

# Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της Anti-GBM νόσου (Νοέμβριος 2023)

Συγγραφείς: Καλογερόπουλος Πέτρος, Λιονάκη Σοφία

Νεφρολογική Μονάδα, Β Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο “Αττικόν”, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

## 1. Εισαγωγή

Η νόσος με αντισώματα έναντι της βασικής σπειραματικής μεμβράνης (anti-glomerular basement membrane - anti-GBM) είναι μια σπάνια αγγειίτιδα των μικρών αγγείων με επίπτωση 0,5-1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμό [1]. Προκαλείται από αυτοαντισώματα έναντι του μη κολλαγονικού τμήματος της αλυσίδας α3 του κολλαγόνου τύπου IV [2]. Η anti-GBM νόσος παρουσιάζει μια δικόρυφη ηλικιακή κατανομή, με μια αιχμή στη νεαρή ηλικία η οποία αφορά άντρες, που εκδηλώνουν συνήθως και πνευμονική αιμορραγία και μια δεύτερη αιχμή στην έκτη έως την όγδοη δεκαετία, που αφορά γυναίκες [3,4]. Οι περισσότεροι ασθενείς (περίπου το 90%) παρουσιάζουν κλινικά χαρακτηριστικά ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας, η οποία ονομάζεται anti-GBM σπειραματονεφρίτιδα [3,5], ενώ όταν εκδηλώνεται ταυτόχρονα και κυψελιδική αιμορραγία (25-60%) ονομάζεται σύνδρομο Goodpasture. Η μεμονωμένη πνευμονική προσβολή είναι σπάνια [1].

## 2. Διάγνωση

### Πότε υποπτευόμαστε τη διάγνωση:

Σε όλους τους ασθενείς με νεφριτιδικό σύνδρομο, δηλαδή σπειραματική αιματοουρία με ή χωρίς έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, και ιδιαίτερα σε αυτούς με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα ή/και συμπτωματολογία κυψελιδικής αιμορραγίας. Επιπλέον, τα ακόλουθα κλινικά σενάρια θα πρέπει να εγείρουν υποψίες για μια λιγότερο κοινή παραλλαγή της anti-GBM νόσου:

- Ασθενείς με συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, απώλεια βάρους, κακουχία και αρθραλγίες, οι οποίοι μπορεί να έχουν και συνυπάρχουσα αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA αντισώματα [6].
- Ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, οι οποίοι παρουσιάζουν ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα σε συνδυασμό με μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια [7].
- Ασθενείς με άτυπη μορφή anti-GBM νόσου, οι οποίοι έχουν αρνητικά αντισώματα στον ορό και λιγότερης νεφρικής βαρύτητας νόσο, χωρίς μηνοειδείς σχηματισμούς στη νεφρική βιοψία [8].
- Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με σύνδρομο Alport, που εμφανίζουν νεφριτιδικό σύνδρομο και ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα στο μόσχευμα [9–13].

### Επιβεβαίωση της διάγνωσης

Η διάγνωση της anti-GBM νόσου προϋποθέτει ανίχνευση των anti-GBM αντισωμάτων είτε στον ορό είτε στη νεφρική βιοψία. Θα πρέπει να διενεργείται βιοψία νεφρού, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη, διότι η ακρίβεια της ορολογικής επιβεβαίωσης ποικίλλει [4,6]. Επιπλέον, η βιοψία νεφρού παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ενεργότητα και τη χρονιότητα της νόσου, που μπορεί να βοηθήσει στο σχεδιασμό της θεραπείας ενώ αποκλείει άλλες σπειραματικές παθήσεις.

### 3. Θεραπεία

#### Η σημασία της πρώιμης παρέμβασης

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση είναι καθοριστικοί παράγοντες για την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών με anti-GBM νόσο [1], δεδομένου του γεγονότος ότι η νόσος οδηγεί ταχύτατα σε μη αναστρέψιμες βλάβες στα προσβεβλημένα όργανα.

#### Ποιους ασθενείς θεραπεύουμε;

Ξεκινάμε θεραπεία στις εξής περιπτώσεις:

- Σε όλους τους ασθενείς με πνευμονική αιμορραγία, ανεξάρτητα από την παρουσία και/ή τη σοβαρότητα της προσβολής των νεφρών.
- Σε όλους τους ασθενείς με νεφρική προσβολή που δε χρειάζονται άμεση αιμοκάθαρση.

Η απόφαση για θεραπεία σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία νεφρική βλάβη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση χωρίς πνευμονική αιμορραγία είναι πιο δύσκολη, καθώς υπάρχει πολύ χαμηλή πιθανότητα νεφρικής ανταπόκρισης, ειδικά εάν ο ασθενής έχει μηνοειδείς σχηματισμούς στο 100% των εξεταζόμενων στη νεφρική βιοψία σπειραμάτων [14]. Μικρότερης διάρκειας θεραπευτικά σχήματα μπορεί να δοκιμαστούν στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Ασθενείς με εστιακή μηνοειδική σπειραματική βλάβη σε συνδυασμό με οξεία σωληναριακή βλάβη στη νεφρική βιοψία [14].
- Ασθενείς με anti-GBM νόσο που έχουν θετικά ANCA αντισώματα και κλινικά σημεία συστηματικής αγγειίτιδας [6].

#### Θεραπευτικά σχήματα

Θεραπεύουμε τους παραπάνω ασθενείς με anti-GBM νόσο με συνδυασμό **κυκλοφωσφαμίδης, γλυκοκορτικοειδών και πλασμαφαίρεσης** [6,15,16].

- **Κυκλοφωσφαμίδα** - από του στόματος αγωγή με 2 mg/kg/d για 3 μήνες
  - Μείωση δόσης κατά 25% για ασθενείς ηλικίας >60 έτη ή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας προσαρμογής από του στόματος δόσης κυκλοφωσφαμίδης σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία	
Κάθαρση κρεατινίνης (εξίσωση Cockcroft-Gault)	Κυκλοφωσφαμίδα από του στόματος (mg/kg/ημέρα)
>100	2
50-99	1.5
25-49	1.2
15-24	1
<15 ή εξάρτηση από εξωνεφρική κάθαρση	0.8

- Τις ημέρες της πλασμαφαίρεσης, χορηγούμε την κυκλοφωσφαμίδα μετά τη συνεδρία.

- Μείωση δόσης (ή και διακοπή της θεραπείας) σε περιπτώσεις εμφάνισης λευκοπενίας. Παρακολούθηση με γενική αίματος τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες.
- Η εμπειρία για την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας κυκλοφωσφαμίδης είναι περιορισμένη.
- **Γλυκοκορτικοειδή** – Μεθυπρεδνιζολόνη ενδοφλεβίως για 3 ημερήσιες διαδοχικές δόσεις (15-20 mg/kg με μέγιστη δόση 1 g) και στη συνέχεια από του στόματος πρενιζόνη με δόση 1 mg/kg με μέγιστη δόση τα 80 mg.
  - Μείωση της δόσης στα 20 mg/d στις 6 εβδομάδες.
  - Σταδιακή μείωση και διακοπή στους 6 μήνες.
- **Πλασμαφαίρεση** – Καθημερινές συνεδρίες με ανταλλαγή 40-50 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος με 5% αλβουμίνη μέχρι τα anti-GBM αντισώματα να μην είναι ανιχνεύσιμα (συνήθως 2-3 εβδομάδες) [4,14].
  - Οι μέθοδοι πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο ή με διαχωρισμό με φίλτρο είναι εξίσου αποτελεσματικές [17].
  - Σε ασθενείς με πρόσφατη βιοψία νεφρού ή κυψελιδική αιμορραγία να προστίθεται 1-2 λίτρα φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αντί για αλβουμίνη στο τέλος της πλασμαφαίρεσης.

### **Εναλλακτικά σχήματα**

Το **rituximab** και το **mycophenolate mofetil (MMF)** είναι εναλλακτικές θεραπείες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία στην κυκλοφωσφαμίδη. Ωστόσο, συνήθως δε χρησιμοποιούμε αυτούς τους παράγοντες ως θεραπεία πρώτης γραμμής λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την αποτελεσματικότητά τους [18–22].

- Χορηγούμε 1 g rituximab για δύο δόσεις. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεσεις χορηγούμε το rituximab μετά τη συνεδρία καθώς απομακρύνεται κατά τη διάρκειά της. Αναστέλλουμε τις συνεδρίες για 48 ώρες, ώστε να επιτρέψουμε τη δέσμευση του rituximab από τα Β κύτταρα πριν από την επόμενη θεραπεία πλασμαφαίρεσης.

### **Παρακολούθηση του τίτλου των anti-GBM αντισωμάτων**

Τα επίπεδα των αντισωμάτων anti-GBM θα πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαία για τις πρώτες 6 εβδομάδες μέχρι να μην ανιχνευθούν σε δύο διαδοχικές μετρήσεις. Στη συνέχεια παρακολουθούμε τα επίπεδα κάθε δεύτερη εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες και εάν παραμένουν μη ανιχνεύσιμα, παρακολουθούμε τα επίπεδα μία φορά το μήνα για έξι μήνες. Επιπλέον, ελέγχουμε τα επίπεδα αντισωμάτων εάν ο ασθενής εμφανίσει κλινικά σημεία που υποδηλώνουν υποτροπή.

### **Ασθενείς με εμμένοντα anti-GBM αντισώματα μετά την αρχική θεραπεία**

Η ανθεκτική anti-GBM νόσος είναι σπάνια (<10%) [23]. Η βέλτιστη διαχείριση τέτοιων ασθενών δεν είναι γνωστή και τα δεδομένα περιορίζονται σε μικρές σειρές περιστατικών [21,24]. Ωστόσο, δε χρειάζονται όλοι οι ασθενείς με υπολειπόμενους τίτλους anti-GBM αντισωμάτων αλλαγή στη θεραπεία ενώ η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς.

- Σε ασθενείς με επίμονα υψηλό τίτλο αντισωμάτων (που αυθαίρετα ορίζεται ως το 3-πλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού ή υψηλότερου) που δε μειώνεται παρά την καθημερινή πλασμαφαίρεση και θεραπεία με βάση την κυκλοφωσφαμίδη

για τουλάχιστον δύο έως τρεις εβδομάδες και που έχουν ενδείξεις συνεχιζόμενης νόσου δραστηριότητα (δηλαδή, συνεχιζόμενη πνευμονική αιμορραγία και/ή ενεργή σπειραματονεφρίτιδα), μπορεί να χορηγηθεί **rituximab**. Η ανάγκη για περαιτέρω καθημερινή πλασμαφαίρεση πέραν των τεσσάρων εβδομάδων θα πρέπει να επανεκτιμάται, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν έχουν ανακτήσει τη νεφρική λειτουργία ένα μήνα μετά από την έναρξη της θεραπείας και δεν έχουν πνευμονική αιμορραγία.

- Σε ασθενείς με επίμονο υψηλό τίτλο αντισωμάτων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, δεν έχουν πνευμονική αιμορραγία και έχουν βιοψία νεφρού που δείχνει υψηλό ποσοστό μηνοειδών σχηματισμών ή/και εκτεταμένη σφαιρική σπειραματοσκλήρυνση και διάμεση ίνωση, **μειώνουμε τη θεραπεία** και συνεχίζουμε να παρακολουθούμε τα επίπεδα anti-GBM αντισωμάτων.
- Σε ασθενείς με επίμονο τίτλο αντισωμάτων μετά από τρεις έως τέσσερις μήνες θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη που έχουν ανακτήσει νεφρική λειτουργία και είναι σε καλή κλινική κατάσταση, **αλλάζουμε θεραπεία από κυκλοφωσφαμίδη σε rituximab**. Εάν το rituximab δεν είναι διαθέσιμο, χορηγούμε αζαθειοπρίνη (1 έως 2 mg/kg ημερησίως) ή mycophenolate mofetil (MMF, 1000 mg δύο φορές την ημέρα), τα οποία είναι λιγότερο τοξικά από την κυκλοφωσφαμίδη και συνεχίζουμε τη θεραπεία για έξι έως εννέα μήνες. Συνεχίζουμε να παρακολουθούμε τέτοιους ασθενείς για σημεία κλινικής υποτροπής ή αύξησης των anti-GBM αντισωμάτων.

#### **Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης**

Οι υποτροπές είναι ασυνήθιστες στην anti-GBM νόσο και ως εκ τούτου ΔΕ χορηγούμε θεραπεία συντήρησης στους ασθενείς αυτούς (μονοφασική νόσος) [14,25–28].

#### **Ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο**

Αν και οι υποτροπές είναι ασυνήθιστες στην anti-GBM νόσο, τα δεδομένα δεν επαρκούν για να προσδιοριστεί με αξιοπιστία η συχνότητα τους [6,14,25–28].

- Οι κλινικές υποτροπές είναι πιο συχνές σε ασθενείς που είναι επίσης ANCA θετικοί, στους οποίους επανενεργοποιείται η ανοσοπενική αγγειίτιδα και όχι η anti-GBM νόσος. Συνήθως, η επαναληπτική νεφρική βιοψία είναι απαραίτητη για την ιστολογολική επιβεβαίωση της υποτροπής και την εκτίμηση της έκτασης της ενεργού νόσου στο νεφρικό ιστό.
- Υπάρχει το ενδεχόμενο το ποσοστό των ασθενών που υποτροπιάζουν να είναι υψηλότερο σε καπνιστές ή ασθενείς που έχουν έκθεση σε υδρογονάνθρακες στο επάγγελμά τους. Όλοι οι ασθενείς με anti-GBM νόσο θα πρέπει να απέχουν από το κάπνισμα και να αποφεύγουν τέτοιες εκθέσεις [29,30]. Σε επιβεβαιωμένες περιπτώσεις υποτροπιάζουσας anti-GBM νόσου, επαναλαμβάνουμε την αρχική θεραπεία με πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή και κυκλοφωσφαμίδη.

#### **Ειδικές κατηγορίες ασθενών**

- **Ασθενείς με θετικά ANCA και anti-GBM αντισώματα.** Θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με την αρχική θεραπεία για anti-GBM νόσο και στη συνέχεια να λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης όπως οι ANCA-σχετιζόμενες αγγειίτιδες, λόγω συχνών υποτροπών. Επιπλέον, οι ασθενείς με θετικά ANCA και anti-GBM αντισώματα έχουν γενικά καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς που έχουν μόνο θετικά anti-GBM αντισώματα. Έστι όταν έχουν εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση νεφρική βλάβη κατά τη διάγνωση, θα πρέπει να λαμβάνουν

οπωσδήποτε θεραπεία γιατί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα απεξάρτησης από αυτούς με μόνο θετικά anti-GBM αντισώματα [6].

- **Anti-GBM νόσος σε συνδυασμό με μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια.** Δίνεται θεραπεία όπως στη anti-GBM νόσο, χωρίς να υπάρχει καλή νεφρική πρόγνωση [31].
- **Anti-GBM νόσος στη νεφρική βιοψία, χωρίς ανίχνευση anti-GBM αντισωμάτων.** Διακρίνουμε δύο περιπτώσεις:
  - Ασθενείς με άτυπη anti-GBM νόσο, χωρίς πνευμονική συμμετοχή και ήπια νεφρική συμμετοχή, χωρίς μηνοειδείς σχηματισμούς. Δε χορηγούμε ανοσοκαταστολή, εκτός εάν υπάρχει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας [8].
  - Σε ασθενείς που έχουν τυπική εμφάνιση anti-GBM νόσου και δεν ανιχνεύονται αντισώματα, θεραπεύουμε με την ίδια θεραπεία όπως σε ασθενείς με θετικά αντισώματα. Τα αντισώματα έναντι της GBM είναι συνήθως IgG, με τις υποκατηγορίες IgG1 και IgG3 να κυριαρχούν. Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις που αφορούν αντισώματα ανοσοσφαιρίνης A (IgA) και IgG4, τα οποία δεν ανιχνεύονται με τις συνήθεις δοκιμασίες ELISA [32-33]. Εναλλακτικές μέθοδοι ανίχνευσης anti-GBM αντισωμάτων (έμμεσος ανοσοφθορισμός, Western blot) θα πρέπει να δοκιμάζονται εφόσον είναι διαθέσιμες.

#### Ερευνητικές Θεραπείες

- **Ανοσοπροσρόφηση.** Μελέτες παρατήρησης δείχνουν μη κατωτερότητα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της ανοσοπροσρόφησης στην απομάκρυνση των anti-GBM αντισωμάτων σε σχέση με τις άλλες μεθόδους πλασμαφαίρεσης, έχοντας το πλεονέκτημα των λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών [34,35].
- **Imlifidase.** Το ένζυμο αποικοδόμησης IgG που προέρχεται από τον *Streptococcus pyogenes* (imlifidase [IdeS]) είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεάση κυστεΐνης που διασπά και τις τέσσερις υποκατηγορίες της ανθρώπινης IgG σε θραύσματα F(ab')<sub>2</sub> και Fc, αναστέλλοντας την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα και την εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτού του παράγοντα αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη φάσης 2α με 15 ασθενείς με κυκλοφορούντα αντισώματα anti-GBM και eGFR <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> που έλαβαν μία εφάπαξ δόση imlifidase (0,25 mg/kg). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και γλυκοκορτικοειδή. Η πλασμαφαίρεση πραγματοποιήθηκε μόνο εάν τα αυτοαντισώματα επανεμφανίζονταν. Κατά την έναρξη, 10 ασθενείς ήταν εξαρτώμενοι από αιμοκάθαρση και πέντε είχαν eGFR μεταξύ 7 και 14 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Έξι ασθενείς ήταν επίσης ANCA θετικοί. Στους έξι μήνες, 10 από τους 15 ασθενείς (67%) δεν ήταν εξαρτώμενοι από αιμοκάθαρση, ποσοστό μεγαλύτερο σε σύγκριση με μια ιστορική κοόρτη (18%). Αναφέρθηκαν οκτώ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένου ενός θανάτου), αν και καμία δεν αξιολογήθηκε ως πιθανώς σχετιζόμενη με τη θεραπεία [36].

#### **4. Μεταμόσχευση**

- Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν δεδομένα για τον ιδανικό

χρόνο μεταμόσχευσης, τα περισσότερα κέντρα απαιτούν **τουλάχιστον 6 μήνες μη ανιχνεύσιμων επιπέδων anti-GBM αντισωμάτων** πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού.

- Η υποτροπή της anti-GBM νόσου στο μόσχευμα είναι σπάνια και η επιβίωση του μοσχεύματος είναι παρόμοια με ασθενείς που είχαν IgAN [37,38].
- De Novo anti-GBM νόσο στο μόσχευμα μπορεί να εμφανιστεί σε μικρό ποσοστό ασθενών με φυλοσύνδετο σύνδρομο Alport [9–13].
- Οι ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένη anti-GBM νεφρίτιδα λαμβάνουν την ίδια θεραπεία με τους ασθενείς με φυσικούς νεφρούς [9–13].

## 5. Πρόγνωση

Δεδομένης της αυτοπεριοριζόμενης φύσης της anti-GBM νόσου, οι ασθενείς που επιβιώνουν τον πρώτο χρόνο με καλή νεφρική λειτουργία έχουν καλή έκβαση. Η επιβίωση των ασθενών και η έκβαση της νεφρικής λειτουργίας συσχετίζονται στενά με το βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας κατά τη διάγνωση [3,44,45]. Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο που δε χρειάζονται αιμοκάθαρση κατά τη διάγνωση γενικά ανταποκρίνονται στη θεραπεία, ενώ η ύφεση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση. Αντίθετα, μικρό ποσοστό ασθενών που χρειάζονται άμεση αιμοκάθαρση βελτιώνουν τη νεφρική τους λειτουργία [14,39,40].

## 6. Βιβλιογραφία

1. McAdoo, S.P.; Pusey, C.D. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017, *12*, 1162–1172, doi:10.2215/CJN.01380217.
2. Kalluri, R.; Wilson, C.B.; Weber, M.; Gunwar, S.; Chonko, A.M.; Neilson, E.G.; Hudson, B.G. Identification of the Alpha 3 Chain of Type IV Collagen as the Common Autoantigen in Antibasement Membrane Disease and Goodpasture Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995, *6*, 1178–1185, doi:10.1681/ASN.V641178.
3. Fischer, E.G.; Lager, D.J. Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis: A Morphologic Study of 80 Cases. *Am J Clin Pathol* 2006, *125*, 445–450, doi:10.1309/nptp-4ukv-7ju3-elmq.
4. Savage, C.O.; Pusey, C.D.; Bowman, C.; Rees, A.J.; Lockwood, C.M. Antiglomerular Basement Membrane Antibody Mediated Disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, *292*, 301–304, doi:10.1136/bmj.292.6516.301.
5. Jennette, J.C. Rapidly Progressive Crescentic Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003, *63*, 1164–1177, doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x.
6. McAdoo, S.P.; Tanna, A.; Hrušková, Z.; Holm, L.; Weiner, M.; Arulkumaran, N.; Kang, A.; Satrapová, V.; Levy, J.; Ohlsson, S.; et al. Patients Double-Seropositive for ANCA and Anti-GBM Antibodies Have Varied Renal Survival, Frequency of Relapse, and Outcomes Compared to Single-Seropositive Patients. *Kidney Int* 2017, *92*, 693–702, doi:10.1016/j.kint.2017.03.014.
7. Nikolopoulou, A.; Huang-Doran, I.; McAdoo, S.P.; Griffith, M.E.; Cook, H.T.; Pusey, C.D. Membranous Glomerulonephritis With Crescents. *Kidney Int Rep* 2019, *4*, 1577–1584, doi:10.1016/j.ekir.2019.07.021.
8. Nasr, S.H.; Collins, A.B.; Alexander, M.P.; Schraith, D.F.; Herrera Hernandez, L.; Fidler, M.E.; Sethi, S.; Leung, N.; Fervenza, F.C.; Cornell, L.D. The Clinicopathologic Characteristics and Outcome of

- Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis. *Kidney Int* 2016, 89, 897–908, doi:10.1016/j.kint.2016.02.001.
9. Kalluri, R.; Weber, M.; Netzer, K.O.; Sun, M.J.; Neilson, E.G.; Hudson, B.G. COL4A5 Gene Deletion and Production of Post-Transplant Anti-Alpha 3(IV) Collagen Alloantibodies in Alport Syndrome. *Kidney Int* **1994**, 45, 721–726, doi:10.1038/ki.1994.96.
  10. Byrne, M.C.; Budisavljevic, M.N.; Fan, Z.; Self, S.E.; Ploth, D.W. Renal Transplant in Patients with Alport's Syndrome. *Am J Kidney Dis* **2002**, 39, 769–775, doi:10.1053/ajkd.2002.31997.
  11. Hudson, B.G.; Kalluri, R.; Gunwar, S.; Weber, M.; Ballester, F.; Hudson, J.K.; Noelken, M.E.; Sarras, M.; Richardson, W.R.; Saus, J. The Pathogenesis of Alport Syndrome Involves Type IV Collagen Molecules Containing the Alpha 3(IV) Chain: Evidence from Anti-GBM Nephritis after Renal Transplantation. *Kidney Int* **1992**, 42, 179–187, doi:10.1038/ki.1992.276.
  12. Kashtan, C.E.; Butkowski, R.J.; Kleppel, M.M.; First, M.R.; Michael, A.F. Posttransplant Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis in Related Males with Alport Syndrome. *J Lab Clin Med* **1990**, 116, 508–515.
  13. Shah, B.; First, M.R.; Mendoza, N.C.; Clyne, D.H.; Alexander, J.W.; Weiss, M.A. Alport's Syndrome: Risk of Glomerulonephritis Induced by Anti-Glomerular-Basement-Membrane Antibody after Renal Transplantation. *Nephron* **1988**, 50, 34–38, doi:10.1159/000185113.
  14. Levy, J.B.; Turner, A.N.; Rees, A.J.; Pusey, C.D. Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Ann Intern Med* **2001**, 134, 1033–1042, doi:10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009.
  15. Anti-GBM (Goodpasture) Disease: Treatment and Prognosis - UpToDate Available online: [https://www.uptodate.com/contents/anti-gbm-goodpasture-disease-treatment-and-prognosis?search=gbm&source=search\\_result&selectedTitle=2~62&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/anti-gbm-goodpasture-disease-treatment-and-prognosis?search=gbm&source=search_result&selectedTitle=2~62&usage_type=default&display_rank=2) (accessed on 8 November 2023).
  16. Kluth, D.C.; Rees, A.J. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *J Am Soc Nephrol* **1999**, 10, 2446–2453, doi:10.1681/ASN.V10112446.
  17. Sanchez, A.P.; Ward, D.M. Therapeutic Apheresis for Renal Disorders. *Semin Dial* **2012**, 25, 119–131, doi:10.1111/j.1525-139X.2011.01022.x.
  18. Syeda, U.A.; Singer, N.G.; Magrey, M. Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Rituximab: A Case-Based Review. *Semin Arthritis Rheum* **2013**, 42, 567–572, doi:10.1016/j.semarthrit.2012.10.007.
  19. Touzot, M.; Poisson, J.; Faguer, S.; Ribes, D.; Cohen, P.; Geffray, L.; Anguel, N.; François, H.; Karras, A.; Cacoub, P.; et al. Rituximab in Anti-GBM Disease: A Retrospective Study of 8 Patients. *J Autoimmun* **2015**, 60, 74–79, doi:10.1016/j.jaut.2015.04.003.
  20. Mori, M.; Nwaogwugwu, U.; Akers, G.R.; McGill, R.L. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease Treated with Mycophenolate Mofetil, Corticosteroids, and Plasmapheresis. *Clin Nephrol* **2013**, 80, 67–71, doi:10.5414/cn107333.
  21. Kiykim, A.A.; Horoz, M.; Gok, E. Successful Treatment of Resistant Antiglomerular Basement Membrane Antibody Positivity with Mycophenolic Acid. *Intern Med* **2010**, 49, 577–580, doi:10.2169/internalmedicine.49.2321.
  22. García-Cantón, C.; Toledo, A.; Palomar, R.; Fernandez, F.; Lopez, J.; Moreno, A.; Esparza, N.; Suria, S.; Rossique, P.; Diaz, J.M.; et al. Goodpasture's Syndrome Treated with Mycophenolate Mofetil. *Nephrol Dial Transplant* **2000**, 15, 920–922, doi:10.1093/ndt/15.6.920.

23. Huart, A.; Josse, A.-G.; Chauveau, D.; Korach, J.-M.; Heshmati, F.; Bauvin, E.; Cointault, O.; Kamar, N.; Ribes, D.; Pourrat, J.; et al. Outcomes of Patients with Goodpasture Syndrome: A Nationwide Cohort-Based Study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun* **2016**, *73*, 24–29, doi:10.1016/j.jaut.2016.05.015.
24. Jain, R.; Dgheim, H.; Bomback, A.S. Rituximab for Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Kidney Int Rep* **2019**, *4*, 614–618, doi:10.1016/j.ekir.2018.12.002.
25. Mehler, P.S.; Brunvand, M.W.; Hutt, M.P.; Anderson, R.J. Chronic Recurrent Goodpasture's Syndrome. *Am J Med* **1987**, *82*, 833–835, doi:10.1016/0002-9343(87)90024-6.
26. Levy, J.B.; Lachmann, R.H.; Pusey, C.D. Recurrent Goodpasture's Disease. *Am J Kidney Dis* **1996**, *27*, 573–578, doi:10.1016/s0272-6386(96)90169-9.
27. Fonck, C.; Loute, G.; Cosyns, J.P.; Pirson, Y. Recurrent Fulminant Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis at a 7-Year Interval. *Am J Kidney Dis* **1998**, *32*, 323–327, doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9708621.
28. Borza, D.-B.; Chedid, M.F.; Colon, S.; Lager, D.J.; Leung, N.; Fervenza, F.C. Recurrent Goodpasture's Disease Secondary to a Monoclonal IgA1-Kappa Antibody Autoreactive with the Alpha1/Alpha2 Chains of Type IV Collagen. *Am J Kidney Dis* **2005**, *45*, 397–406, doi:10.1053/j.ajkd.2004.09.029.
29. Liu, P.; Waheed, S.; Boujelbane, L.; Maursetter, L.J. Multiple Recurrences of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease with Variable Antibody Detection: Can the Laboratory Be Trusted? *Clin Kidney J* **2016**, *9*, 657–660, doi:10.1093/ckj/sfw038.
30. Gu, B.; Magil, A.B.; Barbour, S.J. Frequently Relapsing Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease with Changing Clinical Phenotype and Antibody Characteristics over Time. *Clin Kidney J* **2016**, *9*, 661–664, doi:10.1093/ckj/sfw048.
31. Ahmad, S.B.; Santoriello, D.; Canetta, P.; Bomback, A.S.; D'Agati, V.D.; Markowitz, G.; Ahn, W.; Radhakrishnan, J.; Appel, G.B. Concurrent Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease and Membranous Nephropathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis* **2021**, *78*, 219–225.e1, doi:10.1053/j.ajkd.2020.11.023.
32. Moulis, G.; Huart, A.; Guitard, J.; Fortenfant, F.; Chauveau, D. IgA-Mediated Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: An Uncommon Mechanism of Goodpasture's Syndrome. *Clin Kidney J* **2012**, *5*, 545–548, doi:10.1093/ckj/sfs087.
33. Ohlsson, S.; Herlitz, H.; Lundberg, S.; Selga, D.; Mölne, J.; Wieslander, J.; Segelmark, M. Circulating Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies with Predominance of Subclass IgG4 and False-Negative Immunoassay Test Results in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Am J Kidney Dis* **2014**, *63*, 289–293, doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.032.
34. Biesenbach, P.; Kain, R.; Derfler, K.; Perkmann, T.; Soleiman, A.; Benharkou, A.; Druml, W.; Rees, A.; Säemann, M.D. Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Immunoabsorption. *PLoS One* **2014**, *9*, e103568, doi:10.1371/journal.pone.0103568.
35. Zhang, Y.; Tang, Z.; Chen, D.; Gong, D.; Ji, D.; Liu, Z. Comparison of Double Filtration Plasmapheresis with Immunoabsorption Therapy in Patients with Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis. *BMC Nephrol* **2014**, *15*, 128, doi:10.1186/1471-2369-15-128.
36. Uhlin, F.; Szpirt, W.; Kronbichler, A.; Bruchfeld, A.; Soveri, I.; Rostaing, L.; Daugas, E.; Lionet, A.; Kamar, N.; Rafat, C.; et al. Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in Vivo in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study. *J Am Soc Nephrol* **2022**, *33*, 829–838, doi:10.1681/ASN.2021111460.



37. Coche, S.; Sprangers, B.; Van Laecke, S.; Weekers, L.; De Meyer, V.; Hellemans, R.; Castanares, D.; Ameye, H.; Goffin, E.; Demoulin, N.; et al. Recurrence and Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep* **2021**, *6*, 1888–1894, doi:10.1016/j.ekir.2021.04.011.
38. Singh, T.; Kharadjian, T.B.; Astor, B.C.; Panzer, S.E. Long-Term Outcomes in Kidney Transplant Recipients with End-Stage Kidney Disease Due to Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin Transplant* **2021**, *35*, e14179, doi:10.1111/ctr.14179.
39. van Daalen, E.E.; Jennette, J.C.; McAdoo, S.P.; Pusey, C.D.; Alba, M.A.; Poulton, C.J.; Wolterbeek, R.; Nguyen, T.Q.; Goldschmeding, R.; Alchi, B.; et al. Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* **2018**, *13*, 63–72, doi:10.2215/CJN.04290417.
40. Cui, Z.; Zhao, M.; Xin, G.; Wang, H. Characteristics and Prognosis of Chinese Patients with Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Nephron Clin Pract* **2005**, *99*, c49-55, doi:10.1159/000083133.