

O papel da IgG4 na fisiopatogenia da nefropatia membranosa idiopática: estado da arte

The role of IgG4 in the physiopathology of idiopathic membranous nephropathy: state of the art

Denise Maria do Nascimento Costa¹, Lucila Maria Valente¹,
Gisélia Alves Pontes da Silva¹, Emanuel Sarinho¹

RESUMO

Nefropatia membranosa idiopática é uma causa de síndrome nefrótica cuja etiopatogenia não está completamente esclarecida. Trata-se de uma doença imunologicamente mediada, na qual a deposição de imunocomplexos decorre da reação antígeno-anticorpo *in situ*, na região subepitelial glomerular. A maioria dos antígenos envolvidos identificados são alvos da IgG4, subclasse predominante em imunofluorescências renais na nefropatia membranosa idiopática, em contraste com as formas secundárias da doença, nas quais IgG1, IgG2 e IgG3 prevalecem. Apesar da IgG4 ser um subtipo de imunoglobulina com baixa capacidade de ativação do complemento, há várias evidências deste envolvimento na glomerulopatia (GMP). Esses dados, em conjunto com achados de depósitos glomerulares de lectina ligadora de manose, um dos principais componentes da via das lectinas do complemento, podem sugerir que tanto a via da lectina como a IgG4 estão envolvidas nesta patologia. Os motivos que desencadeiam a formação dos imunocomplexos e a ativação das vias do complemento nesta doença são incertos. A hipótese mais aceita é a de que a nefropatia membranosa idiopática resulte do conjunto de três condições: presença de proteínas com conformações alteradas que passam a atuar como autoantígenos, anticorpos do tipo IgG4 contra estes antígenos, e susceptibilidade genética. O objetivo foi verificar o possível papel da IgG4 na etiopatogenia da nefropatia membranosa primária segundo o que foi publicado até o momento na base de dados MEDLINE/PubMed, a partir de uma revisão narrativa.

Descritores: Glomerulonefrite membranosa, imunoglobulina G, ativação do complemento, etiologia.

Introdução

A nefropatia membranosa (NM) é uma patologia cuja etiologia pode ser idiopática, ou ser associada a diversos formas de insultos. A nefropatia membranosa

ABSTRACT

Idiopathic membranous nephropathy is a frequent cause of nephrotic syndrome and its etiopathogenesis is not fully elucidated. In this immune mediated disease, the deposition of immune complexes is the result of an antigen-antibody reaction *in situ*, in the glomerular subepithelial region. Most of the antigens involved and so far identified are targets of IgG4, a predominant IgG subclass in renal immunofluorescence analysis of idiopathic membranous nephropathy, in contrast with secondary forms of the disease, in which IgG1, IgG2 and IgG3 are prevalent. Even though IgG4 is an immunoglobulin subclass with low complement activation capacity, there is abundant evidence of its involvement in the glomerulopathy. These data, together with findings of glomerular deposition of mannose-binding lectin – a major component of the lectin pathway in the complement system – may suggest that both the lectin pathway and IgG4 are involved in this pathology. The reasons behind the formation of immune complexes and the activation of complement pathways in this disease are unknown. The most widely accepted hypothesis is that idiopathic membranous nephropathy stems from a combination of three conditions: presence of proteins with altered conformations, which start to act as autoantigens; IgG4 antibodies against these antigens; and genetic susceptibility. The objective of this narrative review was to analyze the possible role of IgG4 in the etiopathogenesis of primary idiopathic membranous nephropathy based on articles published to date in the MEDLINE/PubMed database.

Keywords: Membranous glomerulonephritis, immunoglobulin G, complement activation, etiology.

idiopática (NMI) teve seu modelo experimental inicial estabelecido em 1952, e, apesar dos avanços no seu entendimento, ainda não tem mecanismos

1. Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE.

Submetido em: 19/04/2017, aceito em: 03/05/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):183-8.

etiopatogênicos completamente elucidados. Provavelmente, o desenvolvimento de NMI está relacionado ao conjunto de três fatores: presença de auto antígenos podocitários, anticorpos do tipo IgG4 contra estes antígenos, e susceptibilidade genética¹. Esta revisão narrativa delimita o conhecimento vigente a respeito dos mecanismos imunológicos relacionados à lesão glomerular na NMI.

A nefropatia membranosa

A NM é uma causa de síndrome nefrótica, caracterizada histopatologicamente por espessamento difuso de membrana basal glomerular, decorrente da deposição de complexos imunes na região podocitária. É classificada, de acordo com sua etiologia, como idiopática ou primária em cerca de 70 a 80% dos casos, quando não há patologias subjacentes identificadas, ou secundária, podendo ser associada a causas autoimunes, infecciosas, neoplásicas e medicamentosas². Dentre as formas secundárias, destaca-se o LES³, sendo a principal etiologia de NM secundária, principalmente em mulheres jovens⁴.

Apesar de rara, com incidência mundial de um caso a cada 100.000 indivíduos por ano, a NMI é uma das principais causas de síndrome nefrótica no mundo, responsável por cerca de 20% destes casos⁵, e é a segunda causa de síndrome nefrótica em adultos no Brasil⁶. Pode afetar indivíduos de todas as raças, sexos e idades, porém é mais comum em homens do que em mulheres (2:1), com pico de incidência entre os 30 e 50 anos de idade⁷.

A NMI é uma síndrome que pode resultar em grande morbidade e letalidade aos seus portadores. A síndrome nefrótica, presente em 60-80% dos pacientes, leva a aumento de complicações cardiovasculares, incluindo eventos trombóticos (13%) e maior susceptibilidade a infecções (17%)⁸. A história natural desta doença é variável e imprevisível. Cerca de 30% dos pacientes apresentam remissão espontânea⁹ e outros 30% podem permanecer com proteinúria e com função renal estável. Porém, até 40% dos casos evoluem para doença renal crônica terminal em cinco a 10 anos¹⁰. Após transplante renal, a NM pode recorrer em cerca de 40% dos casos, reduzindo a sobrevida do enxerto¹¹.

A escassez de marcadores diagnósticos e prognósticos, associados à evolução inconstante da NMI, dificultam a definição de quais pacientes com NMI devem receber tratamento específico, realizado com imunossuppressores, podendo ter custo elevado e causar eventos adversos graves¹². Sabe-se também

que a NM pode apresentar-se como uma patologia renal isolada até anos antes de manifestações sistêmicas de uma doença subjacente associada. Eventualmente, os achados clínicos e laboratoriais e histopatológicos renais não são suficientes para identificar a etiologia da doença^{13,14}.

Envolvimento de imunocomplexos na fisiopatogenia da NM

A fisiopatogenia da NM não está completamente elucidada, porém sabe-se que a proteinúria ocorre como consequência de depósitos imunes subepiteliais. A formação destes imunocomplexos pode ocorrer na circulação sistêmica, com posterior deposição glomerular, mecanismo principal de lesão renal na nefropatia membranosa secundária a lúpus eritematoso sistêmico. A formação de imunocomplexos pode ainda ocorrer *in situ*, como consequência da reação de anticorpos circulantes contra antígenos podocitários nativos ou exógenos, adquiridos principalmente durante a infância. Este é o mecanismo predominante na NMI^{2,15}.

Os mecanismos de lesão renal na NMI vêm sendo estudados a partir do modelo experimental da nefrite de Heymann de 1952, responsável pela identificação da megalina podocitária como antígeno alvo para os anticorpos circulantes, levando à formação de imunocomplexos *in situ*¹⁶. A ausência da megalina em humanos, entretanto, levou à busca por novos antígenos. Os progressos dos estudos em humanos ocorreram quase 50 anos após, quando foram identificados novos antígenos podocitários em portadores de NMI.

Em 2002, Debiec et al. identificaram a endopeptidase neutra (NEP) como autoantígeno alvo em recém-natos portadores de NMI. Estes autores demonstraram a passagem de anticorpos anti-NEP através da placenta de mães deficientes em NEP, previamente sensibilizadas em outras gestações com parceiros NEP-positivos¹⁷. Entretanto, por se tratar de uma rara apresentação da doença, e devido aos níveis séricos destes anticorpos serem semelhantes em adultos portadores de NMI comparados a indivíduos saudáveis¹⁸, a NEP isoladamente não é capaz de explicar a fisiopatogenia da doença.

Em 2009, Beck et al. localizaram o receptor transmembrana tipo 1 de fosfolipase A2 do tipo M (*PLA2R1*), membro da família dos receptores de manose, nos podócitos de pacientes com NMI. Este antígeno é, até o momento, o que demonstra maior associação com a etiologia primária da NM, presente em 70% dos pacientes. Entretanto, cerca de 30% dos

portadores de NMI permaneciam sem antígeno alvo identificado¹⁹. Dois anos após, a albumina sérica ca-tiônica bovina foi identificada como possível antígeno podocitário exógeno, sendo adquirido e implantado na infância²⁰. Alguns outros possíveis autoantígenos podocitários identificados foram aldolase redutase, superóxido dismutase²¹, alfa-enolase²² e trombos-pondina²³. É possível ainda que a NMI seja resultante da coexistência de mais de um alvo podocitário¹⁸.

Etiopatogenia da NM: um possível papel etiopatogênico da IgG4

O ponto em comum e intrigante dos antígenos podocitários descritos até o momento é que a maioria deles é alvo da IgG4²⁴. Esta imunoglobulina tem sua produção regulada pelas células Th2 e está mais comumente associada a exposições crônicas a antígenos²⁵. É a subclasse menos abundante, em geral representando menos de 5% das IgGs, e possui características peculiares, como a heterobivalência. Esta propriedade resulta de uma sequência de aminoácidos (Cisteína-Prolina-Serina-Cisteína) mais susceptível a redução, causando a separação das cadeias pesadas do anticorpo e reassociação destas cadeias com outras moléculas de IgG4. Como consequência, formam-se moléculas bi-específicas, porém funcionalmente monovalentes, inibindo a formação de grandes imunocomplexos e reduzindo a capacidade de ativação da via clássica do complemento²⁶.

Assim, algumas hipóteses buscando explicar a participação da IgG4 na fisiopatogenia da NMI têm sido propostas. Uma delas é a de que a IgG1, encontrada em fases mais precoces da NMI²⁷, seja a responsável pela ativação da via clássica do complemento e, em seguida, da via alternativa e/ou das lectinas²⁸. Neste caso, a IgG4 surgiria numa fase mais avançada da doença, como reflexo de uma reação crônica. Uma segunda hipótese está relacionada à natureza pró-inflamatória da IgG4 pobre em galactose terminal (IgG4-G0) e sua associação com o desenvolvimento de doenças autoimunes²⁹. Este anticorpo serviria como epítopo para a ligação da proteína MBL, ativando a via das lectinas³⁰.

Apesar das evidências do envolvimento local da IgG4 no glomérulo, estudos quanto a dosagem sérica das subclasses de IgG em NM são escassos. De fato, Imai et al. (1997) em seu estudo não encontraram diferença entre os níveis séricos das subclasses de IgG em 21 pacientes com NMI comparados a nove pacientes com NMS³¹. Entretanto, Kuroki et al. (2002) encontraram aumento significativo do percentual de

IgG4 em relação a IgG sérica (%IgG4) nos pacientes portadores de NMI, comparados a um grupo controle e a portadores de NMS, os quais apresentaram aumento significativo do percentual de IgG1³². Li et al. (2010) demonstraram ainda %IgG4 sérica maior em pacientes com NMI comparados a portadores de doença de lesões mínimas e glomeruloesclerose segmentar e focal³³.

Apesar da participação do sistema imune na NMI ser cada vez mais evidente na NMI, seu envolvimento não foi completamente elucidado. Nenhum antígeno alvo identificado até o momento é capaz de explicar todos os casos da doença, e estudos a respeito da patogênese do complexo antígeno-anticorpo na NMI permanecem necessários. Sabe-se, também, que a presença destes imunocomplexos é capaz de ativar as vias do complemento, componente igualmente importante na fisiopatogenia da NMI.

Envolvimento da IgG4 e das vias do complemento na fisiopatogenia da NM

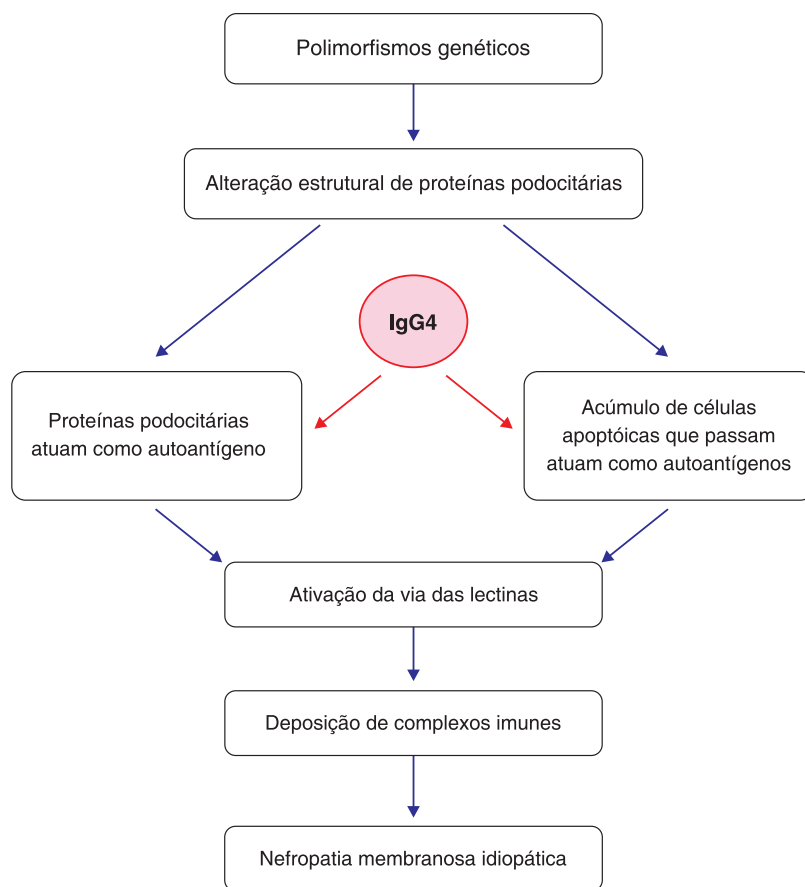
Desde os estudos iniciais de Heymann, é reconhecida a importância do sistema complemento para o desenvolvimento de NMI, a partir da constatação de que ratos depletados de C3 não apresentavam proteinúria. Posteriormente, estudos demonstraram a presença do complexo de ataque à membrana (C5b-9), via final do complemento³⁴, bem como de componentes da via alternativa (C3) e clássica (C4d) em depósitos renais^{35,36}. Entretanto, na NMI habitualmente não há deposição de C1q, componente inicial da via clássica, e a via alternativa é incapaz de gerar C4d sozinha. Assim, a via das lectinas, cujo principal componente é a proteína MBL, parece ser uma potencial explicação para a presença de C4d na NMI, sem que haja ativação da via clássica¹.

A MBL é uma proteína de fase aguda produzida primariamente no fígado, com papel importante na imunidade inata³⁷ e no reconhecimento de autoantígenos, como células apoptóticas e necróticas³⁸. Circula sob a forma de multímeros, cujas unidades básicas são compostas por uma região N-terminal rica em cisteína, uma região de colágeno e um domínio de reconhecimento de carboidrato, com alta afinidade por moléculas com sacarídeos, como glicose, fucose, manose, N-acetil-D-glucosamina, N-acetil-manosamina, mas não galactose, presentes em diversos patógenos³⁹. Esses multímeros são estruturalmente semelhantes à molécula do C1q, sendo capazes de ativar a via clássica do complemento sem necessitar da ligação com anticorpos⁴⁰.

Apesar de não ser uma proteína investigada rotineiramente em glomerulopatias, existem evidências do envolvimento da MBL na NM. Em 1999, Lhotta, Wurzner e König, descreveram depósitos glomerulares desta proteína em 10 de 15 pacientes portadores de NMI, mas também em portadores de nefrite lúpica⁴¹. Posteriormente, Segawa et al. (2010) demonstraram depósitos mesangiais de MBL em oito de 10 pacientes com NMI⁴². A possível relação entre a NMI e a MBL não está bem esclarecida. Devido à atração da MBL por carboidratos ligados a IgG4-G0³⁰ e a degalactosilação da IgG ocorrer com o envelhecimento⁴³, aventa-se a possibilidade de que a produção de anticorpos IgG4-G0 contra o *PLA2R1* possa ser uma explicação para o predomínio da NMI em pacientes mais idosos¹.

Considerações finais

Muito se aprendeu a respeito da fisiopatogenia da NMI desde o modelo experimental de Heymann, que descobriu a base molecular e os conceitos da deposição de complexos imunes e injúria glomerular da doença. É notável, entretanto, que décadas após o trabalho inicial, ainda não há um modelo fisiopatogênico capaz de explicar a doença em todos os pacientes. Em conclusão, a NMI parece ser uma doença multifatorial, na qual mutações genéticas levam a alterações estruturais nas proteínas de células podocitárias que passam a servir como alvo para anticorpos circulantes do tipo IgG4, resultando na formação *in situ* de depósitos glomerulares imunes que ativam as vias do complemento (Figura 1).



Polimorfismos genéticos causam alteração na conformação de proteínas podocitárias. A própria proteína alterada ou células apoptóticas acumuladas, decorrente de *clearance* reduzido, poderiam passar a atuar como autoantígenos para os anticorpos do subtipo IgG4 na nefropatia membranosa idiopática, levando à ativação da via das lectinas e deposição de imunocomplexos.

Figura 1

Modelo hipotético dos mecanismos etiopatogênicos da nefropatia membranosa idiopática

Referências

1. Salant DJ. Genetic variants in membranous nephropathy: perhaps a perfect storm rather than a straightforward conformeropathy? *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:525-8.
2. Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:157-67.
3. Diz MCE, Scherer P, Kirsztajn GM. Clinical-Epidemiological Profile of primary Membranous Glomerulopathy in Brazilian Patients (71 cases). *J Bras Nefrol.* 2007; 29:71-9.
4. Zeng CH, Chen HM, Wang RS, Chen Y, Zhang SH, Liu L, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:691-8.
5. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciatti G, Lowenfels AB, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:157-65.
6. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE Jr, Alves MA, Carvalho MF, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3098-105.
7. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet.* 2015 16;385:1983-92.
8. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JF. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:150-8.
9. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:697-704.
10. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003;23:324-32.
11. 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;5:790-7.
12. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:443-58.
13. Sam R, Joshi A, James S, Jen KY, Amani F, Hart P, et al. Lupus-like membranous nephropathy: Is it lupus or not? *Clin Exp Nephrol.* 2015;19:395-402.
14. Murtas C, Ghiggeri GM. Membranous glomerulonephritis: histological and serological features to differentiate cancer-related and non-related forms. *J Nephrol.* 2016;29:469-78.
15. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:203-13.
16. Heymann W, Lund HZ, Hackel DB. The nephrotic syndrome in the rats; with special reference to the progression of the glomerular lesion and to the use of nephrotoxic sera obtained from ducks. *J Lab Clin Med.* 1952;39:218-24.
17. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002;346:2053-60.
18. Murtas C, Bruschi M, Candiano G, Moroni G, Magistroni R, Magnano A, et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1394-400.
19. Beck LH Jr, 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;361:11-21.
20. 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;364:2101-10.
21. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:507-19.
22. Bruschi M, Carnevali ML, Murtas C, Candiano G, Petretto A, Prunotto M, et al. Direct characterization of target podocyte antigens and auto-antibodies in human membranous glomerulonephritis: alfa-enolase and borderline antigens. *J Proteomics.* 2011;74:2008-17.
23. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371:2277-87.
24. Stone JH. IgG4: a tantalizing link between causes of membranous glomerulonephritis and systemic disease. *Kidney Int.* 2013;83:348-50.
25. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:119-24.
26. Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology.* 2002;105:9-19.
27. 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;26:799-805.
28. Thurman JM, Holers VM. The central role of the alternative complement pathway in human disease. *J Immunol.* 2006;176:1305-10.
29. Maverakis E, Kim K, Shimoda M, Gershwin ME, Patel F, Wilken R, et al. Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun.* 2015;57:1-13.
30. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nat Med.* 1995;1:237-43.
31. Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura AB. IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int.* 1997;51:270-6.
32. Kuroki A, Shibata T, Honda H, Totsuka D, Kobayashi K, Sugisaki T. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med.* 2002;41:936-42.
33. Li J, Qu Z, Zhang YM, Yu F, Huang J, Yang R, et al. Clinical significance of detection of plasma and urine IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2010;42:671-4.
34. Cunningham PN, Quigg RJ. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1214-22.
35. Espinosa-Hernández M, Ortega-Salas R, López-Andreu M, Gómez-Carrasco JM, Pérez-Sáez MJ, Pérez-Seoane C, et al. C4d as a diagnostic tool in membranous nephropathy. *Nefrologia.* 2012;32:295-9.
36. Val-Bernal JF, Garijo MF, Val D, Rodrigo E, Arias M. C4d immunohistochemical staining is a sensitive method to confirm immunoreactant deposition in formalin-fixed paraffin-embedded tissue in membranous glomerulonephritis. *Histol Histopathol.* 2011;26:1391-7.
37. Bouwman LH, Roep BO, Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Hum Immunol.* 2006;67:247-56.
38. Nauta AJ, Raaschou-Jensen N, Roos A, Daha MR, Madsen HO, Borrias-Essers MC, et al. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol.* 2003;33:2853-63.
39. Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol.* 2003;40:423-9.
40. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Intern Med J.* 2005;35:548-55.
41. Lhotta K, Würzner R, König P. Glomerular deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:881-6.
42. Segawa Y, Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Hirose S, Takeshita M, et al. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1091-9.
43. Puci M, Knezevi A, Vidic J, Adamczyk B, Novokmet M, Polasek O, et al. High throughput isolation and glycosylation analysis of IgG-variability and heritability of the IgG glycome in three isolated human populations. *Mol Cell Proteomics.* 2011;10:M111.010090.
44. 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;2:770-1.

45. Vaughan RW, Demaine AG, Welsh KI. A DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens*. 1989;34:261-9.
46. Liu YH, Chen CH, Chen SY, Lin YJ, Liao WL, Tsai CH, et al. Association of phospholipase A2 receptor 1 polymorphisms with idiopathic membranous nephropathy in Chinese patients in Taiwan. *J Biomed Sci*. 2010;17:81.
47. 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;364:616-26.
48. Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec H, Stanescu HC, Medlar AJ, Stengel B, et al. Phospholipase A2 receptor (PLA2R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:677-83.
49. 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.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Denise Costa
E-mail: demnc@hotmail.com