

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



***EVALUAREA ROLULUI ANTICORPILOR ANTI-PLA2R1 ÎN
DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL NEFROPATIEI
MEMBRANOASE PRIMITIVE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MIRCESCU GABRIEL

Student-doctorand:

JURUBIȚĂ ADRIANA ROXANA

ANUL

2022

Cuprinsul tezei de doctorat

Lucrări științifice publicate	6
Listă abrevieri.....	7
Introducere	10
I.Partea generală	14
Capitolul 1. Nefropatia membranoasă –Epidemiologie și actualități patogenice	14
1.1. Epidemiologia nefropatiei membranoase	14
1.2.Patogenia nefropatiei membranoase primitive	17
1.2.1.Antigenele implicate în patogenia nefropatiei membranoase primitive	17
1.2.2. Genetica nefropatiei membranoase primitive	24
1.2.3.Anticorpul anti-PLA2R și mecanismele patogenice din nefropatia membranoasă primitivă	25
1.3. Aspecte histopatologice în nefropatia membranoasă.....	30
Capitolul 2.Tranziția de la mecanisme patogenice la evaluarea prognosticului	38
2.1. Factori de risc tradiționali.....	39
2.2. Anticorpul anti-PLA2R	42
2.2.1. Anticorpul anti-PLA2R în diagnosticul nefropatiei membranoase primitive.....	42
2.2.2. Anticorpul anti-PLA2R și evoluția nefropatiei membranoase primitive	44
Capitolul 3. Tratatamentul nefropatiei membranoase primitive	49
3.1. Tratatamentul conservator.....	51
3.2. Tratatamentul imunosupresor	52
3.2.1 Agenții alchilanți	53
3.2.2. Inhibitorii calcineurinei	54
3.2.3. Rituximab	56
3.2.4. Micofenolatul de mofetil	57
3.2.5. Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)	58
3.2.6. Perspective terapeutice noi în NMP.....	58
II. PARTEA SPECIALĂ.....	60
Capitolul 4. Ipotezele de lucru și obiectivele generale	60
4.1. Ipotezele de lucru	60
4.2. Obiectivele generale	60
Capitolul 5.....	61

Studiul 1. Utilitatea determinării Ac anti-PLA2R pentru diagnosticul non-invaziv al nefropatiei membranoase primitive la pacienții cu sindrom nefrotic.....	61
5.1.Introducere.....	61
5.2. Material și metode.....	62
5.2.1. Lotul de pacienți.....	62
5.2.2. Anticorpii anti-PLA2R	63
5.2.3. Examenul histopatologic renal	63
5.2.4. Colectarea datelor.....	64
5.2.5. Analiza datelor	64
5.2.6. Analiza statistică	64
5.2.7. Etică.....	66
5.3.Rezultate.....	66
5.3.1. Caracteristicile lotului investigat.....	66
5.3.2. Fenotipul clinic și tipul histopatologic de glomerulopatie.....	69
5.3.3. Fenotipul clinic și serologia anti-PLA2R.....	72
5.3.4. Tipul histopatologic de glomerulopatie și serologia anti-PLA2R.....	74
5.3.5. Titrul prag al anticorpilor anti-PLA2R pentru diferențierea nefropatiei membranoase primitive de alte glomerulopatii, la pacienții cu sindrom nefrotic	77
5.3.6. Relația titrului anticorpilor anti-PLA2R cu alte elemente în diagnosticul nefropatiei membranoase primitive	80
5.4.Discuții	86
5.5.Concluzii	91
Capitolul 6.....	92
Studiul II.Evaluarea rolului Ac anti-PLA2R în managementul și în prognosticul pacienților cu nefropatie membranoasă primitivă.....	92
6.1. Introducere.....	92
6.2. Material și metode.....	93
6.2.1. Design-ul studiului și populația de studiu.....	93
6.2.2. Examenul histopatologic renal	93
6.2.3.Tratamentul.....	94
6.2.4. Vizitele de monitorizare în studiu și colectarea datelor	94

6.2.5. Parametrii primari.....	95
6.2.6. Analiza statistică.....	95
6.2.7. Etică.....	96
6.3. Rezultate	96
6.3.1. Caracteristicile clinico-biologice ale întregului lot de pacienți din studiu	96
6.3.2. Relația dintre serologia Ac anti-PLA2R și fenotipul clinic.....	98
6.3.3. Relația dintre serologia Ac anti-PLA2R la momentul inițial și remisiunea imunologică	101
6.3.4. Relația dintre serologia Ac anti-PLA2R și răspunsul clinic	103
6.3.5. Influența tratamentului imunosupresor asupra remisiunii imunologice.....	108
6.3.6. Influența tratamentului imunosupresor asupra răspunsului clinic.....	119
6.3.7. Predictorii remisiunii clinice în nefropatia membranoasă primitivă.....	122
6.4. Discuții	124
6.5. Concluzii	128
Capitolul 7. Concluzii și contribuții personale.....	129
Bibliografie.....	134
Anexe	149

Introducere

Nefropatia membranoasă primitivă este o glomerulopatie autoimună determinată de autoanticorpi ce țintesc antigene exprimate pe suprafața podocitelor (1). Deși incidența acestei glomerulopatii a scăzut în ultimele decenii, cel mai probabil secundar creșterii dramatice a frecvenței nefropatiei diabetice, nefropatia membranoasă primitivă rămâne o importantă cauză de sindrom nefrotic în rândul populației adulte fără diabet zaharat, afectând predominant rasa caucaziană cu vârsta între 30-50 ani(2).

De la apariția în anul 2009 a studiului de referință care a descris primul autoantigen uman - receptorul 1 al fosfolipazei A2 de tipul M (3) - implicat în patogenia nefropatiei membranoase primitive, spectrul patogenic al acestei glomerulopatii s-a modificat semnificativ, odată cu descrierea altor antigene „prezumptive” patogene (THSD7A, EXT1/EXT2, NELL1, Sema3B și PCDH7)(4). În consecință, unei entități definite până de curând exclusiv anatomico-clinic – nefropatia membranoasă – i-au fost atribuite, bazat pe serologie, mai multe mecanisme patogenice, întrucât fiecare antigen este, cel mai probabil, asociat cu un mecanism patogenic diferit (4). Oricum, anticorpii anti receptor de fosfolipază A2 rămân cei mai importanți în patogenia nefropatiei membranoase primitive, determinând aproximativ 50-80% din cazuri (5).

Având în vedere că receptorul 1 al fosfolipazei A2 (PLA2R) murin are o compoziție de amino-acizi similară cu cea umană doar în proporție de 70%, sunt necesare studii experimentale suplimentare utilizând modele adecvate pentru a defini rolul patogenic al Ac anti-PLA2R (6). Cu toate acestea, există dovezi clinice substanțiale care susțin rolul acestor anticorpi în patogenia bolii (1). Suplimentar rolului diagnostic pe care îl are, titrul anticorpilor anti-PLA2R se corelează puternic cu activitatea bolii, fiind demonstrat că acești anticorpi apar cu luni sau ani înaintea manifestărilor clinice ale nefropatiei membranoase primitive, că dispar înaintea remisiunii clinice, reapar înaintea recăderilor și prezic răspunsul la tratament (1,7-12).

Deoarece prevalența anticorpilor anti-PLA2R este crescută la pacienții cu sindrom nefrotic și nefropatia membranoasă primitivă, în contrast cu sindromul nefrotic apărut în nefropatia membranoasă secundară sau cu alt substrat, un titru pozitiv al anticorpilor anti-PLA2R a fost propus ca metodă de diagnostic, pentru a evita biopsia renală în sindromul nefrotic la pacienții cu fenotip sugestiv de nefropatie membranoasă.

Mai multe studii au investigat utilitatea diagnostică a anticorpilor anti-PLA2R pentru diagnosticul diferențial al nefropatiei membranoase primitive de cea secundară, dar și de alte cauze de sindrom nefrotic, utilizând biopsia renală ca test control (1). Cu toate acestea, având în vedere că numărul pacienților a fost relativ mic și s-au folosit diferite metode de evaluare, precum imunofluorescență indirectă, ELISA sau Western Blot, un nivel prag diagnostic pentru titrul acestor anticorpi nu a fost încă definit(1).

O meta-analiză recentă a investigat utilitatea determinării anticorpilor anti-PLA2R din serul pacienților pentru a diferenția nefropatia membranoasă primitivă de cea secundară, dar și de alte cauze de sindrom nefrotic, concluzionând că acuratețea diagnostică a acestora este, în general, bună (13). Cu toate acestea, eterogenitatea acestor studii a fost importantă, analiza pe subgrupuri sugerând că acuratețea diagnostică este dependentă de metoda folosită pentru determinarea anticorpilor, precum și de unele caracteristici ale pacienților, cum ar fi severitatea proteinuriei. Mai recent, Bobart și colaboratorii au sugerat că la pacienții cu funcție renală preservată și fără cauze secundare evidente, serologia pozitivă pentru anticorpii anti-PLA2R este înalt predictivă pentru nefropatia membranoasă primitivă, sugerând în același timp că acuratețea lor diagnostică variază în funcție de caracteristicile pacienților (14).

Așadar, în studiile de cercetare din această lucrare doctorală ne-am propus să investigăm acuratețea diagnostică a anticorpilor anti-PLA2R pentru nefropatia membranoasă primitivă, într-o cohortă de pacienți cu sindrom nefrotic având ca substrat nu numai nefropatii membranoase ci și alte tipuri histopatologice de glomerulopatii, precum și utilitatea anticorpilor anti-PLA2R în managementul terapeutic și prognosticul nefropatiei membranoase primitive.

În studiul I din această lucrare doctorală ne-am propus să evaluăm utilitatea diagnostică a anticorpilor anti-PLA2R pentru nefropatia membranoasă primitivă.

Material și metode studiul I

Design ul studiului și populația de studiu

Studiu cross secțional ce a inclus 203 pacienți diagnosticați consecutiv cu sindrom nefrotic în perioada ianuarie 2015- decembrie 2019 în Departamentul de Nefrologie din Institutul Clinic „Fundeni”. Sindromul nefrotic a fost definit ca proteinurie de peste 3,5g/24 ore în asociere cu hipoalbuminemie (albumină serică sub 3.5g/zi).Tuturor

pacienților li s-a efectuat un screening pentru a identifica potențiale cauze secundare de sindrom nefrotic, fiind astfel screenați pentru boli autoimune, serologie pentru hepatite virale, screening pentru boli maligne corespunzător vârstei pacientului, evaluare pentru gamapatie monoclonale, precum și istoricul medical amănunțit, inclusiv consumul de medicamente. În plus, toți pacienții cu sindrom nefrotic au avut inclus în planul de investigare inițial, determinarea anticorpilor anti-PLA2R. Ulterior, tuturor pacienților li s-a efectuat biopsie renală pentru confirmarea diagnosticului histologic, indiferent de serologia anti-PLA2R.

Criteriile de excludere din studiu au fost: vârsta sub 18 ani, pacienți cu serologie pozitivă pentru anticorpii anti-PLA2R care nu au efectuat puncție biopsie renală, pacienți la care determinarea anticorpilor anti-PLA2R s-a efectuat după diagnosticul histologic de nefropatie membranoasă primitivă, pacienți fără sindrom nefrotic și pacienți cu tratament imunosupresor anterior.

Studiul s-a desfășurat în concordanță cu prevederile Declarației de la Helsinki, iar protocolul de studiu a fost aprobat de Consiliul local de Etică (Consiliul de Etică din Institutul Clinic Fundeni, număr de înregistrare 8851).

Colectarea datelor

Datele de la momentul includerii în studiu au fost colectate din dosarele electronice ale pacienților de la momentul stabilirii diagnosticului de sindrom nefrotic și au inclus: vârsta la prezentare, sexul, comorbiditățile, titrul anticorpilor anti-PLA2R, creatinina serică, albumina serică și proteinele totale serice, profilul lipidic, fibrinogenul, hemoglobina, proteinurie/24 ore și nivelul hematuriei (hematii/mm³). Rata de filtrare glomerulară (RFG_e) a fost estimată folosind formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Probele de plasmă pentru determinarea anticorpilor anti-PLA2R au fost colectate concomitent cu celelalte probe de laborator recoltate pentru evaluarea inițială a pacienților, inclusiv cele recoltate pentru screeningul potențialelor cauze secundare de sindrom nefrotic, anterior efectuării biopsiei renale. Anticorpii anti-PLA2R au fost determinați prin metoda ELISA (EUROIMUN AG, Lubeck, Germany). Orice titru ELISA ≥ 2 RU/ml a fost considerat pozitiv și pacienții au fost astfel stratificați în subgrupuri în funcție de titru, ca titru "intermediar" (2-20 RU/ml) sau "ridicat" (>20 RU/ml).

Toate biopsiile renale au fost examinate în imunofluorescență, microscopie optică și electronică de către un anatomopatolog experimentat, care, în plus față de evaluarea patternului de afectare glomerulară, a evaluat și dacă aceste biopsii prezintă caracteristici sugestive de nefropatie membranoasă secundară: imunofluorescență cu fixare "full house", fixare la nivel vascular sau la nivelul membranei bazale tubulare, fixare mezangială; microscopie optică cu hiper celularitate mezangială și/sau endocapilară; microscopie electronică cu depozite subendoteliale sau mezangiale, depozite în peretele vascular sau la nivelul membranei bazale tubulare, incluziuni tubuloreticulare.

Rezultate

Lotul de pacienți și caracteristicile serologice anti-PLA2R

Un număr total de 203 pacienți diagnosticați consecutiv cu sindrom nefrotic au fost incluși în studiu și screenați pentru prezența anticorpilor anti-PLA2R. Populația de studiu a avut la includerea în studiu o vârstă medie de 53 ± 13 ani (38% din pacienți cu vârsta de peste 60 ani), 61% fiind de sex masculin. Valoarea medie a creatininei serice a fost de 1.84 ± 1.63 mg/dl, iar valoarea mediană a proteinuriei/24h de 6.8g/24h (IQR 4.8-10.6).

Din întregul lot de pacienți, 37 au fost identificați cu potențiale cauze de sindrom nefrotic: 17 pacienți au fost diagnosticați cu infecții virale (VHB, VHC), 6 pacienți cu neoplazii solide, 6 pacienți cu neoplazii hematologice, 10 pacienți cu boli autoimune și un pacient cu sindrom nefrotic cel mai probabil secundar medicamentos (bifosfonat). Dintre aceștia, 3 au prezentat multiple cauze concomitente de sindrom nefrotic (1 pacient cu infecție VHC și sarcoidoză, 1 pacient cu infecție VHB și leucemie acută mieloidă, 1 pacient cu leucemie mieloidă cronică și neoplasm de col uterin).

La analiza distribuției în funcție de serologia anti-PLA2R, am identificat 67 de pacienți cu titru "înalt" de anticorpi anti-PLA2R (>20 RU/ml), în timp ce 47 de pacienți aveau un titru "intermediar" (2-20 UI/ml). Pacienții cu serologie pozitivă, atât titru "intermediar" cât și "înalt" au avut o funcție renală mai bună la momentul diagnosticului sindromului nefrotic, comparativ cu cei cu serologie negativă (Tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristicile la debut ale pacienților cu sindrom nefrotic în funcție de titrul de anticorpi antiPLA2R

Variabile	Titrul de Ac antiPLA2R < 2 RU/ml	Titrul de Ac antiPLA2R 2-20 RU/ml	Titrul de Ac antiPLA2R > 20 RU/ml	P
Număr pacienți	89	47	67	
Vârstă (ani)	54 ± 13	52 ± 15	52 ± 13	0.58
Vârstă ≥60 ani (n, %)	37 (41%)	18 (38%)	24 (35%)	0.76
Sexul (n, % masculin)	55 (61%)	26 (55%)	44 (65%)	0.53
Diabet zaharat (n, % pacienți)	24 (26.9%)	4 (8.5%)	5 (7.4%)	0.001
Cauze secundare de SN (n,% pacienți)	16 (18%)	10 (21.3%)	11 (16.4%)	0.99
Creatinina serică (mg/dl)	2.25 ± 2.15	1.56 ± 1.03	1.5 ± 0.89	0.03
eRFG (ml/min/1.73m ²)	50 ± 31	61 ± 31	61 ± 28	0.02
eRFG ≤ 60 ml/min (n, %)	58 (65.1%)	24 (51%)	29 (43.2%)	
Albumina serică (g/dl)	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.5	0.84
Proteine totale (g/dl)	5.98 ± 1	5.48 ± 0.9	5.45 ± 0.9	0.002
Proteinuria 24 h (g/zi)	7.4 (IQR:4.8-11.5)	6.2 (IQR:4.7-9)	7 (IQR:4.9-10.6)	0.36
Hematuria (celule/mm ³)	21 (IQR:12-38)	32 (IQR:10-38)	27 (IQR: 10-56)	0.31

Abrevieri: Ac, anticorpi; n, număr; PLA2R, receptor fosfolipază A2; SN, sindrom nefrotic, eRFG, rata filtrării glomerulare estimate ; IQR, interquartile range.

Examinarea biopsiilor renale a stabilit diagnosticul de nefropatie membranoasă în cazul a 95 de pacienți, în timp ce 108 pacienți au prezentat alt tip de afectare glomerulară. În subgrupul pacienților cu titru "înalț" de anticorpi anti-PLA2R, nefropatia membranoasă a fost diagnosticată în 91% din cazuri (61 din 67 de pacienți), 6 dintre pacienți prezentând un alt tip de afectare glomerulară (2 pacienți cu glomeruloscleroză focal segmentală, 1 pacient cu nefropatie cu leziuni minime glomerulare, 1 pacient cu nefropatie diabetică și 1 pacient cu glomerulonefrită postinfecțioasă).

În grupul pacienților cu titru "intermediar" al anticorpilor anti-PLA2R, diagnosticul histologic a fost mai heterogen, doar 36% dintre pacienți prezentând aspect histologic de nefropatie membranoasă. Dintre pacienții cu aspect histologic de nefropatie membranoasă, 3 au prezentat pattern de nefropatie membranoasă secundară (incluzând și un pacient cu infecție VHB), toți prezentând titru negativ de anticorpi anti-PLA2R.

Analizând grupul pacienților cu nefropatie membranoasă, am identificat că 64.2% dintre ei aveau titru "înalț" de anticorpi anti-PLA2R (n=61), 17.9% aveau titru "intermediar" și 17.9 % aveau serologie negativă (n=17, dintre care 3 pacienți prezentau anticorpi anti THSD7A) (Figura 1).

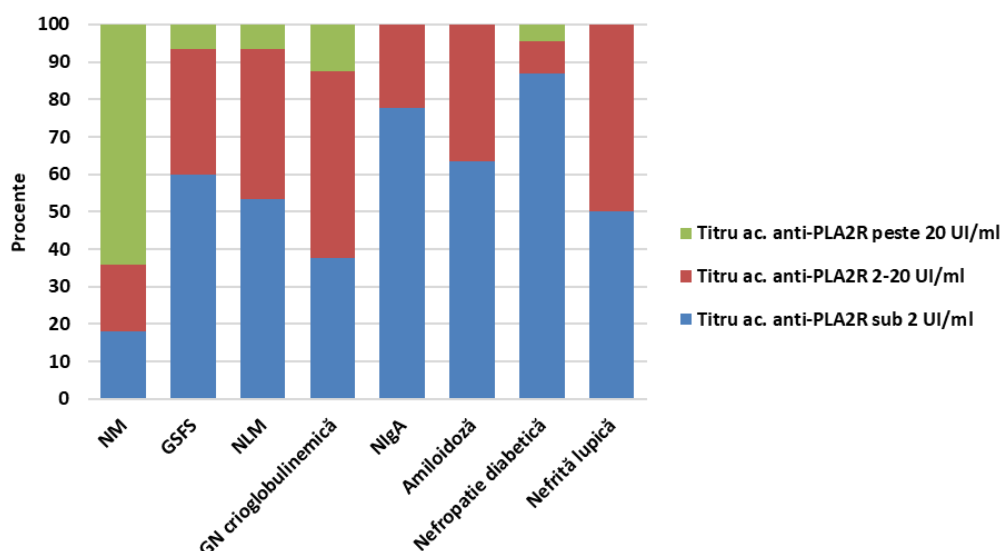


Figura 1. Proporția (%) pacienților în funcție de titrul anticorpilor anti-PLA2R și tipul de glomerulopatie

Dintre pacienții cu nefropatie membranoasă, 19 pacienți (20%) prezentau posibile cauze de nefropatie membranoasă secundară, 9 dintre ei prezentând titru "înalt" de anticorpi anti-PLA2R (valori între 86-818) și 3 pacienți au avut titru "intermediar" (valori între 3-10 (UI/ml).

Caracteristicile de performanță ale anticorpilor anti-PLA2R în diferențierea nefropatiei membranoase de alte etiologii ale sindromului nefrotic.

Am analizat caracteristicile de performanță ale anticorpilor anti-PLA2R în diferențierea nefropatiei membranoase de diferite tipuri histologice de sindrom nefrotic la două praguri diferite de definire a titrului pozitiv (2RU/ml și 20 RU/ml). În întregul lot de pacienți, aria de sub curbă (AUC) a fost 0.83 (interval de confidență 95%[95% CI] 0.78-0.89;p<0.001) (Figura 2).

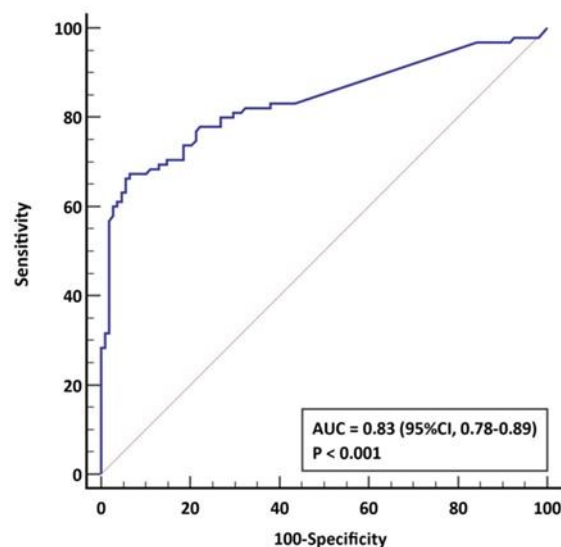


Figura 2. Acuratețea diagnostică a Ac anti-PLA2R de a diferenția NM primitivă de alte glomerulopatii la pacienți cu sindrom nefrotic

Cu un titru prag de 20 RU/ml, anticorpii anti-PLA2R au avut o sensibilitate de 64%(95% CI 53-73%) și o specificitate de 94% (95% CI 88-97%) în diferențierea nefropatiei membranoase de alte cauze de sindrom nefrotic. În plus, VPP și VPN au fost 91%(95%CI 82-95%) și 75% (95%CI 69-79%).

Când am analizat efectul posttest , am identificat o creștere semnificativă de diagnosticare a nefropatiei membranoase dacă titrul de anticorpi anti-PLA2R era mai mare de 20RU/ml cu un LR+ de 11.56 (95% CI 5.2-25.2), dar cu un LR- ușor moderat de 0.38(95% CI 0.29-0.5). Incapacitatea de a exclude nefropatia membranoasă dacă testul este negativ este datorată numărului crescut de pacienți cu nefropatie membranoasă cu serologie negativă(n=34).

Acuratețea generală a testului a fost de 80.3%(95% CI 74-85%) și rata de diagnosticare a fost de 30.42. Scăzând titrul prag la 14 RU/ml, ar crește ușor sensibilitatea la 68%, cu scăderea specificității la 88%. În acest caz, încă 14 pacienți ar prezenta serologie pozitivă, dintre care doar 4 prezintă caracteristici histologice de nefropatie membranoasă.

De asemenea, în cadrul studiului am stratificat pacienții și în funcție de vârstă (≥ 60 ani vs. < 60 ani), în funcție de afectarea renală (≤ 60 ml/min vs. > 60 ml/min) și în funcție de prezența unor cauze secundare de sindrom nefrotic decelate la momentul diagnosticului de sindrom nefrotic (negativ vs pozitiv).

Am identificat astfel că în rândul pacienților mai tineri, a celor cu funcție renală preservată și la cei fără cauze secundare de sindrom nefrotic, caracteristicile de performanță diagnostică a anticorpilor anti-PLA2R au fost semnificativ îmbunătățite. În analiza acestui subgrup, sensibilitatea acestui test a crescut de la 68-71% (comparativ cu 64% la nivelul întregii cohorte), valoarea predictivă pozitivă (VPP) a crescut de la 93-95% și LR+ a fost între 12.23 și 15.4, confirmând că un test pozitiv prezice cu probabilitate crescută nefropatia membranoasă.

În consecință, rata de diagnosticare (DOR) a fost de 39.41 la pacienții cu vârstă sub 60 ani, 40.15 la cei cu funcție renală preservată și de 46.66 în rândul celor fără cauze secundare.

După ajustarea multivariată, titrul de anticorpi anti-PLA2R >20 RU/ml a fost cel mai puternic predictor de diagnostic al nefropatiei membranoase (HR,49.8;95% CI 17.02-144.4;p<0.001), în timp ce în rândul celor cu eRFG≤60 ml/min probabilitatea de a fi diagnosticați cu nefropatie membranoasă comparativ cu cei cu funcție renală preservată a fost cu 57% mai mică (Tabelul 2).

Tabelul 2. Utilitatea anticorpilor anti-PLA2R și a altor parametri în diferențierea NM de alte substraturi ale sindromului nefrotic (regresie logistică binară)

Variabile	Analiza univariată		Analiza multivariată*	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds Ratio (95% CI)	p
Vârsta (≥60 vs. <60 ani)	1.28 (0.73-2.26)	0.38	2.4 (1.04-5.58)	0.04
Cauze secundare de SN (Da vs. Nu)	1.25 (0.61-2.55)	0.54	1.02 (0.38-2.7)	0.96
Diabet zaharat (Da vs. Nu)	0.3 (0.13-0.71)	0.006	0.59 (0.19-1.81)	0.36
RFGe (≤60 ml/min vs. > 60 ml/min)	0.44 (0.25-0.78)	0.005	0.43 (0.19-0.97)	0.044
Titrul de Ac Anti-PLA2R (vs. <2 RU/ml)	-	-	-	-
2-20 RU/ml	2.4 (1.08-5.31)	0.03	2.17 (0.92-5.11)	0.07
>20 RU/ml	43.05 (15.98-116)	<0.001	49.8 (17.02-144.4)	<0.001

Abrevieri: SN, sindrom nefrotic; GFR_e,rata filtrării glomerulare estimată; IC, interval de confidență

Discuții

În acest studiu am demonstrat că screeningul serologic pentru anticorpii anti-PLA2R în rândul pacienților cu sindrom nefrotic este o metodă utilă de diagnostic al nefropatiei membranoase, în special în anumite subgrupuri populaționale.

În rândul pacienților tineri (cu vârsta sub 60 ani), care au o funcție renală preservată și screening negativ pentru cauze secundare de sindrom nefrotic, un titru pozitiv de anticorpi anti PLA2R prezice cu acuratețe diagnosticul de nefropatie membranoasă primitivă.

Prevalența anticorpilor anti-PLA2R în nefropatia membranoasă a fost raportată ca variind între 50 și 80%, în timp ce o metanaliză recentă a 28 de studii care a aprofundat acuratețea diagnostică a acestor anticorpi anti-PLA2R, a arătat la comun o sensibilitate de 65%(95% CI 63-67%) și o specificitate de 97%(95% CI 88-97%)(1,13).

În cohorta noastră, la un titru prag de 20 UI/ml, sensibilitatea și specificitatea per total a anticorpilor anti-PLA2R a fost de 64% (95% CI 53-73%), respectiv 94%(95% CI 88-97%). În orice caz, comparațiile între diverse studii trebuie făcute cu precauție întrucât au fost folosite metode diferite de identificare, precum și titruri prag diferite (9,18-22). Pentru metoda ELISA, acuratețea diagnostică a testului a fost evaluată pentru un titru prag de 2RU/ml, 14RU/ml și 20RU/ml(13).

În cazul lotului nostru de pacienți, scăderea titrului prag la 14 RU/ml sau 2 RU/ml, a determinat creșterea sensibilității la 68% sau 82%, dar cu scăderea specificității la 88% , respectiv 66%.

În ciuda faptului că, câteva studii au raportat o specificitate de 100%, noi am identificat 6 pacienți cu anticorpi anti-PLA2R într-un titru mai mare de 20 RU/ml, care prezentau un alt tip de afectare glomerulară (2 pacienți cu glomeruloscleroză focal segmentală, 1 pacient cu nefropatie cu leziuni minime glomerulare, 1 pacient cu glomerulonefrită crioglobulinemică, 1 pacient cu nefropatie diabetică și 1 pacient cu glomerulonefrită postinfecțioasă).

În întreaga cohortă de pacienți, screeningul pentru anticorpii anti-PLA2R a avut o acuratețe diagnostică de 80.3%(95% CI 74-85%), o rată de diagnosticare de 30.42 și un LR+ de 11.56(95% CI 5.2-25.2), caracteristici de performanță care sunt ușor inferioare celor raportate de Li *et al* în analiza lor recentă(13).

Acest aspect poate fi atribuit procentului ridicat de pacienți cu serologie negativă(35.8%) și datorită identificării altor tipuri de nefropatii glomerulare diferite de nefropatia membranoasă , care au prezentat titruri "înalte" de anticorpi anti-PLA2R. Sensibilitatea relativ scăzută poate aduce limitări în interpretarea testului, în special pentru cazurile cu rezultate negative.

Date fiind aceste rezultate, am decis analiza pe subgrupuri de pacienți, statificați în funcție de vârstă, funcția renală și de prezența unor cauze secundare de sindrom nefrotic.

În consecință sensibilitatea testului a crescut la 68-71% (comparativ cu 64% la nivelul întregului lot de pacienți), VPP a crescut la 93-95%, LR+ a fost între 12.23 și 15.4 și rata de diagnosticare (DOR) a crescut de la 30.42 la 46.66, toate acestea confirmând că un test pozitiv prezice cu acuratețe diagnosticul de nefropatie membranoasă în unele subpopulații de pacienți.

În mod similar, Bobart *et al.* au arătat că în rândul pacienților cu anticorpi anti-PLA2R prezenți, screening negativ pentru cauze secundare și funcție renală preservată (RFGe peste 60 ml/min), biopsia renală nu a oferit informații diagnostice suplimentare, din moment ce nici unul dintre ei nu a prezentat elemente histologice sugestive pentru o forma secundară de boală sau alt tip de afectare glomerulară (14).

Așadar această abordare poate fi inclusă într-un algoritm de diagnostic dar necesită validare în cohorte independente.

Concluzii

În concluzie, am identificat o prevalență de 64% a anticorpilor anti-PLA2R în rândul pacienților cu diagnostic histologic de nefropatie membranoasă. În rândul pacienților mai tineri, cu funcție renală preservată și screening negativ pentru sindrom nefrotic secundar, un titru pozitiv de anticorpi anti-PLA2R are o valoare predictivă înaltă pentru diagnosticul nefropatiei membranoase primitive. Prin urmare, acești anticorpi sunt un biomarker util și trebuie incluși în profilul de evaluare inițială al oricărui pacient cu sindrom nefrotic, în unele subgrupuri de pacienți putând determina evitarea efectuării biopsiei renale cu scop diagnostic.

Având în vedere variabilitatea evolutivă mare a NMp, prezicerea evoluției la momentul diagnosticului este aproape imposibilă. Tratamentul imunosupresor este eficient în această boală autoimună, însă nu este lipsit de efecte adverse, așadar trebuie folosit doar la pacienții cu risc înalt și foarte înalt de progresie. Până nu demult, stratificarea în clase de risc a pacienților cu nefropatie membranoasă primitivă se făcea în funcție de severitatea proteinuriei și de gradul disfuncției renale(26).

Bazat pe acești parametri, s-a încercat identificarea unor scoruri de risc care să poată stratifica corect și ghida ulterior tratamentul. Însă, a devenit evident că sunt necesari markeri prognostici mai preciși (26-29).

În acest sens, determinarea titrului Ac anti-PLA2R poate fi începutul managementului medical personalizat al pacienților cu NMp. Numeroase studii au încercat să evalueze relațiile dintre titrurile Ac anti-PLA2R și gradul de activitate a bolii, răspunsul la tratament și prognosticul pe term mediu și lung al NMp.

Material și metode studiul II

Design ul studiului și populația de studiu

În consecință, ne-am gândit să investigăm prognosticul clinic și să identificăm predictorii independenți ai remisiunii clinice și imunologice într-o cohortă de pacienți cu nefropatie membranoasă primitivă urmărită prospectiv. Studiul desfășurat a fost un studiu prospectiv, observațional, nonintervențional care a inclus 65 de pacienți diagnosticați consecutiv cu nefropatie membranoasă primitivă în cadrul Departamentului de Nefrologie din Institutul Clinic „Fundeni” în perioada ianuarie 2015- decembrie 2019.

Nefropatia membranoasă primitivă a fost diagnosticată prin puncție biopsie renală percutanată. În plus față de evaluarea aspectelor histopatologice caracteristice de nefropatie membranoasă, biopsiile au fost de asemenea evaluate și dacă prezintă caracteristici sugestive de nefropatie membranoasă secundară. Toți pacienții au fost evaluați amănunțit pentru identificarea unor cauze de nefropatie membranosă secundară, fiind astfel evaluați pentru boli autoimune, serologie pentru hepatite virale , screening pentru boli maligne corespunzător vârstei pacientului, evaluare pentru gamapati monoclonale, precum și istoricul consumului de medicamente.

Criteriile de excludere din studiu au fost: vârsta <18 ani, pacienți cu tratament imunosupresor anterior, pacienți care prezentau aspecte sugestive unei nefropatii membranoase secundare, pacienți cu o perioadă de urmărire mai mică de 24 de luni, pacienți cu date incomplete sau care nu au efectuate toate vizitele din studiu și pacienți cu Ac anti-PLA2R prezenți, dar care nu aveau biopsie renală care să confirme diagnosticul de nefropatie membranoasă primitivă.

Pacienții au fost tratați conform recomandărilor ghidurilor KDIGO curente și a celor mai recente trialuri randomizate (22-26). Tratamentul a fost condus conform recomandărilor medicului curant, fără nici o intervenție.

Colectarea datelor și vizitele de monitorizare

Vizitele de monitorizare au fost efectuate la fiecare 3 luni în primul an și la 6 luni ulterior. Datele de la debut au fost colectate din înregistrările din dosarul electronic al fiecărui pacient la momentul diagnosticării sindromului nefrotic, și au inclus: vârsta, sexul, indicele de masă corporală, istoricul de fumător, prezența hipertensiunii arteriale, prezența evenimentelor tromboembolice, creatinina serică, albumina serică și proteinele totale, profilul lipidic, nivelul fibrinogenului seric, hemoglobina, nivelul IgG ului seric, prezența și titrul Ac anti-PLA2R, proteinuria/24 h și hematuria. Rata de filtrare glomerulară (RFG_e) a fost estimată folosind formula CKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Stadiile nefropatiei membranoase au fost evaluate cu ajutorul microscopiei electronice conform clasificării Ehrenreich-Churg(26). Sindromul nefrotic a fost definit ca proteinurie/24h de peste 3,5h/zi în asociere cu hipoalbuminemie.

Anticorpii anti-PLA2R au fost determinați prin metoda ELISA(EUROIMUN AG, Lubeck, Germany). Serologia pozitivă a fost definită ca un titru ELISA ≥ 20 RU/ml. Pacienții au fost stratificați în funcție de prezența acestor anticorpi, astfel: pacienți cu nefropatie membranosă primitivă cu serologie negativă, pacienți cu nefropatie membranosă primitivă și titru moderat de Ac anti-PLA2R(<200 RU/ml) sau cu titru înalt (≥ 200 RU/ml).

Parametrii primari

Parametrii primari au fost remisiunea imunologică și remisiunea clinică (completă sau parțială). Remisiunea imunologică (RI) a fost definită ca scăderea titrului de Ac anti-PLA2R sub valoarea de 20 RU/ml. Remisiunea clinică completă (RC) a fost definită ca reducerea proteinuriei sub 0.3g/zi și creșterea albuminei serice peste 3.5g/dl. Remisiunea parțială (RP) a fost definită ca o reducere a proteinuriei cu cel puțin 50% față de valoarea inițială dar la un nivel între 0.3 și 3.5 g/zi (24).

Rezultate

Cohorta de studiu a avut o vârstă medie de 53 ± 12 ani, 71% dintre pacienți fiind de sex masculin, cu o RFG_e medie de 62 ± 29 ml/min/1.73m². Majoritatea pacienților au avut sindrom nefrotic(81.5%), valoarea mediană a proteinuriei a fost de 8.7g/zi(IQR: 5.2-15.4),

iar valoarea medie a albuminei serice a fost de 2.79 ± 0.65 . De-a lungul perioadei de urmărire, 20% dintre pacienți au dezvoltat evenimente tromboembolice.

În ceea ce privește serologia anti-PLA2R, 80% dintre pacienți au prezentat anticorpi anti-PLA2R la momentul diagnosticului cu o valoare mediană de 199RU/ml(IQR:100-320), 48 % dintre ei având un titru de Ac anti-PLA2R de peste 200 RU/ml.

Per total, majoritatea pacienților au primit medicație antiproteinurică (97%) și medicație imunosupresoare(92.3%). Cei mai mulți pacienți au primit scheme de tratament imunosupresor bazate pe ciclofosfamidă (47.7%), 29.2% au primit tratament cu inhibitori de calcineurină, respectiv 15.4% dintre pacienți scheme de tratament bazate pe Rituximab, în timp ce 5 pacienți nu au primit nici o medicație imunosupresoare(7.7%).

Remisiunea imunologică a fost obținută în rândul a 63.5% dintre pacienți cu serologie pozitivă la o mediană de timp de 18 luni (IQR:9.7-24). Rata de răspuns clinic (remisiune completă sau parțială) a fost de 73.8%, dintre care 32.2% au obținut o remisiune completă iar 41.5% remisiune parțială la un anumit moment de-a lungul perioadei de urmărire în studiu. Mediana timpului pentru obținerea remisiunii complete și parțiale a fost de 18 luni (IQR:7.5-24), respectiv 24 luni(IQR:12-24). De-a lungul perioadei de urmărire, patru pacienți au prezentat recăderi ale proteinuriei (doi pacienți tratați cu scheme bazate pe ciclofosfamidă, un pacient tratat cu inhibitori de calcineurină și un pacient naiv terapeutic).

Ulterior, am analizat răspunsul clinic si imunologic în concordanță cu statusul anticorpilor anti-PLA2R la momentul includerii în studiu și cu schema de tratament aleasă. În lotul de pacienți din studiu, 13 pacienți au avut nefropatie membranosă primitivă fără anticorpi anti-PLA2R, în timp ce, 27 de pacienți din cei cu anticorpi prezenți au avut titru scăzut de Ac anti-PLA2R(<200RU/ml) și 25 de pacienți au prezentat la momentul diagnosticului un titru crescut de Ac anti-PLA2R (≥ 200 RU/ml).

Pacienții cu nefropatie membranoasă primitivă și serologie negativă pentru Ac anti-PLA2R au avut o funcție renală mai bună (RFGe 79 ± 36 ml/min), albumină serică mai mare (3.1 ± 0.5 g/dl) și proteinurie/24h mai mică (7.2 g/zi, IQR:3.4-11.1) comparativ cu cei cu nefropatie membranosă primitivă cu Ac anti-PLA2R prezenți.(Tabelul 3).

În plus, răspunsul clinic a fost mai bun în rândul pacienților cu nefropatie membranosă primitivă cu serologie negativă pentru Ac anti-PLA2R, comparativ cu cei cu anticorpi prezenți. Acești pacienți au înregistrat un procent mai mare de remisiuni complete(46.2% ,comparativ cu 33.3% în rândul celor cu titru scăzut de Ac antiPLA2R sau 24% în rândul celor cu titru înalt de Ac anti-PLA2R), un declin mai rapid al proteinuriei/24 ore și timp mai scurt până la obținerea remisiunii complete.

Tabelul 3. Relația dintre serologia Ac anti-PLA2R, fenotipul clinic și evoluție la includerea în studiu

Variabilă	Titru Ac anti PLA2R <20 RU/ml	Titru Ac anti-PLA2R <200 RU/ml	Titru Ac anti-PLA2R ≥200 RU/ml	p
Număr de pacienți	13	27	25	
Vârsta(ani)	54 ± 13	53 ± 13	51 ± 11	0.75
Sexul (% masculin)	76.9%	63%	76%	0.58
IMC (kg/m ²)	31 ± 7.7	30.2 ± 4.8	30.6 ± 4.7	0.9
HTA (%)	100%	96.3%	92%	0.51
Fumat (%)	76.9%	55.6%	60%	0.42
Evenimente tromboembolice (%)	7.7%	25.9%	20%	0.4
Creatinină serică (mg/dl)	1.15 ± 0.73	1.63 ± 0.94	1.33 ± 0.5	0.27
RFGe (ml/min/1.73 m ²)	79 ± 36	55 ± 27	61 ± 23	0.05
Albumina serică (g/dl)	3.1 ± 0.5	2.8 ± 0.5	2.5 ± 0.6	0.014
Proteine totale (g/dl)	5.9 ± 0.9	5.6 ± 0.8	5 ± 0.7	0.01
Colesterol total (mg/dl)	263 ± 104	304 ± 107	333 ± 115	0.18
Trigliceride(mg/dl)	187 ± 90	185 ± 101	223 ± 118	0.23
Fibrinogen (mg/dl)	597 ± 159	577 ± 155	642 ± 151	0.31
Hemoglobină (g/dl)	13.8 ± 1.8	13.8 ± 2.2	13.8 ± 1.6	0.96
Proteinuria (g/zi)	7.2 (IQR: 3.4-11.1)	7.2 (IQR:4.2-14.4)	10.4 (IQR:7.1-17.4)	0.04
Hematurie (elem/mm ^c)	12 (IQR:5-26)	17 (IQR:9-40)	25 (IQR:15-38)	0.11
Nivel seric IgG (mg/dl)	474 (IQR:380-928)	470 (IQR:340-635)	470 (IQR:284-645)	0.42
Titrul median de Ac anti-PLA2R (RU/ml)	0	100 (IQR:80-150)	320 (IQR: 320-467)	<0.001
Stadiul NM (% de pacienți)				
• I	45.4%	8.3%	10.5%	0.008
• II	0%	33.3%	36.8%	
• III	27.3%	50%	52.6%	
• IV	27.3%	8.3%	0%	
Răspunsul clinic (% de pacienți)				
• Fără răspuns	7.7%	25.9%	36%	0.4
• Remisiune parțială	46.2%	40.7%	40%	
• Remisiune completă	46.2%	33.3%	24%	
Timpul până la remisiunea parțială (luni)	18 (IQR:10.5-24)	12 (IQR:12-24)	18.5 (IQR:8.25-24)	0.95
Timpul până la remisiunea completă(luni)	6 (IQR:6-12.7)	18 (IQR:12-23.5)	23 (IQR:15.7-24)	0.048
Remisiune imunologică (% de pacienți)	-	70.4%	56%	<0.001
Timpul până la remisiunea imunologică(luni)	-	12 (IQR:9-18)	15 (IQR:8.25-18)	0.99
Terapie antiproteinurică (% de pacienți)	92.3%	100%	96%	0.39
Terapie imunosupresoare (% de pacienți)				
Fără imunosupresie	15.4%	7.4%	4%	0.56
Scheme bazate pe CF	30.8%	51.9%	52%	
Scheme bazate pe CNI	46.2%	22.2%	28%	
Scheme bazate pe RTX	7.7%	18.5%	16%	

În analiza Kaplan-Meier, probabilitatea cumulativă a remisiunii clinice a fost mai mare la pacienții cu remisiune imunologică la 24 de luni și la cei cu proteinurie sub 8 g/24 la debut (Figura 3, Figura 4).

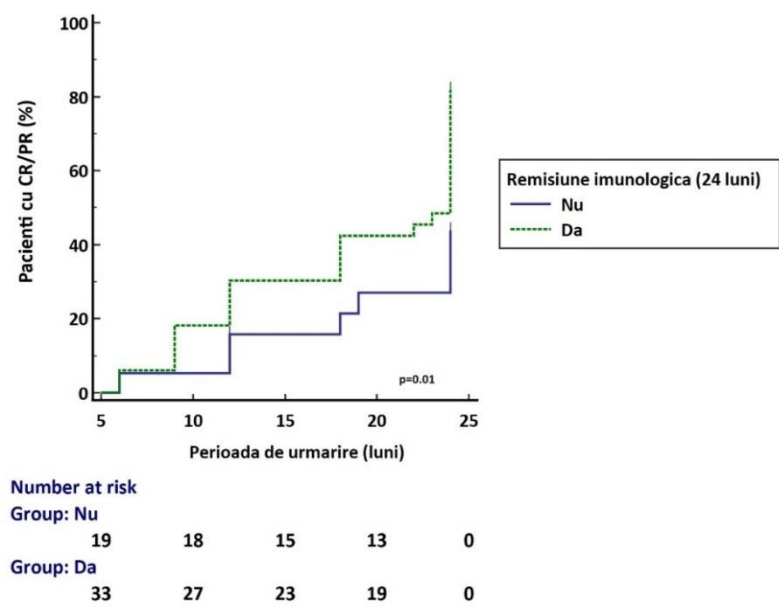


Figura 3. Probabilitatea cumulativă a remisiunii clinice, completă (RC) sau parțială (RP) în funcție de rata sero-negativării (Kaplan-Meyer)

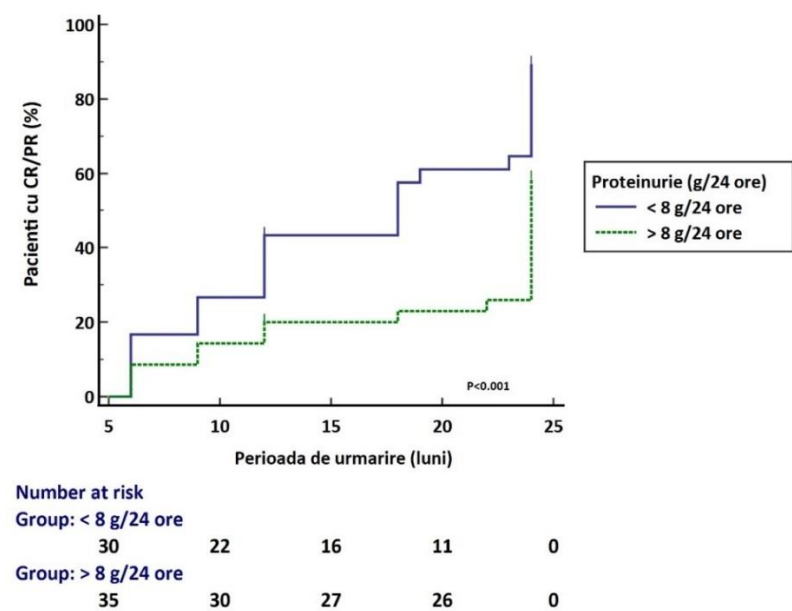


Figura 4. Proporția cumulativă de răspuns clinic(remisiune completă/parțială) în funcție de severitatea proteinuriei la includerea în studiu

În analiza regresiei Cox multivariate, pacienții cu nefropatie membranosă primitivă fără Ac anti-PLA2R, au avut o șansă de a obține o remisiune completă sau una parțială de 3.1 ori respectiv 2.87 ori, comparativ cu pacienții cu titru înalt de Ac anti-PLA2R, respectiv pacienți cu serologie pozitivă indiferent de titrul de Ac anti PLA2R.

În ceea ce privește titrul de anticorpi anti-PLA2R, pacienții cu titru scăzut au avut o tendință către un tablou clinic mai blând la momentul diagnosticului de nefropatie membranoasă și un prognostic mai bun (procente mai înalte de remisiuni clinice și imunologice) comparativ cu cei cu titruri înalte. Cu toate acestea, după ajustarea multivariată, nu am identificat titrul de Ac anti-PLA2R ca predictor independent al remisiunii clinice.

Am analizat de asemenea ratele de remisiune în funcție de schemele de tratament primite de pacienți. În ceea ce privește caracteristicile de la debut, pacienții tratați cu scheme bazate pe ciclofosfamidă au avut o funcție renală mai alterată (creatinina serică, 1.76 ± 0.91 mg/dl), valori mai mari ale proteinuriei/24 ore (mediana 11.4g/zi, IQR: 7-17.4) și niveluri mai scăzute ale IgG seric (mediana 470 mg/dl, IQR: 327-618) comparativ cu pacienții tratați cu alte scheme imunosupresoare sau fără tratament imunosupresor, în concordanță cu forme mai agresive de boală.

Referitor la remisiunea clinică sau imunologică, nu am identificat diferențe semnificative între diferitele scheme de intervenție terapeutică. Cu toate acestea, în grupul pacienților naivi terapeutic (n=5), 66.7% dintre pacienți au obținut remisiune imunologică spontană în ciuda faptului ca titrul medium de Ac anti-PLA2R era similar cu cel al pacienților tratați cu scheme de medicație imunosupresoare.

În plus, în ciuda faptului că prezintă activitate imunologică similară, acești pacienți au un fenotip clinic mai "blând" cu o proteinurie/24 ore mai mică comparativ cu pacienții tratați cu diferite scheme imunosupresoare și o rată de răspuns clinic de 100% (remisiune completă sau parțială). Prin comparație, pacienții tratați cu scheme imunosupresoare bazate pe Rituximab au avut cea mai scăzută rată de răspuns clinic și cel mai ridicat nivel de proteinurie la ultima vizită de urmărire.

În analiza Cox multivariată, pacienții cu nefropatie membranoasă primitivă fără Ac anti-PLA2R, au înregistrat o șansă de a obține o remisiune completă sau parțială de 3.1 ori, respectiv 2.87 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu titru „înalt” de Ac anti-PLA2R,

respectiv pacienți cu serologie pozitivă indiferent de tirul de Ac anti PLA2R (Tabelul 4). În plus, după ajustarea multivariată, nu am identificat titrul de Ac anti- PLA2R ca predictor independent al remisiunii clinice.

De asemenea, pacienții cu proteinurie de sub 8 g/zi la momentul diagnosticului au avut o șansă de aproximativ 2.4 ori mai mare să obțină o remisiune completă/parțială comparativ cu pacienții cu proteinurii peste 8 g/zi (în ambele modele de ajustare utilizate). Un alt factor asociat independent cu răspunsul clinic a fost și prezența remisiunii imunologice la 24 de luni (HR, 2.25; 95% CI, 1.04-4.85, în cadrul modelului A, respectiv HR, 2.6; 95% CI, 1.05-4.87, în cadrul modelului B).

Tabelul 4. Predictorii remisiunii (completă sau parțială) a proteinuriei

Variabilă	Analiza univariată		Analiza multivariată (modelul A)		Analiza multivariată (modelul B)	
	Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>
Creatinină serică (pentru 1 mg/dl)	1.16 (0.79-1.7)	0.44	1.21 (0.76-1.93)	0.41	1.22 (0.76-1.95)	0.4
Albumina serică (pentru 1 g/dl)	1.35 (0.89-2.04)	0.15	0.86 (0.48-1.52)	0.6	0.87 (0.5-1.52)	0.64
Proteinuria/24h (<8 g/zi vs. ≥8 g/zi)	2.31 (1.28-4.17)	0.005	2.38 (1.18-4.76)	0.01	2.4 (1.19-4.8)	0.01
Tipuri de IS (vs. fără IS)	-	-	-	-	-	-
• Scheme bazate pe CF	0.54 (0.18-1.57)	0.26	0.89 (0.29-2.73)	0.83	0.86 (0.28-2.62)	0.79
• Scheme bazate pe CNI	0.53 (0.17-1.65)	0.27	0.89 (0.26-2.98)	0.85	0.88 (0.26-2.93)	0.83
• Scheme bazate pe RTX	0.44 (0.12-1.58)	0.21	0.64 (0.17-2.43)	0.51	0.64 (0.17-2.43)	0.51
Remisiune imunologică la 24 de luni (da vs. nu)	1.46 (0.81-2.65)	0.2	2.25 (1.04-4.85)	0.04	2.26 (1.05-4.87)	0.03
Titru de Ac anti-PLA2R(vs. > 200 RU/ml)	-	-	-	-	-	-
• <200 RU/ml	1.37 (0.7-2.67)	0.35	1.13 (0.55-2.33)	0.73	-	-
• Serologie negativă	2.15 (0.98-4.69)	0.055	3.11 (1.13-8.53)	0.02	-	-
Ac anti-PLA2R (neg. vs. poz)	1.18 (0.92-3.58)	0.08	-	-	2.87 (1.17-7.02)	0.02

Discuții

În acest studiu am demonstrat că pacienții cu nefropatie membranoasă cu titru absent de Ac anti-PLA2R au un prognostic mai bun, cu o șansă de aproximativ 3 ori mai mare de a obține remisiunea clinică(fie remisiune completă sau parțială) și o scădere mai rapidă a proteinuriei comparativ cu pacienții cu nefropatie membranosă primitivă cu Ac anti-PLA2R.În plus, proteinuria de la diagnostic pare sa fie un predictor mai important al prognosticului clinic comparativ cu Ac anti-PLA2R.

Pragul titrului de Ac anti-PLA2R care să definească un risc înalt de progresie a bolii este discutabil și stabilit arbitrar în jurul valorii de 150-200 RU/ml (27-32). În cohorta noastră, pacienții cu titru scăzut de Ac anti-PLA2R(<200RU/ml) au avut o tendință către o rată de remisiune mai mare și o scădere mai rapidă a proteinurie.

În orice caz, după ajustarea multivariată, titrul de Ac anti-PLA2R nu a fost identificat ca fiind un predictor independent al remisiunii clinice. Pe de altă parte, pacienții cu serologie negativă pentru acești anticorpi au avut o șansă de 3 ori mai mare de a obține remisiunea clinică(HR, 3.11 ;95% CI, 1.13-8.53).

Aceste descoperiri sugerează că , cazurile de nefropatie membranoasă primitivă cu titru negativ de Ac anti-PLA2R, posibil determinate de noile autoantigene recent descrise, ar putea reprezenta o entitate distinctă.

În studiul nostru, statusul anticorpilor la sfârșitul perioadei de urmărire, și nu titrul de anticorpi de la debut, a fost asociat cu remisiunea clinică (HR,2.24 pentru remsiunea imunologică la 24 de luni; 95% CI, 1.04-4.85).

Date similare au fost raportate și în studiul lui Bech și colab, în care 58% dintre pacienții care au obținut remisiunea imunologică la sfârșitul tratamentului, erau în remisiune clinică persistentă la 5 ani, comparativ cu nici unul din pacienții care au rămas imunologic activi(27). În afară de titrul Ac anti-PLA2R, am observat că proteinuria la debut poate fi un predictor mai important al remisiunii clinice pentru pacienții cu nefropatie membranoasă primitivă.

Concluzii

În lotul nostru de studiu am observat că pacienții cu serologie negativă pentru Ac. anti-PLA2R au un fenotip clinic mai "blând" cu o rată de răspuns clinic de 100%. Pacienții cu nefropatie membranosă primitivă fără Ac anti-PLA2R, au înregistrat o șansă de a obține o remisiune completă sau parțială de 3.1 ori, respectiv 2.87 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu titru "înalt" de Ac anti-PLA2R, respectiv pacienți cu serologie pozitivă indiferent de titrul de Ac anti-PLA2R.

În ajustarea multivariată, nu am identificat titrul de Ac anti PLA2R ca predictor independent al remisiunii clinice.

Pacienții cu o proteinurie la debut mai mică de 8g/zi au avut o șansă de 2.4 ori mai mare de a obține remisiunea clinică comparativ cu pacienții cu niveluri mai ridicate ale proteinuriei.

Proteinuria sub 8g/24 ore la debut, prezența remisiunii imunologice la 24 luni și serologia negativă pentru Ac. anti-PLA2R sunt predictori independenți ai răspunsului clinic.

Bibliografie selectivă

1. Obrisca B, Ismail G, Jurubita R, Baston C, Andronesi A, Mircescu G (2015) Antiphospholipase A2 receptor autoantibodies: a step forward in the management of primary membranous nephropathy. *Biomed Res Int* 2015:1–8
2. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleleit V et al (2017) Temporal and demographic trends in glomerular disease epidemiology in the southeastern United States, 1986–2015. *Clin J Am Soc Nephrol* 12(4):614–623
3. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ (2009) M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361:11–21
4. Sethi S (2021) New 'antigens' in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 32(2):268–278
5. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC (2017) A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 28(2):421–430
6. Meyer-Schwesinger C, Tomas NM, Dehde S, Seifert L, HermansBorgmeyer I, Wiech T et al (2020) A novel mouse model of phospholipase A2 receptor 1-associated membranous nephropathy mimics podocyte injury in patients. *Kidney Int* 97(5):913–919
7. Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F et al (2015) Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 26(10):2545–2558
8. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L et al (2017) Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol* 28(1):348–358
9. Qu Z, Zhang MF, Cui Z, Wang J, Wang M, Zhang YM et al (2018) Antibodies against M-type phospholipase A2 receptor may predict treatment response and outcome in membranous nephropathy. *Am J Nephrol* 48(6):438–446

10. Rodas LM, Matas-García A, Barros X, Blasco M, Viñas O, Llobell A et al (2019) Antiphospholipase 2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 12(1):36–41
11. Burbelo PD, Joshi M, Chaturvedi A, Little DJ, Thurlow JS, Waldman M et al (2020) Detection of PLA2R autoantibodies before the diagnosis of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 31(1):208–217
12. Alsharhan L, Beck LH Jr (2021) Membranous nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 77(3):440–453
13. 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. *Front Med*
14. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C et al (2019) Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int* 95(2):429–438
15. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G et al (2014) Thrombospondin type-1 domaincontaining 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 371(24):2277–2287
16. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, Cristine Charlesworth M, Gross L, Ravindran A et al (2019) Exostosin 1/exostosin 2–associated membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 30(6):1123–1136
17. Caza T, Hassen S, Dvanajscak Z, Kuperman M, Edmondson R, Herzog C et al (2021) NELL1 is a target antigen in malignancyassociated membranous nephropathy. *Kidney Int* 99(4):967–976
18. Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, Iseri K, Saito T, Yamamoto Y et al (2016) Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy. *PLoS ONE* 11(6):1–12
19. Ong L, Silvestrini R, Chapman J, Fulcher DA, Lin MW (2016) Validation of a phospholipase A2 receptor antibody ELISA in International Urology and Nephrology 13 an Australian cohort with membranous glomerulonephritis. *Pathology* 48(3):242–246

20. Dou Y, Zhang L, Liu D, Wang C, Quan S, Ma S et al (2016) The accuracy of the anti-phospholipase A2 receptor antibody in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a comparison of different cutoff values as measured by the ELISA method. *Int Urol Nephrol* 48(6):845–849
21. Hill PA, McRae JL, Dwyer KM (2016) PLA2R and membranous nephropathy: a 3 year prospective Australian study. *Nephrology* 21(5):397–403
22. Pang L, Zhang AM, Li HX, Du JL, Jiao LL, Duan N et al (2017) Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy: a cross-sectional study. *Medicine* 96:24
23. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K et al (2011) Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22(6):1137–1143
24. Xie Q, Li Y, Xue J, Xiong Z, Wang L, Sun Z et al (2015) Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol* 41(4–5):345–353
25. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD (2013) Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol* 26(5):709–715
26. Group KW. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):1–274
27. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JFM. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1386–92.
28. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RGB, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1543–50.
29. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase a2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1286–91.
30. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1735–43.

31. Kim YG, Choi YW, Kim SY, Moon JY, Ihm CG, Lee TW, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody as prognostic indicator in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;42(3):250–7.
32. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-Phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2545–58.

Lucrări științifice publicate

Articole:

1. **Roxana Jurubiță**, Bogdan Obrișcă, Bogdan Sorohan, Camelia Achim, Georgia Elena Micu, Gabriel Mircescu, Gener Ismail. **Clinical Phenotypes and Predictors of Remission in Primary Membranous Nephropathy**. J Clin Med 2021 Jun 15;10(12):2624.doi: 10.3390/jcm10122624.

Link: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/12/2624>

2. **Jurubiță R**, Obrișcă B, Achim C, Micu G, Sorohan B, Bobeică R, Vornicu A, Găman M, Căpușă C, Ștefan G, Viașu L, Mircescu G, Ismail G. **Anti-phospholipase A2 receptor antibody screening in nephrotic syndrome may identify a distinct subset of patients with primary membranous nephropathy**. Int Urol Nephrol. 2022 Jul;54(7):1713-1723. doi: 10.1007/s11255-021-03061-9. Epub 2021 Nov 20.PMID: 34799809

Link: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-021-03061-9>

3. Obrișcă B, Ismail G, **Jurubiță R**, Baston C, Andronesi A, Mircescu G. **Antiphospholipase A2 Receptor Autoantibodies: A Step Forward in the Management of Primary Membranous Nephropathy**. Biomed Res Int. 2015;2015:249740. doi: 10.1155/2015/249740. Epub 2015 Oct 20.

Link: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/249740/>

Postere:

1. **Roxana Jurubiță**, Bogdan Obrișcă, Andreea Andronesi, Vlad Berbecar, Tudor Pașcanu, Gener Ismail. **Anti-phospholipase A2 Receptor Antibodies correlation with clinical and histopathological parameters reflecting disease activity in idiopathic membranous nephropathy**. Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 31, Issue suppl_1, 1 May 2016, Pages i391–i392,
2. Obrișcă B, **Jurubiță R**, Sorohan B, Andronesi A, Ismail G. **Efficacy of Cyclophosphamide in Association with Low-Dose Cyclosporine for the Treatment of High-Risk Primary Membranous Nephropathy**. J Am Soc Nephrol 30: 2019 Poster Presentation at ASN Kidney Week 2019, Washington. Poster PO870.

3. **Roxana Jurubiță**, Bogdan Obrișcă, Bogdan Marian Sorohan, Maria Găman, Alexandra Vornicu, Gabriel Mircescu, Gener Ismail. **Phospholipase A2 Receptor Antibody screening in nephrotic syndrome may identify a distinct subset of patients with primary membranous nephropathy.** Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 36, Issue Supplement_1, May 2021, MO300.