto renal em 50% dos casos. Não se sabe se essa perda é devido à própria evolução da NM ou associada a outros fatores, como rejeição crônica ou ativa mediada por anticorpos^{88,89}.

O tratamento mais adequado para a NM *de novo* não está estabelecido. Este é determinado pelo grau de proteinúria e na estabilidade ou não da função renal. O tratamento conservador como é realizado na NM recidivante também pode ser aplicado considerando agora pacientes com proteinúria menor que 4,0 g/24h com função renal estável. Pacientes com proteinúria acima desse nível e com piora da função renal são tratados com rituximab, como foi descrito anteriormente para NM recidivante. Outras drogas como a ciclofosfamida já foram testadas. Pode-se considerar plasmaferese quando há indícios de rejeição associada ao quadro de NM.

CONCLUSÕES

A NM permanece como importante causa de síndrome nefrótica em adultos. A marcante descoberta do PLA2R como antígeno alvo com a demonstração do seu respectivo anticorpo circulante e depositado *in situ* no espaço subepitelial glomerular tem definido essa doença como autoimune, facilitado a monitorização da atividade imunológica e auxiliado na decisão do uso de imunossuppressores. A identificação de vários outros antígenos alvo (THSD7A, EXT1/2 e outros) deve contribuir para avanços no conhecimento dos mecanismos etiopatogênicos e propiciar melhor classificação diagnóstica e avaliação clínica. Todavia, as opções terapêuticas ainda resultam em taxas apenas razoáveis de remissão clínica e com frequências elevadas de eventos adversos.

Apesar das muitas lacunas ainda existentes no conhecimento dos mecanismos e tratamento dessa doença, reconhecemos que nos últimos 55 anos houve grandes avanços na sua compreensão que foram tão bem resumidos no título de uma publicação do Dr. William Couser⁹⁰: “Membranous nephropathy: a long road but well traveled”.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MD: coordenação de todo o processo; revisão da literatura médica; elaboração e revisão do manuscrito. LBBS: revisão da literatura médica; elaboração e revisão do manuscrito. BTMP: revisão da literatura médica; elaboração das imagens histopatológicas; elaboração e revisão do manuscrito. MAR: revisão da literatura médica; elaboração das imagens histopatológicas; elaboração e revisão do manuscrito. PSNL: revisão da literatura médica; elaboração e revisão do manuscrito. MMN: revisão da literatura médica; elaboração e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Alsharhan L, Beck Jr LH. Membranous Nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):440-53. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>. PubMed PMID: 33487481.
2. Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):69. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00303-z>. PubMed PMID: 34593809.
3. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, Romão Jr JE, Alves MA, Carvalho ME, et al. Paulista

- registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3098–105. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl237>. PubMed PMID: 16968733.
4. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):490–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp355>. PubMed PMID: 19633091.
 5. Bobart SA, Tehrani S, Sethi S, Alexander MP, Nasr SH, Moura Marta C, et al. A target antigen-based approach to the classification of membranous nephropathy. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(3):577–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.028>. PubMed PMID: 33673911.
 6. Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):983–97. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11761116>. PubMed PMID: 28550082.
 7. Silva VS, Hagemann R, Viero RM. Nefropatia membranosa. In: Barros RT, Ribeiro Alves MAVF, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YAS, editors. *Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento.* São Paulo: Editora Sarvier; 2012:233–76.
 8. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(1):57–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.155>. PubMed PMID: 29176657.
 9. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019;95(2):429–38. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.021>. PubMed PMID: 30665573.
 10. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):S1–276. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
 11. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter JL. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1959;100(4):660–4. doi: <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-100-24736>. PubMed PMID: 13645677.
 12. Kerjaschki D, Farquhar MG. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med.* 1983;157(2):667–86. doi: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.157.2.667>. PubMed PMID: 6337231.
 13. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest.* 1978;62(6):1275–87. doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI109248>. PubMed PMID: 372233.
 14. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1978;38(4):502–10. PubMed PMID: 147961.
 15. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2053–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012895>. PubMed PMID: 12087141.
 16. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>. PubMed PMID: 19571279.
 17. Berchtold L, Zanetta G, Dahan K, Mihout F, Peltier J, Guerrot D, et al. Efficacy and safety of rituximab in hepatitis B virus-associated PLA2R-positive membranous nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2017;3(2):486–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.09.009>. PubMed PMID: 29725654.
 18. Xie Q, Li Y, Xue J, Xiong Z, Wang L, Sun Z, et al. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;41(4-5):345–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000431331>. PubMed PMID: 26087695.
 19. Stehlé T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(6):1047–50. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv080>. PubMed PMID: 25839741.
 20. Reinhard L, Wiech T, Reitmeier A, Lassé M, Machalitz M, Heumann A, et al. Pathogenicity of human anti-PLA 2 R1 antibodies in minipigs: a pilot study. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(3):369–73. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.000000000000068>. PubMed PMID: 36735391.
 21. Tomas NM, Beck Jr LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277–87. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409354>. PubMed PMID: 25394321.
 22. Tomas NM, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1995–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1511702>. PubMed PMID: 27192690.
 23. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, Charlesworth MC, Gross L, Ravindran A, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-associated membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1123–36. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018080852>. PubMed PMID: 31061139.
 24. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020;97(1):163–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.014>. PubMed PMID: 31901340.
 25. Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, Kuperman M, Edmondson R, Herzog C, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99(4):967–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.039>. PubMed PMID: 32828756.
 26. Caza TN, Hassen SI, Kuperman M, Sharma SG, Dvanajscak Z, Arthur J, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int.* 2021;100(1):171–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.016>. PubMed PMID: 33045259.
 27. Sethi S, Debiec H, Madden B, Vivarelli M, Charlesworth MC, Ravindran A, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int.* 2020;98(5):1253–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.030>. PubMed PMID: 32534052.
 28. Sethi S, Madden B, Debiec H, Morelle J, Charlesworth MC, Gross L, et al. Protocadherin 7-associated membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1249–61. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020081165>. PubMed PMID: 33833079.
 29. Al-Rabadi LF, Caza T, Trivin-Avillach C, Rodan AR, Andeen N, Hayashi N, et al. Serine protease HTRA1 as a novel target antigen in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(7):1666–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020101395>. PubMed PMID: 33952630.
 30. Reinhard L, Machalitz M, Wiech T, Gröne HJ, Lassé M, Rinschen MM, et al. Netrin G1 Is a novel target antigen in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(10):1823–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2022050608>. PubMed PMID: 35985817.
 31. Hoxha E, Reinhard L, Stahl RAK. Membranous nephropathy: new pathogenic mechanisms and their clinical implications. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(7):466–78. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-022-00564-1>. PubMed PMID: 35484394.
 32. Jordan SC, Buckingham B, Sakai R, Olson D. Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med.* 1981;304(20):1212–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198105143042006>. PubMed PMID: 7012624.

33. Takekoshi Y, Tanaka M, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Takahashi K, Mayumi M. Free “small” and IgG-associated “large” hepatitis B e antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1979;300(15):814–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197904123001502>. PubMed PMID: 370592.
34. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschênes G, Remuzzi G, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med.* 2011;364(22):2101–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013792>. PubMed PMID: 21631322.
35. Klouda PT, Manos J, Acheson EJ, Dyer PA, Goldby FS, Harris R, et al. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRW3. *Lancet.* 1979;2(8146):770–1. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)92118-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(79)92118-4). PubMed PMID: 90863.
36. Vaughan RW, Demaine AG, Welsh KIA. DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens.* 1989;34(5):261–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.1989.tb01741.x>. PubMed PMID: 2576474.
37. Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1323–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012080771>. PubMed PMID: 23813219.
38. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2) R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011;364(7):616–26. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009742>. PubMed PMID: 21323541.
39. Cremoni M, Brglez V, Perez S, Decoupigny F, Zorzi K, Andreani M, et al. Th17-immune response in patients with membranous nephropathy is associated with thrombosis and relapses. *Front Immunol.* 2020;11:574997. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.574997>. PubMed PMID: 33324398.
40. Motavalli R, Etemadi J, Soltani-Zangbar MS, Ardalan MR, Kahroba H, Roshangar L, et al. Altered Th17/Treg ratio as a possible mechanism in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy. *Cytokine.* 2021;141:155452. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155452>. PubMed PMID: 33571932.
41. Rosenzweig M, Languille E, Debiec H, Hygino J, Dahan K, Simon T, et al. B- and T-cell subpopulations in patients with severe idiopathic membranous nephropathy may predict an early response to rituximab. *Kidney Int.* 2017;92(1):227–37. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.012>. PubMed PMID: 28318628.
42. Kerjaschki D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(12):2518–26. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.V7122518>. PubMed PMID: 8989729.
43. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(4):F660–71. doi: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00437.2004>. PubMed PMID: 16159900.
44. Bally S, Debiec H, Ponard D, Dijoud F, Rendu J, Fauré J, et al. Phospholipase A2 receptor-related membranous nephropathy and mannan-binding lectin deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(12):3539–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015101155>. PubMed PMID: 27153925.
45. Hayashi N, Okada K, Matsui Y, Fujimoto K, Adachi H, Yamaya H, et al. Glomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(5):832–40. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx235>. PubMed PMID: 28992353.
46. Huang CC, Lehman A, Albawardi A, Satoskar A, Brodsky S, Nadasdy G, et al. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. *Mod Pathol.* 2013;26(6):799–805. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2012.237>. PubMed PMID: 23328976.
47. Ravindran A, Madden B, Charlesworth MC, Sharma R, Sethi A, Debiec H, et al. Proteomic analysis of complement proteins in membranous nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):618–26. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.018>. PubMed PMID: 32405583.
48. KDIGO. Chapter 7: idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2011;2(2):186–97.
49. Bell ET. *Renal diseases.* London: Henry Kimpton; 1946.
50. Jones DB. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 1957;33(2):313–29. PubMed PMID: 13402889.
51. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol.* 2013;26(5):709–15. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2012.207>. PubMed PMID: 23196797.
52. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of renal pathology: membranous nephropathy.* *Am J Kidney Dis.* 2015;66(3):e15–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.006>. PubMed PMID: 26300203.
53. Ehrenreich T, Churg J. *Pathology of membranous nephropathy.* New York: Applenton-Century-Crofts; 1967.
54. Ravindran A, Casal Moura M, Fervenza FC, Nasr SH, Alexander MP, Fidler ME, et al. In patients with membranous lupus nephritis, exostosin-positivity and exostosin-negativity represent two different phenotypes. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(3):695–706. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020081181>. PubMed PMID: 33478971.
55. Bomback AS. Management of membranous nephropathy in the PLA(2)R era. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):784–6. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.12461117>. PubMed PMID: 29378770.
56. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1899–904. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007020166>. PubMed PMID: 17494881.
57. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;48(5):1600–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.453>. PubMed PMID: 8544420.
58. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36–46. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>. PubMed PMID: 31269364.
59. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* 2017;92(2):461–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.015>. PubMed PMID: 28601198.
60. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(11):2535–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01502.x>. PubMed PMID: 16939521.
61. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Am J Transplant.* 2008;8(6):1318–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02237.x>. PubMed PMID: 18444918.
62. Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(7):1260–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg102>. PubMed PMID: 12808159.
63. Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD, Stokes MB, Valeri A, Appel GB, et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):790–7. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04120609>. PubMed PMID: 20185599.

64. Blosser CD, Ayalon R, Nair R, Thomas C, Beck Jr LH. Very early recurrence of anti-Phospholipase A2 receptor-positive membranous nephropathy after transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(6):1637–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03957.x>. PubMed PMID: 22390840.
65. Debiec H, Martin L, Jouanneau C, Dautin G, Mesnard L, Rondeau E, et al. Autoantibodies specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and De Novo membranous nephropathy. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2144–52. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03643.x>. PubMed PMID: 21827616.
66. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363(5):496–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1003066>. PubMed PMID: 20818871.
67. Grupper A, Cornell LD, Fervenza FC, Beck Jr LH, Lorenz E, Cosio FG. Recurrent membranous nephropathy after kidney transplantation: treatment and long-term implications. *Transplantation.* 2016;100(12):2710–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001056>. PubMed PMID: 26720301.
68. Gupta G, Fattah H, Ayalon R, Kidd J, Gehr T, Quintana LF, et al. Pre-transplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30(4):461–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12711>. PubMed PMID: 26854647.
69. Kattah A, Ayalon R, Beck Jr LH, Sethi S, Sandor DG, Cosio FG, et al. Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1349–59. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13133>. PubMed PMID: 25766759.
70. Quintana LF, Blasco M, Seras M, Pérez NS, López-Hoyos M, Villarroel P, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody levels predict the risk of posttransplantation recurrence of membranous nephropathy. *Transplantation.* 2015;99(8):1709–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000630>. PubMed PMID: 25675198.
71. Seitz-Polski B, Payre C, Ambrosetti D, Albano L, Cassuto-Viguier E, Berguignat M, et al. Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2334–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu252>. PubMed PMID: 25063424.
72. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):421–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016070776>. PubMed PMID: 27777266.
73. Leon J, Perez-Saez MJ, Batal I, Beck Jr LH, Rennke HG, Canaud G, et al. Membranous nephropathy posttransplantation: an update of the pathophysiology and management. *Transplantation.* 2019;103(10):1990–2002. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002758>. PubMed PMID: 31568231.
74. Sethi S. New ‘antigens’ in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(2):268–78. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020071082>. PubMed PMID: 33380523.
75. Larsen CP, Walker PD. Phospholipase A2 receptor (PLA2R) staining is useful in the determination of de novo versus recurrent membranous glomerulopathy. *Transplantation.* 2013;95(10):1259–62. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31828a947b>. PubMed PMID: 23514961.
76. Uffing A, Hullekes F, Riella LV, Hogan JJ. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation: diagnostic and management dilemmas. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(11):1730–42. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00280121>. PubMed PMID: 34686531.
77. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2363–72. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06720810>. PubMed PMID: 21030574.
78. El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy: early diagnosis by protocol biopsies and treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Am J Transplant.* 2009;9(12):2800–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02851.x>. PubMed PMID: 19845581.
79. Makhdooni K, Abkhiz S, Noroozina F, Mivefroshan A, Zeinali J, Jafari L, et al. Recurrent idiopathic membranous glomerulonephritis after kidney transplantation and successful treatment with rituximab. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(2):158–62. PubMed PMID: 25851296.
80. Spinner ML, Bowman LJ, Horwedel TA, Delos Santos RB, Klein CL, Brennan DC. Single-dose rituximab for recurrent glomerulonephritis post-renal transplant. *Am J Nephrol.* 2015;41(1):37–47. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000371587>. PubMed PMID: 25634230.
81. Gallon L, Chhabra D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant.* 2006;6(12):3017–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01544.x>. PubMed PMID: 17294527.
82. Sirimongkolrat T, Premasathian N, Vongwiwatana A, Limsrichamrern S, Cheunsuchon B, Vasuvattakul S. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of membranous nephropathy after living-unrelated kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2440–1. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.07.074>. PubMed PMID: 18790261.
83. Weclawiak H, Ribes D, Guilbeau-Frugier C, Touchard G, Kamar N, Mehrenberger M, et al. Relapse of membranous glomerulopathy after kidney transplantation: sustained remittance induced by rituximab. *Clin Nephrol.* 2008;69(5):373–6. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP69373>. PubMed PMID: 18538101.
84. Ponticelli C, Glassock RJ. De novo membranous nephropathy (MN) in kidney allografts. A peculiar form of alloimmune disease? *Transpl Int.* 2012;25(12):1205–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01548.x>. PubMed PMID: 22909324.
85. Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation.* 1994;58(6):650–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199409270-00002>. PubMed PMID: 7940683.
86. Heidet L, Gagnadoux ME, Beziau A, Niaudet P, Broyer M, Habib R. Recurrence of de novo membranous glomerulonephritis on renal grafts. *Clin Nephrol.* 1994;41(5):314–8. PubMed PMID: 8050213.
87. Honda K, Horita S, Toki D, Taneda S, Nitta K, Hattori M, et al. De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clin Transplant.* 2011;25(2):191–200. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01213.x>. PubMed PMID: 20236137.
88. Batal I, Vasilescu ER, Dadhania DM, Adel AA, Husain SA, Avasare R, et al. Association of HLA typing and alloimmunity with posttransplantation membranous nephropathy: A multicenter case series. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3):374–83. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.009>. PubMed PMID: 32359820.
89. Truong L, Gelfand J, D’Agati V, Tomaszewski J, Appel G, Hardy M, et al. De novo membranous glomerulonephropathy in renal allografts: a report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 1989;14(2):131–44. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(89\)80189-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(89)80189-1). PubMed PMID: 2667346.
90. Couser WG. Membranous nephropathy: a long road but well traveled. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1184–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005010087>. PubMed PMID: 15800114.