

# UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

**Marcadores plasmáticos de diagnóstico y progresión de la  
nefritis IgA y recurrencia en el trasplante renal**

PHD THESIS

**Plasma markers for diagnosis and progression of IgA nephritis  
and recurrence in kidney transplantation**

Realizada por: Luis Martín Penagos

Dirigida por: Emilio Rodrigo Calabia y Miguel Angel Gonzalez-Gay  
Mantecon.

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

**Santander, Junio de 2021**





**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

**Marcadores plasmáticos de diagnóstico y progresión de  
la nefritis IgA y recurrencia en el trasplante renal**

**Santander, Junio de 2021**





## INFORME FAVORABLE DE LOS DIRECTORES PARA EL DEPÓSITO DE LA TESIS DOCTORAL

D. **EMILIO RODRIGO CALABIA**, DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA,

D. **MIGUEL ANGEL GONZALEZ-GAY MANTECON**, DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO MEDICINA Y PSIQUIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA,

Director y tutor y co-Director respectivamente, de la tesis doctoral: “MARCADORES PLASMÁTICOS DE DIAGNÓSTICO Y PROGRESIÓN DE LA NEFRITIS IGA Y RECURRENCIA EN EL TRASPLANTE RENAL”, del doctorando D. Luis Martín Penagos, estudiante de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

En Santander, 28 de Junio de 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'E. Calabia', with a long horizontal flourish extending to the right.

Fdo: Dr. Emilio Rodrigo Calabia

A handwritten signature in black ink, consisting of several vertical strokes followed by a long diagonal flourish extending upwards and to the right.

Fdo: Dr. Miguel Angel Gonzalez-Gay Mantecon



*A Sofia*

*A María, Francisco y Romina*

*A mis padres*





## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera podido llevarse a cabo sin la participación directa e indirecta de mucha gente a la que agradezco a continuación.

En primer lugar quiero agradecer sinceramente a mi tutor y director de tesis, **Emilio Rodrigo**, por el tiempo, conocimientos y experiencia que me ha dedicado durante estos años para llevar a cabo esta tesis, y sin los cuales no hubiera podido realizar este trabajo. Su persistencia, su paciencia y su capacidad para transmitir la motivación me han aportado mucho tanto en el terreno profesional como en el personal, siendo un referente y un ejemplo a seguir.

También agradecer a mi otro director de tesis, **Miguel Angel Gonzalez-Gay**, su estímulo constante y buenos consejos, por su labor incansable clínica e investigadora.

Agradecer también a mi primer jefe, **Manuel Arias**, por su confianza y consejos, y a mi jefe actual **Juan Carlos Ruiz** así como a todos mis compañeros de trabajo que me han dado soporte en este proceso y me han alentado a finalizarlo. La contribución de todos ellos ha facilitado la finalización de esta tesis.

Quiero dar las gracias también a mucha otra gente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla que ha participado directamente en este trabajo, tanto en el reclutamiento de pacientes, la extracción y gestión de las muestras, como en el análisis bioquímico e histológico de las mismas. A toda esa gran familia que forma el servicio de nefrología de Valdecilla.

También aprecio enormemente la generosidad y predisposición de los responsables del grupo de Investigación en trasplante y autoinmunidad del IDIVAL. De este grupo quiero mencionar especialmente a **Marcos López-Hoyos** y **Adalberto Benito** que, además de contribuir en lo anteriormente escrito, me han asesorado en aspectos técnicos y en el análisis de datos de los ensayos realizados en su laboratorio.

Finalmente quiero nombrar a mi familia. Infinitas gracias a **Sofía**, por su paciencia y generosidad, por respaldarme y alentarme en todo momento, y por su inestimable

ayuda, especialmente en la tediosa última etapa del trabajo, y sin la cual esta tesis no se hubiera podido finalizar. A mis hijos **María, Francisco y Romina** que son el motor y mi fuente de felicidad en todo momento. Por último, mis padres, **Javier y Ana**, que han sentado las bases de todos mis logros e hicieron posible con su esfuerzo el que yo pudiera estudiar medicina. Tampoco quisiera olvidar a mis hermanos.

## RESUMEN

La nefritis por IgA (NIgA) es la glomerulonefritis primaria más frecuente, y produce insuficiencia renal crónica hasta en el 40% de los casos. En ocasiones puede aparecer en el contexto de un cuadro sistémico tomando el nombre de Púrpura de Schönlein-Henoch. Su gravedad es muy variable, habiendo casos en los que la progresión es en pocos meses o años hacia la enfermedad renal crónica, y otros en los que únicamente se aprecia hematuria, sin que llegue a presentar deterioro de la función renal con el tiempo. Puede tener asociación familiar, y puede recidivar en el trasplante renal. Aunque la recurrencia no influye a corto plazo en una peor supervivencia del injerto renal sí se ha demostrado que limita la supervivencia a largo plazo. El uso de inmunosupresión más intensa tras el trasplante disminuye el riesgo de recurrencia, por lo que sería útil poder identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia e individualizar en ellos el tratamiento inmunosupresor.

Los ensayos y las herramientas que de alguna manera predicen la evolución de la NIgA se basan en los datos de la biopsia renal, en calculadoras de progresión de la enfermedad basadas en datos clínicos y analíticos y en algunos biomarcadores relacionados con la activación del linfocito B, la secreción de Inmunoglobulinas por parte de la célula plasmática, y las alteraciones en la glicosilación de la Inmunoglobulina A (IgA).

Estudios recientes han descrito nuevos marcadores serológicos que potencialmente podrían permitir identificar los pacientes con mayor riesgo de recurrencia y severidad de forma no invasiva, pero no se conoce con precisión la utilidad de dichos marcadores en ambos contextos, en el seguimiento de la NIgA y en la recurrencia postrasplante, por lo que la biopsia renal sigue siendo la herramienta principal diagnóstica y pronóstica de esta entidad.

La biopsia renal es un procedimiento invasivo que no está exento de riesgos, por lo que predecir la evolución de la NIgA con técnicas no invasivas ha sido y sigue siendo la principal diana de los esfuerzos realizados en los últimos años.

En el desarrollo de esta tesis se tuvo como primer objetivo conocer la capacidad que tenían para predecir la evolución de la NIgA tanto la escala de la clasificación histológica de Oxford (MEST-C) como una calculadora de progresión basada en datos clínicos y analíticos (IgANPC). Esto nos permitió tener bien identificada nuestra población con NIgA y su riesgo de progresión hacia la enfermedad renal crónica. En segundo lugar, nos propusimos conocer la utilidad de distintos marcadores serológicos para predecir, por un lado, el riesgo de recurrencia de la NIgA tras el trasplante y, por otro, el riesgo de progresión hacia la enfermedad renal crónica estadio 5 de los pacientes con NIgA en el riñón nativo. Entre estos biomarcadores serológicos analizados estaban la IgA deficiente de galactosa o hipogalactosilada (IgA1-Gd), el factor activador del linfocito B (BAFF) y el ligando inductor de la proliferación (APRIL). Estos biomarcadores se determinaron mediante test de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

Se concluye que la calculadora de progresión IgANPC añade información independiente del MEST-C en nuestra población, aunque ambas se relacionaron con la evolución de la enfermedad. Por otro lado, se demostró que, aunque ni los valores de IgA1-Gd ni de BAFF ni de APRIL pretrasplante se relacionaron con un mayor riesgo de recurrencia postrasplante, unos valores de APRIL elevados en sangre postrasplante sí se asociaron con la reaparición de la NIgA en el injerto renal. En este sentido, valores elevados de APRIL al sexto mes predicen la recidiva de esta entidad en el paciente trasplantado. Por último, detectamos que valores más elevados de IgA1-Gd en el momento de la biopsia de riñones nativos al diagnóstico de la enfermedad se relacionaron con una peor evolución de la enfermedad en estos pacientes.

## SUMMARY

IgA nephropathy (IgA) is the most common primary glomerulonephritis and causes chronic kidney failure in up to 40% of cases. Sometimes it can appear in the context of a systemic disease that takes the name of Schönlein-Henoch purpura. Its severity is highly variable, there are cases in which the progression is in a few months or years towards chronic kidney disease, and others in which only hematuria is observed, without deterioration of kidney function over time. It may have a family association and it may recur in kidney transplantation. Although recurrence does not influence short-term survival of the kidney graft, it has been shown to limit long-term survival. The use of more intense immunosuppression after transplantation reduces the risk of recurrence, so it would be useful to be able to identify patients with a higher risk of recurrence and individualize immunosuppressive treatment for them.

The trials and tools that in some way predict the evolution of IgAN are based on the data from the renal biopsy, calculators of disease progression and some biomarkers related to the activation of the B lymphocyte, the secretion of immunoglobulins by the plasma cell, and alterations in glycosylation of IgA.

Recent studies have described new serological markers that could potentially allow the identification of patients with a higher risk of recurrence and severity in a non-invasive way, but the usefulness of these markers in both contexts, in the follow-up of IgAN and in post-transplant recurrence, is not it is precisely known, so renal biopsy continues to be the main diagnostic and prognostic tool for this entity.

However, renal biopsy is an invasive procedure, which is not free of risks, so predicting the evolution of IgA nephritis with non-invasive techniques has been and continues to be the main target of the efforts made in recent years. This thesis provides new data to the existing literature on the prognosis and recurrence of this disease through retrospective studies in a selected population.

The first objective in the development of this thesis was to know the ability to predict the evolution of IgA nephropathy from the Oxford histological classification score (MEST-C) and a progression calculator based on clinical and analytical data (IgANPC). This allowed us to have well identified our population with IgAN and its risk of

progression to chronic kidney disease. Second, we set out to know the usefulness of different serological markers to predict, on the one hand, the risk of recurrence of IgA nephropathy after transplantation and, on the other, the risk of progression to end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy in the native kidney. Among these serological biomarkers analyzed are galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1), B-cell activating factor (BAFF), and a proliferation-inducing ligand (APRIL). These biomarkers were determined by enzyme-linked immunoassay.

Our study indicates that the IgA nephropathy progression calculator adds information independent of C-MEST in our population, although both are related to the evolution of the disease. On the other hand, it was shown that, although neither pre-transplant Gd-IgA1, BAFF nor APRIL were associated with an increased risk of post-transplant recurrence, elevated levels of post-transplant serum APRIL were associated with the reappearance of Nlg in the kidney graft. Likewise, high APRIL values at the sixth month predict the recurrence of this entity in the transplanted patient. Finally, we detected that the highest Gd-IgA1 values at the time of biopsy at the time of disease diagnosis in native kidneys were related to an increased risk of end-stage kidney disease in these patients.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	9
RESUMEN.....	11
SUMMARY .....	13
ÍNDICE.....	15
LISTA DE ABREVIATURAS .....	17
LISTA DE TABLAS.....	21
LISTA DE FIGURAS.....	23
INTRODUCCIÓN .....	25
1. Conceptos generales de la Inmunoglobulina A .....	27
1.1. Estructura, distribución y función de la Inmunoglobulina A .....	27
1.2. Producción y regulación de la IgA .....	32
2. Glomerulonefritis IgA .....	35
2.1. Historia y caracterización de la glomerulonefritis IgA (NlgA).....	35
2.2. Características demográficas y epidemiología .....	36
2.3. Presentación clínica .....	38
2.4. Evolución.....	40
2.5. Asociación con otras entidades .....	43
2.6. Etiología y patogenia. Teoría de los cuatro “hits” .....	44
2.6.1. Primer hit: IgA1 Galactosil-deficiente (IgA1-Gd) .....	45
2.6.2. Segundo hit: producción de autoanticuerpos contra los glucosacáridos expuestos de la región bisagra .....	47
2.6.3. Tercer hit: formación de complejos inmunes.....	48
2.6.4 Cuarto hit: depósito glomerular de los inmunocomplejos, proliferación mesangial y progresión del daño renal hacia la enfermedad renal crónica .....	49
2.7. Diagnóstico.....	51
2.8. Hallazgos histológicos en la biopsia renal.....	53
2.9. Tratamiento.....	57
2.9.1. Indicaciones del tratamiento .....	57
2.9.2. Fármacos no inmunosupresores .....	58
2.9.3. Fármacos Inmunosupresores .....	60
2.10. Pronóstico de la enfermedad renal .....	62

2.10.1. Factores demográficos implicados en el pronóstico .....	63
2.10.2. Factores pronósticos clínicos .....	63
2.10.3. Calculadora de progresión de la enfermedad .....	65
2.10.4. Clasificación de Oxford (índice MEST-C) .....	67
2.10.5. Biomarcadores serológicos .....	74
2.10.5.1. Alteraciones relacionadas con la molécula IgA1.....	74
2.10.5.2. Papel de BAFF/APRIL y Alfa-Defensinas.....	78
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>83</b>
3. Hipotesis.....	85
4. Objetivos .....	87
4.1. Primer objetivo.....	87
4.2. Segundo objetivo.....	87
4.3. Tercer objetivo.....	88
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>89</b>
5. Material y métodos.....	91
5.1. Material y métodos del primer objetivo.....	91
5.2. Material y métodos del segundo objetivo.....	94
5.3. Material y métodos del tercer objetivo.....	97
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>101</b>
6. Resultados .....	103
6.1. Resultados del primer objetivo.....	103
6.2. Resultados del segundo objetivo .....	115
6.3. Resultados del tercer objetivo .....	129
7. Discusión .....	137
7.1. Discusión del primer objetivo .....	137
7.2. Discusion segundo objetivo .....	140
7.3. Discusión tercer objetivo.....	147
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>155</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>161</b>
8. Bibliografía: .....	163
<b>ANEXOS.....</b>	<b>181</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

- **AA:** aminoácidos
- **Ac:** ácido
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **APRIL:** *a proliferation inducing ligand*; ligando inductor de la proliferación
- **ARAI:** antagonistas de los receptores de angiotensina II
- **Asn:** asparagina
- **AUC:** *area under the curve*; área bajo la curva
- **BAFF:** *B cell activating factor*; factor activador del linfocito B
- **BAFF-R:** *B cell activating factor receptor*; receptor del factor activador del linfocito B
- **BCMA:** *B cell maturation antigen*; antígeno de maduración del linfocito B
- **C1GALT1:** Core-1 beta-1,3-galactosiltransferasa-1
- **CD19:** receptor celular 19
- **CD40:** receptor celular 40
- **CD40L:** ligando del receptor celular 40
- **CD89:** receptor celular 89
- **CMV:** citomegalovirus
- **CKD-EPI:** *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
- **cPRA:** *calculated panel reactive antibody*
- **E:** hiper celularidad endocapilar
- **ELISA:** ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- **ERC:** enfermedad renal crónica
- **ERCA:** enfermedad renal crónica avanzada
- **ERCT:** enfermedad renal crónica terminal
- **Fab:** fracción de unión al antígeno
- **Fc:** fracción constante
- **Fc-alfaRI:** receptor alfa linfocitario de la fracción constante
- **FGe:** filtrado glomerular estimado

- **Gal:** galactosa
- **GalNAc:** N-acetilgalactosamina
- **GALNT2:** N-acetilgalactosaminiltransferasa-2
- **GALT:** *gut associated lymphoid tissue*; tejido linfoide entérico
- **Gd-IgA1:** *galactose-deficient IgA1*; IgA1 deficiente en galactosa
- **Gln:** glutamina
- **GN:** glomerulonefritis
- **GWAS:** *genome wide association study*; estudio de asociación del genoma completo
- **HE:** hematoxilina y eosina
- **HTA:** hipertensión arterial
- **HSPG:** proteoglicanos de heparan sulfato
- **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- **IgA:** inmunoglobulina A
- **IgA1-Gd:** inmunoglobulina A1 deficiente de galactosa
- **IgAN:** *IgA nephropathy*
- **IgANPC:** calculadora de progresión de la nefropatía IgA
- **IgG:** inmunoglobulina G
- **IgM:** inmunoglobulina M
- **IL-10:** interleucina 10
- **IL-6:** interleucina 6
- **IS:** inmunosupresores
- **KDIGO:** *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; Enfermedad renal: mejorando objetivos globales
- **LPS:** lipopolisacárido
- **M:** hiper celularidad mesangial
- **MCP-1:** proteína quimiotáctica 1 de los monocitos
- **MEST:** *Mesangial, Endocapilar, Sclerosis and Tubulo-interstitial*; mesangial, endocapilar, esclerosis y túbulo-intersticial
- **MEST-C:** *Mesangial, Endocapilar, Sclerosis, Tubulo-interstitial and Crescents*: mesangial, endocapilar, esclerosis, túbulo-intersticial y semilunas

- **MHC:** *major histocompatibility complex*; complejo mayor de histocompatibilidad
- **mTOR:** *mammalian target of rapamycin*; molécula diana de la rapamicina en mamíferos
- **N:** nitrógeno
- **NF-kB:** factor nuclear potenciado de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas
- **NlgA:** nefropatía producida por inmunoglobulina A
- **O: oxígeno**
- **PDGF:** *platelet derived growth factor*; factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- **PAS:** *periodic acid-schiff*; ácido peryódico de Schiff
- **PDFG:** factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- **PRA:** *panel reactive antibody*; panel reactivo de anticuerpos
- **PSH:** púrpura de Schönlein-Henoch
- **RR-Fc-alfa soluble:** fracción desprendida del receptor
- **RNA:** ribonucleic acid; ácido ribonucleico
- **ROC:** *receiver operating characteristic*; característica operativa del receptor
- **S:** glomeruloesclerosis segmentaria
- **Ser:** serina
- **slgA:** IgA secretora
- **ST6GalNAc2:** alfa-N-acetilgalactosaminida alfa-2,6-sialiltransferasa 2
- **T:** atrofia tubular/fibrosis intersticial
- **TA:** tensión arterial
- **TAC1:** *transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor*; activador transmembrana e interactor modulador del calcio y ligando de ciclofilina
- **TAD:** tensión arterial diastólica
- **TAS:** tensión arterial sistólica
- **TGF:** *transforming growth factor*; factor de crecimiento transformante
- **Thr:** treonina
- **TIF:** tiempo de isquemia fría
- **TLR9:** Toll-Like Receptor 9; receptor tipo toll 9

- **TNF:** *tumor necrosis factor*; factor de necrosis tumoral
- **TNFR: TNF:** *tumor necrosis factor receptor*; receptor del factor de necrosis tumoral
- **TSLP:** *thymic stromal lymphopoietin*; linfopoyetina estromal tímica
- **TSR:** tratamiento sustitutivo renal
- **VHB:** virus de la hepatitis B
- **VHC:** virus de la hepatitis C
- **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> <i>Registro español de glomerulonefritis.</i> _____	<b>40</b>
<b>Tabla 2.</b> <i>Factores clínicos e histológicos asociados a mal pronóstico.</i> _____	<b>74</b>
<b>Tabla 3.</b> <i>Principales estudios de los marcadores relacionados con la detección de IgA1-Gd relacionados con su utilidad diagnóstica.</i> _____	<b>76</b>
<b>Tabla 4.</b> <i>Principales estudios de los marcadores relacionados con la detección de IgA1-Gd relacionados con su utilidad pronóstica.</i> _____	<b>78</b>
<b>Tabla 5.</b> <i>Principales estudios en los que se relacionan BAFF, APRIL y <math>\alpha</math>-defensina con la NIgA.</i> _____	<b>80</b>
<b>Tabla 6.</b> <i>Variables clínicas y analíticas incluidas en la escala pronóstica IgANPC.</i> ____	<b>93</b>
<b>Tabla 7.</b> <i>Cuadro descriptivo de las variables más representativas.</i> _____	<b>104</b>
<b>Tabla 8.</b> <i>Relación entre las variables del MEST y el valor de IgANPC.</i> _____	<b>106</b>
<b>Tabla 9.</b> <i>Correlación entre el porcentaje de glomerulos esclerosados, de semilunas y la escala IgANPC.</i> _____	<b>107</b>
<b>Tabla 10.</b> <i>Relación entre las variables clínicas e histológicas con el FGe&lt;30ml/min.</i>	<b>108</b>
<b>Tabla 11.</b> <i>Correlación entre las variables histológicas y clínicas.</i> _____	<b>109</b>
<b>Tabla 12.</b> <i>Correlación entre las diferentes variables clínicas y la escala IgANPC.</i> ____	<b>110</b>
<b>Tabla 13.</b> <i>Estudio multivariante por regresión lineal de IgANPC (muestra dependiente) y diferentes variables en el momento de la biopsia renal.</i> _____	<b>111</b>
<b>Tabla 14.</b> <i>Riesgo de alcanzar FGe&lt;30ml/min en función de IgANPC.</i> _____	<b>112</b>
<b>Tabla 15.</b> <i>Relación entre IgANPC y E y T y el riesgo de alcanzar FGe&lt;30ml/min.</i> ____	<b>115</b>

<b>Tabla 16.</b> <i>Características principales de los pacientes trasplantados renales con recidiva de NIgA y sin recidiva tras el trasplante.</i>	<b>116</b>
<b>Tabla 17.</b> <i>Valores de APRIL, BAFF y Defensina en los pacientes receptores de trasplante renal con y sin recidiva de NIgA.</i>	<b>118</b>
<b>Tabla 18.</b> <i>Características de los pacientes trasplantados con y sin recurrencia de NIgA mediante biopsia renal.</i>	<b>122</b>
<b>Tabla 19.</b> <i>Valores de APRIL, BAFF y Defensina en pacientes trasplantados con y sin recurrencia de NIgA mediante biopsia renal.</i>	<b>123</b>
<b>Tabla 20.</b> <i>Características principales de los pacientes de una cohorte prospectiva de trasplantes renales.</i>	<b>126</b>
<b>Tabla 21.</b> <i>Características principales de los pacientes biopsiados con NIgA y de aquellos con otros diagnósticos.</i>	<b>129</b>
<b>Tabla 22.</b> <i>Variables relacionadas con el riesgo de llegar a ERC estadio 5.</i>	<b>134</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> <i>IgA Monomérica</i> _____	<b>28</b>
<b>Figura 2.</b> <i>Estructura dimérica de la IgA1 plasmática.</i> _____	<b>30</b>
<b>Figura 3.</b> <i>Distribución Mundial de la NIgA. Porcentaje diagnóstico de la NIgA entre las enfermedades glomerulares biopsiadas.</i> _____	<b>37</b>
<b>Figura 4.</b> <i>Prevalencia y evolución temporal de las nefropatías biopsiadas más frecuentes. Datos del registro de la SEN 202038</i> _____	<b>38</b>
<b>Figura 5.</b> <i>Etiopatogenia de la NIgA. Teoría de los 4 “hit”.</i> _____	<b>51</b>
<b>Figura 6.</b> <i>Depósito mesangial de IgA por inmunofluorescencia.</i> _____	<b>54</b>
<b>Figura 7.</b> <i>Proliferación mesangial.</i> _____	<b>55</b>
<b>Figura 8.</b> <i>Glomérulo con proliferación mesangial, endocapilar focal y segmentaria, areas de necrosis fibrinoide junto con atrofia tubular y fibrosis intersticial.</i> _____	<b>56</b>
<b>Figura 9.</b> <i>Glomérulo con expansión mesangial PAS positiva.</i> _____	<b>69</b>
<b>Figura 10.</b> <i>Glomérulo con expansión mesangial y proliferación endocapilar.</i> _____	<b>70</b>
<b>Figura 11.</b> <i>Glomérulo con proliferación mesangial con áreas de esclerosis.</i> _____	<b>71</b>
<b>Figura 12.</b> <i>Fibrosis intersticial y atrofia tubular.</i> _____	<b>72</b>
<b>Figura 13.</b> <i>Semiluna epitelial bordeando el penacho glomerular.</i> _____	<b>73</b>
<b>Figura 14.</b> <i>Interacciones entre BAFF, APRIL y sus receptores en la célula B.</i> _____	<b>81</b>
<b>Figura 15.</b> <i>Relación entre el valore de IgANPC y las variables histológicas E y T de la clasificación MEST.</i> _____	<b>106</b>
<b>Figura 16.</b> <i>Relación entre el porcentaje de glomérulos esclerosados y de semilunas con el valor de IgANPC.</i> _____	<b>107</b>

<b>Figura 17.</b> <i>Porcentaje de los diferentes grupos de IgANPC en alcanzar FGe&lt;30ml/min a lo largo del tiempo.</i>	<b>113</b>
<b>Figura 18.</b> <i>Curva ROC para predecir el riesgo de alcanzar un FGe&lt;30ml/min mediante IgANPC.</i>	<b>114</b>
<b>Figura 19.</b> <i>Evolución de los valores de APRIL en los pacientes recurrentes y no recurrentes.</i>	<b>119</b>
<b>Figura 20.</b> <i>Curva ROC del promedio de los valores de APRIL entre el 6º mes y el tercer año para discriminar la recurrencia de NIgA.</i>	<b>120</b>
<b>Figura 21.</b> <i>Curva ROC de los valores medios de APRIL entre 6 meses y 3 años para discriminar la recurrencia de NIgA en pacientes biopsiados.</i>	<b>124</b>
<b>Figura 22.</b> <i>Incremento de APRIL pretrasplante y a los 6 meses en pacientes tratados con timoglobulina y no tratados.</i>	<b>128</b>
<b>Figura 23.</b> <i>Distribución de la IgA1-Gd entre los pacientes biopsiados con y sin NIgA.</i>	<b>130</b>
<b>Figura 24.</b> <i>AUC-ROC de IgA1-Gd para discriminar NIgA en la biopsia renal.</i>	<b>131</b>
<b>Figura 25.</b> <i>Distribución de IgA1-Gd en función de los valores de M y T del MEST en la biopsia renal.</i>	<b>132</b>
<b>Figura 26.</b> <i>Riesgo acumulado de alcanzar ERC estadio 5 según los valores de IgA1-Gd.</i>	<b>135</b>



## INTRODUCCIÓN



## 1. Conceptos generales de la Inmunoglobulina A

### 1.1. Estructura, distribución y función de la Inmunoglobulina A

La inmunoglobulina A (IgA) fue descrita por primera vez en 1953 (Grabar, 1953) y es el anticuerpo más frecuente del organismo, llegando a constituir más del 70% de todas las inmunoglobulinas secretadas. Su producción se lleva a cabo por las células B a partir de la semana 11 del nacimiento, llegando a niveles máximos en la adolescencia, y manteniéndose estos en la edad adulta (Jolliff, 1982). La mayor parte de esta inmunoglobulina se encuentra en las secreciones mucosas como la saliva, leche, lágrimas, mucosidad de tracto respiratorio, genitourinario y próstata (Cerruti, 2008; Cerruti, 2011). Su estructura se basa en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Cada cadena pesada tiene una parte variable y tres partes constantes, y las cadenas ligeras tienen una parte variable y una constante. Después de la síntesis de las cadenas proteicas de IgA, éstas son modificadas por glicosilación. Los glicanos presentes en las inmunoglobulinas juegan un papel muy importante con respecto a su funcionalidad. Su importancia radica en que juegan un rol estructural crucial que incluye: mantener la solubilidad y conformación de la proteína, facilitando el transporte subcelular, secreción, sistema de aclaramiento y el mantenimiento de las funciones efectoras (Arnold, 2007; Opdenakker, 1993). Así mismo, el glicano ayuda a mantener la estructura cuaternaria y la estabilidad de la fracción constante (Fc), así como a proporcionar epítopos para la unión de lectinas (Arnold, 2007). La glicosilación proteica es el proceso de adición seriada de carbohidratos a una proteína. Existen varios tipos de glicoproteínas, de las cuales dos son las más abundantes: las N-Glicoproteínas y las O-

Glicoproteínas. En las N-Glicoproteínas, el carbohidrato N-acetilglucosamina se une al grupo amino de la cadena lateral del aminoácido asparagina (Asn) o glutamina (Gln) de la proteína. En las O-Glicoproteínas el lugar de unión del carbohidrato N-acetilgalactosamina (GalNAc), es el grupo hidroxilo de las cadenas laterales de los aminoácidos serina (Ser) y treonina (Thr) de la proteína (Murray, 2018).

La unión N-glucosídica ocurre con el nitrógeno del grupo amida de la Asn, y se ubican en el tercio distal de la fracción constante (Fc) de la Inmunoglobulina, y el enlace O-glucosídico es con el oxígeno del grupo hidroxilo de la Ser o Thr ubicados en la zona de enlace entre la fracción constante y la fracción de unión al antígeno (Fab).

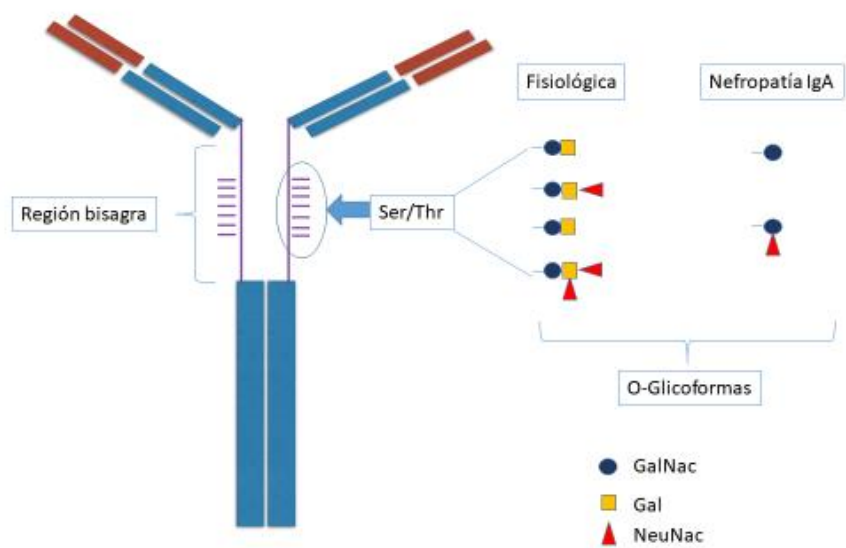
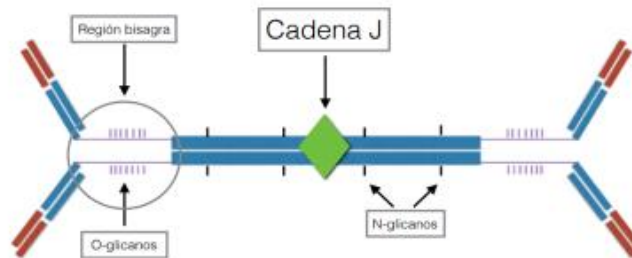


FIGURA 1. *IGA MONOMÉRICA*

Existen 2 subclases de IgA: IgA1 e IgA2, siendo la IgA1 (figura 1) más grande, consecuencia de una mayor región bisagra, no presente en la IgA2. Esta región se encuentra en la unión entre la parte constante de la IgA y la variable. Parece que esta región confiere flexibilidad para facilitar la unión de la fracción de unión al antígeno al propio antígeno. La región bisagra de la IgA1 se constituye de una secuencia de

aminoácidos unidos mediante enlaces glicosídicos de Oxígeno (O) a cadenas de carbohidratos. Estos enlaces O-glicosídicos únicamente se unen a los aminoácidos (AA) Ser y Thr (Woof and Kerr, 2006) mediante la acción de varias glicosiltransferasas que actúan de forma secuencial. En primer lugar, diversas GalNAc transferasas (GalNAc-T2, GalNAc-T1, GalNAc-T11, y GalNAc-T14) unen un residuo GalNAc a los AA Ser y Thr. Posteriormente la enzima Beta-1,3-Galactosiltransferasa une una galactosa (Gal) con enlace Beta 1,3 al residuo GalNAc. Finalmente, aunque no de forma constante, actúa la enzima alfa-2,6-sialiltransferasa, que une ácido siálico a la Gal terminal. En ocasiones se puede unir el Ac. siálico al residuo GalNAc mediante enlace alfa-2,6 utilizándose la enzima alfa-N-acetilgalactosaminida alfa-2,6-sialiltransferasa 2 (ST6GalNAc2) (Novak, 2015). La acción de estas enzimas y las diferentes posibilidades de glicosilación de la IgA1, tienen especial interés para explicar parte de la patógena de la enfermedad, como veremos más adelante. Además de esta variabilidad ya comentada en la propia molécula de la IgA, también se puede encontrar formando agregados, o en solitario. Tanto la IgA1 como la IgA2 se pueden encontrar en forma monomérica o en grupos de varias Inmunoglobulinas de igual clase (poliméricas) siendo la forma más frecuente los agregados diméricos.



**FIGURA 2.** ESTRUCTURA DIMÉRICA DE LA IGA1 PLASMÁTICA.

En las formas diméricas (figura 2), la unión de las dos IgA se produce mediante la presencia de una cadena de unión, llamada cadena J (del inglés *Joining chain*) que a su vez se estabiliza mediante una pequeña molécula llamada la partícula secretora (Monteiro, 2003). Este complejo se denomina IgA secretora (sIgA), que tiene el doble de capacidad de unión al antígeno. Las diferentes subclases de IgA están codificadas genéticamente en el cromosoma 14, en los genes alfa-1 y alfa-2 (Kerr, 1990). El subtipo de IgA que podemos encontrar en el plasma en mayor proporción (90%) es IgA1 monomérica, y en las secreciones del aparato respiratorio y gastro-intestinal suele encontrarse IgA1 polimérica (dimérica en la mayoría de los casos) mientras que en el intestino delgado y tracto genital femenino encontramos casi en exclusividad la forma dimérica IgA2. En el resto de las secreciones (leche materna, saliva y lágrimas) la proporción de IgA1 e IgA2 es similar siendo habitualmente también diméricas (Mestecky, 2005).

Dentro de las funciones de la IgA, podemos diferenciar las de la sIgA y las de la IgA plasmática. La sIgA, habitualmente presente en forma de dímeros, tiene una importancia crucial en la inmunidad innata y adaptativa de las superficies mucosas, respiratoria, gastrointestinal y genitourinaria, protegiendo estas de la invasión de diferentes patógenos. El mecanismo principal de acción es el de la exclusión inmune, que previene la adhesión de patógenos a las células huésped, de forma que la IgA liberada en el lumen interacciona con los antígenos y evita su diseminación (Monteiro, 2003). Esta acción puede neutralizar virus, toxinas, o bacterias como la *Escherichia coli* y *Shigella*, siendo también eficaz para las toxinas inflamatorias microbianas como la lipopolisaccharidae (LPS) y la enterotoxina de *Shigella*. También se conoce su capacidad para mantener la homeostasis intestinal entre el huésped y la flora bacteriana comensal, regulando colonias bacterianas, favoreciendo organismos comensales en biofilms y previniendo el sobrecrecimiento bacteriano (Suzuki, 2008). Los N- y O-glicanos que presenta la molécula, son similares a los encontrados en las superficies celulares de los microorganismos patógenos más frecuentes del tracto digestivo, por lo que parece que ocupan los receptores que habitualmente ocuparían los microorganismos patógenos, evitando la adhesión de estos a la pared de la mucosa oral o intestinal.

Respecto a la IgA plasmática, una de sus funciones importantes es la activación del sistema fagocítico mediante la unión de la porción Fc a los receptores de superficie Fc- $\alpha$ -RI (CD89) de los macrófagos, neutrófilos, monocito y otros fagocitos y la unión de la porción Fab al antígeno, favoreciendo así la fagocitosis del mismo (Ben Mkaddem, 2013). Esta unión al receptor CD89 también tiene un papel inhibitorio, regulando la respuesta celular, y jugando un papel clave en diferentes enfermedades inflamatorias como la glomerulonefritis por IgA, la Púrpura de Schönlein-Henoch o la dermatitis

herpetiforme (Aleyd, 2015). La IgA plasmática no fija el complemento, ni activa la vía clásica de este, por lo que no tiene un papel considerable en las respuestas inmunes en que se precisa la activación del complemento. Esta ausencia de activación del complemento favorece la eliminación de antígenos de la circulación sin una inflamación significativa (Ben Mkaddem, 2013; Russell, 1997). También, al igual que la sIgA, una vez que ha opsonizado una bacteria, y la porción Fc se une al receptor CD89 celular, se producen una serie de funciones proinflamatorias como la fagocitosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, degranulación, presentación de antígenos y liberación de citocinas y mediadores inflamatorios (Aleyd, 2015). Estas funciones de la IgA le confieren un papel crucial en la estabilidad entre las reacciones inflamatorias y los procesos autoinmunes en los pacientes sanos (Ben Mkaddem, 2013).

### 1.2. Producción y regulación de la IgA

La producción de la IgA libre en suero se lleva a cabo en las células plasmáticas de la médula ósea (Gommerman, 2014), mientras que la sIgA se produce de forma local en las mucosas. En el sistema gastrointestinal, la IgA proviene de los linfocitos B foliculares del tejido linfoide entérico (*gut associated lymphoid tissues*, "GALT") que lo componen las placas de Peyer, los ganglios linfáticos mesentéricos, folículos linfoides aislados y de los linfocitos B de la lámina propia (Woof and Kerr, 2006). Su producción se realiza mediante mecanismos dependientes de los linfocitos T, en las placas de Peyer, así como de forma independiente de las células T, en la lámina propia. Esta producción independiente de los linfocitos T, se lleva a cabo mediante la secreción por las células epiteliales intestinales, las células dendríticas y del estroma local de linfopoyetina



estromal tímica (TSLP), Interleucina-6 y 10 (IL-6 e IL-10), TNF-alpha, TGF-Beta-1, factor activador de los linfocitos B (BAFF) y el ligando de inducción de proliferación linfocitaria (APRIL) (Cerruti, 2011) (Fagarasan, 2008).

La regulación de su producción se lleva a cabo por moléculas que influyen en la hipermutación somática y en la conmutación de cambio de clase. Estas moléculas incluyen receptores que median la interacción entre los linfocitos T y B (CD40 y CD40L), moléculas necesarias para la edición del receptor y citocinas como TGF-beta, IL-6 e IL-10. La hipermutación somática y la conmutación de cambio de clase son críticos para varias funciones de la IgA. De cara a mantener una flora bacteriana comensal balanceada es preciso la diversificación de la IgA mediante hipermutación somática. También la conmutación de cambio de clase de las moléculas de IgM a IgA, que no fija complemento, contribuye a una respuesta inmunológica hipoinflamatoria (Cerruti, 2011) (Fagarasan, 2008).



## 2. Glomerulonefritis IgA

### 2.1. Historia y caracterización de la glomerulonefritis IgA (NIgA)

La primera referencia encontrada en la bibliografía relacionada con esta entidad data de principios del siglo XIX y describe un cuadro de hematuria macroscópica junto con clínica sistémica, como artritis, púrpura, dolor abdominal, en un niño de 5 años (Heberden, 1807). También a principios de siglo XIX es cuando se desarrolla la patología glomerular renal, con origen en la obra publicada por Richard Bright en 1827, donde hace una clasificación de los síndromes asociados al riñón y su relación con los hallazgos anatomopatológicos renales (Bright, 1827-1831). Posteriormente Johann Schönlein y su alumno, Eduard Henoch, describen un cuadro que asocia púrpura con dolor articular, dolor abdominal y hematuria, naciendo así la Púrpura de Schönlein-Henoch (Schönlein, 1846).

No fue hasta más de un siglo después, cuando se comienzan a describir las alteraciones histológicas renales en pacientes con glomerulonefritis (GN) y, con el advenimiento de la inmunofluorescencia, se empiezan a demostrar depósitos mesangiales de IgA granulares en estos pacientes, quedando así caracterizada esta enfermedad glomerular (Berger, 1967). Los datos histológicos objetivados en pacientes con Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), como son la proliferación de células y matriz mesangial, y la característica presencia de hematuria microscópica, asociada o no a episodios de hematuria macroscópica y proteinuria, se pueden encontrar de igual manera en pacientes con enfermedad glomerular aislada. Es característico el depósito de IgA en la biopsia tanto de pacientes con PSH, como en los pacientes con la NIgA, lo

que hace pensar que se trata de la misma entidad, pero esta última localizada solo en el riñón (Habib, 1994). Esta descripción de las lesiones histológicas y su correlación con los depósitos de IgA por inmunofluorescencia fue descrita por primera vez en 1968 por Jean Berger y Hinglais (Berger and Hinglais, 1968).

### 2.2. Características demográficas y epidemiología

La NIgA es la enfermedad glomerular primaria más frecuente en el mundo y una de las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica terminal (Julian, 1988). La aparición de esta enfermedad puede ser a cualquier edad, aunque lo más frecuente es en la segunda y tercera década de la vida (D'Amico, 2004). La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (Tumlin, 2007; Geddes, 2003). En una revisión sistemática realizada con muestras de biopsias de pacientes de múltiples países, se calculó que la incidencia media global de esta entidad es de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes (McGrogan, 2011).

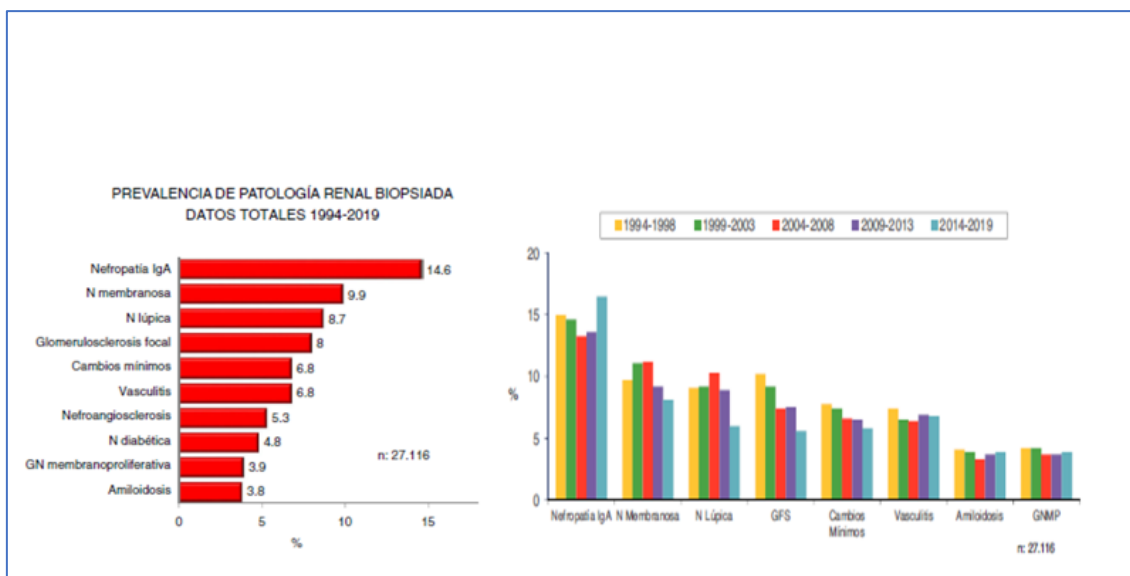
Existen importantes diferencias geográficas en su incidencia, siendo mayor en la población del este de Asia y en Europa, mientras que la incidencia es testimonial en la raza negra (Jennett, 1985; Seedat, 1998). Estas diferencias se evidencian claramente en un trabajo publicado en población China (Li, 2004) donde analizan más de 13.500 biopsias renales, encontrando una frecuencia de diagnóstico de esta entidad del 45%, mientras que en los trabajos publicados con datos de diferentes poblaciones se detecta una incidencia en Europa entre el 25 y 35% (figura 3), en Australia entre el 20 y el 3%,

en Norte America en torno a 15-27% y del 2% en Africa (Lai, 2016; D'Amico, 1987; Julian, 1988; Smith and Tung, 1985).



**FIGURA 3.** DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE LA NIGA. PORCENTAJE DIAGNÓSTICO DE LA NIGA ENTRE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES BIOPSIADAS (LAI, 2016).

En la población española, el porcentaje de diagnóstico de NIGA en las biopsias realizadas entre 1994 y 2019 fue del 14,6%, mientras que en los últimos 5 años la incidencia aumentó, y fue del 16,6% (figura 4). Analizando únicamente el grupo de edad comprendido entre los 19 y 45 años, la frecuencia de diagnóstico fue del 25% de las biopsias realizadas (Registro español de glomerulonefritis 2020). En la región de Cantabria, la prevalencia del diagnóstico de NIGA en el total de biopsias realizadas es del 22,5% si tenemos en cuenta las biopsias renales con enfermedad glomerular desde el año 2017 hasta ahora (Martin-Penagos, 2019).



**FIGURA 4.** PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS NEFROPATÍAS BIOPSIADAS MÁS FRECUENTES. DATOS DEL REGISTRO DE LA SEN 2020 (LÓPEZ-GÓMEZ, 2020).

### 2.3. Presentación clínica

La NIgA es una entidad infradiagnosticada y muy heterogénea en su evolución ya que en muchos casos la hematuria microscópica aislada cursa de forma asintomática y es preciso un análisis de orina para detectarla. En función de sus manifestaciones clínicas básicamente se podrían agrupar a los pacientes en tres grupos en relación con las diferentes presentaciones:

La primera y más frecuente, 40-50%, aparece como episodios recurrentes de hematuria macroscópica, frecuentemente de forma sincrónica con una infección, generalmente del tracto respiratorio superior. Estas infecciones bien pueden ser de causa vírica, o bacteriana, frecuentemente amigdalitis. Se piensa que el primer episodio de hematuria coincide con el establecimiento de la enfermedad. Los pacientes en ocasiones refieren dolor en el flanco durante el episodio de hematuria macroscópica en

relación con dilatación de la cápsula renal. Los episodios recurren frecuentemente en los primeros años.

Otra forma de presentación que ocurre hasta en el 30-40% de los casos es la hematuria microscópica persistente, frecuentemente asociada a proteinuria moderada. Suelen ser hallazgos de laboratorio en exploraciones de rutina, o en las realizadas durante el estudio de enfermedad renal crónica. En estos casos, también pueden aparecer episodios de hematuria macroscópica hasta en el 20-25% de los pacientes.

En menos del 10% de los pacientes, la NIgA se presenta bien como síndrome nefrótico, o bien como insuficiencia renal rápidamente progresiva, con edema, hipertensión arterial (HTA), y deterioro de la función renal, siempre con hematuria. Raramente, además, la IgA se presenta en forma de hipertensión maligna. En estos casos, lo más probable es que el paciente presentase antes una enfermedad por IgA durante años, y que en el momento del diagnóstico ya se evidencia enfermedad renal e HTA.

También es poco frecuente la aparición de un fracaso renal agudo con oliguria. Esto suele ser consecuencia de un bloqueo tubular por obstrucción intratubular producida por los hematíes. Normalmente es un fenómeno reversible (Gutierrez, 2007). La NIgA puede debutar también como un fracaso renal agudo en los casos de glomerulonefritis extracapilar IgA. En estos casos es característico un curso muy agresivo y que evoluciona sin tratamiento hacia la enfermedad renal terminal en pocos meses.

En España los datos relativos a su presentación clínica los podemos encontrar en el registro español de glomerulonefritis realizado por la Sociedad Española de Nefrología. En la tabla 1 se resumen estos datos.

TABLA 1. REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS. PERIODO 1994-2013.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	POBLACIÓN TOTAL n=2919	15-65 AÑOS	>65 AÑOS
Sexo (%H)	75,1		
HTA (%)	52,8		
Años	41,0±17,6	40,1±13,1	72,9±5,2
Creatinina sérica (mg/dl, mediana)	2,1±2,2	2,0±1,9	2,9±2,8
Proteinuria (mg/24h, mediana)	2,5±2,6	2,5±2,5	2,9±2,8
MDRD4	60,2±45,2	55,8±32,1	29,3±21,0
SINDROMES MAS FRECUENTES			
Alteraciones urinarias asintomáticas (%)	37,7	39,9	18,9
Hematuria macroscópica (macroscópica/microscópica)	11,8	9,4	0,3
Síndrome nefrótico (%)	13,2	12,7	17,9
Insuficiencia renal aguda (%)	11,5	9,8	34,7
Insuficiencia renal crónica (%)	16,7	18,2	16,5
Síndrome nefrítico (%)	6,9	6,9	8,4

## 2.4. Evolución

En la nefropatía por IgA el curso clínico puede ser en ocasiones indolente, pudiendo aparecer durante muchos años la hematuria aislada como única manifestación de la enfermedad y sin progresión en el tiempo. Un número no despreciable de pacientes, hasta el 40% en algunas series, progresan a lo largo de los años hacia una enfermedad renal crónica, llegando a precisar tratamiento sustitutivo renal tras décadas de padecer la nefropatía. En ocasiones, también se puede producir una enfermedad que progresa en meses o pocos años hacia la enfermedad renal terminal de una forma rápida (Radford,1997; D'Amico, 2004).



Dada esta variabilidad respecto a la progresión y el pronóstico, lo que inicialmente se consideraba una entidad benigna, con un excelente pronóstico, a día de hoy sabemos que no es así, siendo la causa glomerular primaria más frecuente de entrada en diálisis (Ibels, 1994; Briganti, 2001; D'Amico, 1987). La supervivencia renal a 10 años en los estudios realizados en Europa, Asia y Australia es del 81-87% (D'Amico, 2004; Le, 2012), incrementándose la necesidad de hacer diálisis o cualquier otra modalidad de tratamiento sustitutivo renal (TSR) hasta en el 50% de los pacientes tras 20-25 años de seguimiento (Geddes, 2003). En la población pediátrica, la supervivencia renal a los 15 años después del diagnóstico es del 94%, según un reciente estudio (Coppo, 2017).

Tras el trasplante renal, la recidiva es frecuente en el órgano trasplantado, observándose en torno al 30% en las diferentes series estudiadas (Moroni G, 2019), suponiendo a largo plazo la pérdida de hasta el 17% de los trasplantes con recurrencia (Odum J, 1994). No parece que el tratamiento inmunosupresor clásico, basado en ciclosporina con azatioprina y esteroides, evite la recidiva histológica o clínica de la enfermedad (Kessler, 1996), sin embargo en varios estudios en los que se usa un tratamiento inmunosupresor más potente, evitando la retirada de los corticoides (Clayton, 2011), usando micofenolato de mofetilo en vez de azatioprina, y también en las pautas en las que se usa timoglobulina de inducción, la recidiva de la enfermedad se ve reducida (Pazik, 2006; Ponticelli, 2001; Ortiz, 2012).

Un factor importante relacionado con el diagnóstico de recidiva tras el trasplante es la política de cada centro respecto a las biopsias del injerto, ya que hay centros en los que se realizan biopsias de protocolo tras el trasplante y, en otros, únicamente son

realizadas por indicación clínica. Se ha observado que la frecuencia de la recidiva de la NIgA en el injerto está estrechamente relacionada con el tiempo entre el trasplante y la biopsia renal (Odum, 1994).

Estos hallazgos hacen suponer que puede haber depósito mesangial de IgA de forma temprana tras el trasplante en un número no despreciable de pacientes y que se va incrementando la tasa de recurrencia a medida que pasa el tiempo, llegando hasta el 44% (Kim, 2001) cuando se prolonga el tiempo de seguimiento. Esta recidiva no parece que se relacione con un peor pronóstico del injerto a corto plazo, pero sí a partir de los 10-12 años del trasplante, donde se aprecia una mayor progresión y menor duración del injerto en los pacientes con recidiva (Kim, 2001; Jeong, 2004). También es importante de cara a una posible recidiva más agresiva tras el trasplante aquellos factores que tienen que ver con la severidad de la enfermedad pretrasplante, la recidiva temprana o la pérdida de un injerto previo por la reaparición de la NIgA (Lionaki, 2017).

Aunque habitualmente la NIgA se presenta de forma aislada en la familia, se ha descrito cierta agregación familiar. Existe una forma familiar de nefropatía IgA que ocurre en el 10-15% de los casos en los que se hace un estudio detallado de la familia (Kiryluk, 2010). En la mayoría de las familias afectadas, la enfermedad aparentemente se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta (Assadi, 2005; Packham, 2007).

## 2.5. Asociación con otras entidades

La presentación más frecuente de la NIgA suele ser una afectación limitada a los riñones, sin embargo, en múltiples ocasiones puede coexistir con otras enfermedades.

Cuando la enfermedad renal se acompaña de púrpura palpable, producida por una vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA, junto con artralgias/artritis, dolor abdominal agudo y/o fiebre el cuadro se denomina Púrpura de Schönlein-Henoch y recientemente también se la ha venido a llamar vasculitis IgA (Jennette, 2013). En esta entidad, los hallazgos de la biopsia son indistinguibles a los objetivados cuando solamente hay afectación renal. Es una enfermedad más frecuente en pacientes menores de 20 años, y cuando ocurre en adultos, suele ser un cuadro más agresivo, que con frecuencia evoluciona hacia la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) definida como filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 15ml/min o necesidad de TSR, bién diálisis o trasplante renal (Blanco, 1997).

La asociación más frecuente de la NIgA es con los pacientes cirróticos o con enfermedad hepática grave predominantemente alcohólica, aunque también en pacientes con hepatopatía de otras causas, como la hepatopatía por VHB (Wang, 2003), VHC (McGuire, 2006), e incluso en niños con atresia biliar o déficit de alfa-1-antitripsina (Noble-Jamieson, 1992). En estos pacientes la NIgA es la enfermedad glomerular más frecuente (Newell, 1987; Pouria, 1999). La alta incidencia en estos pacientes probablemente se deba a una disfunción de las células de Kupffer del hígado, que son incapaces de eliminar los complejos de IgA (Amore, 1994). A diferencia de lo que ocurre en los riñones, el depósito hepático de IgA es tanto de IgA1 como de IgA2.

En la celiaquía también se ha detectado una alta asociación con la NIgA, detectándose en algunas series hasta en el 33% de los pacientes celíacos. Se especula que la ingestión de la glucoproteína gliadina (trigo), por estos pacientes, favorece la formación de anticuerpos anti-gliadina de tipo IgA formando complejos gliadina-antigliadina circulantes. Estos inmunocomplejos se depositan en el glomérulo, y se ha relacionado valores elevados de anticuerpos anti-gliadina con la actividad de la enfermedad (Fornasieri, 1987).

Los pacientes con infección por VIH también tienen una alta incidencia de esta glomerulonefritis. Si bien hace algunos años, la enfermedad glomerular más frecuente en los pacientes VIH era la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, últimamente ha ido aumentando la incidencia de la NIgA. Una posible explicación es que en los pacientes con VIH hay una sobreproducción de IgA sérica de forma constante. Esto favorece la formación de inmunocomplejos de IgA con IgG o IgM. Se ha descrito la asociación a otras enfermedades autoinmunes, como la dermatitis herpetiforme, espondilitis anquilosante, Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y en la granulomatosis con poliangeítis (Hernández, 1997; Hubert, 1984, Hirsch, 1992; Forshaw 2005).

### 2.6. Etiología y patogenia. Teoría de los cuatro “hits”

La etiología de la NIgA es desconocida en la mayor parte de los casos. Sabemos que la elevación aislada de los valores séricos de IgA no es un factor suficiente para producir la enfermedad. También es conocida la heterogeneidad de esta entidad, por lo que se supone que hay varios mecanismos implicados en la génesis de la

glomerulonefritis por IgA (Barratt, 2004; Hiki, 2001; Smith, 2006). Se presupone un trasfondo genético favorable, ya que hay cierta asociación familiar (Julian, 1985; Schena, 1995; Scolari, 1999; Hsu, 2000; Schena, 2002; Gharavi 2000) y se han descrito variantes en múltiples loci de alelos tanto del Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) como del no-MHC (Gharavi, 2011, Kiryluk 2014, Gharavi, 2000; Feehally, 2010; Yu, 2011; Bisceglia, 2006). También se ha asociado a la exposición a antígenos alimentarios, ambientales o a infecciones por algunas bacterias o virus (CMV, Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus aureus y toxoplasmosis) (Sharmin, 2004; Koyama, 2004; Nasr, 2003; Suzuki, 1994; Waldo, 1989; Park, 1994; Satoskar 2006).

En los últimos años se han postulado múltiples teorías para explicar la génesis de la NIgA, siendo la hipótesis de los “4 hits” la más aceptada actualmente (figura 5).

#### 2.6.1. Primer hit: IgA1 Galactosil-deficiente (IgA1-Gd)

Los datos actuales indican que los pacientes con nefropatía IgA tienen una cantidad más elevada de IgA1-Gd en suero en comparación con los pacientes sin la enfermedad. Esta hipoglicosilación es habitual en las mucosas. El problema parece ocurrir cuando aumenta esta IgA1-Gd a nivel plasmático. La elevación de esta molécula en plasma en cantidades significativas, en vez de en las mucosas, parecen ser un actor importante en la génesis de esta entidad (Hiki, 1998; Coppo, 2004; Giannakakis, 2007; Moldoveanu, 2007). Estos niveles elevados de IgA1-Gd en suero parece relacionarse con el depósito en el tejido renal, ya que también se ha encontrado depositada esta misma molécula en el mesangio renal en biopsias (Hiki, 2001; Allen, 2001; Berthoux, 2012). Estos mismos hallazgos se han encontrado tanto en niños con nefropatía IgA como con púrpura de Schönlein-Henoch (Lau, 2007).

En los pacientes con NlgA se ha detectado que son las células B plasmáticas las que secretan principalmente IgA1 polimérica deficiente en galactosa (Suzuki, 2009), y varios estudios apuntan a una disfunción postranscripcional, es decir una disfunción de las galactosiltransferasas que intervienen en la O-glicosilación de la molécula. En este sentido los microRNA Let-7b y miR-148b están relacionados con la glicosilación deficiente de la IgA1, y se encuentran sobreexpresados en las células mononucleares en sangre periférica de pacientes con NlgA. Estos microRNA regulan la enzima N-acetilgalactosaminiltransferasa-2 (GALNT2) y Core-1 beta1,3 galactosiltransferasa-1 (C1GALT1) respectivamente reduciendo su expresión (Li, 2014; Serino, 2015).

La aparición de los episodios de hematuria macroscópica después de una infección de vías respiratorias altas en pacientes con esta enfermedad sugiere que la IgA1-Gd podría provenir de las mucosas (como ya hemos comentado, la IgA polimérica y de subclase 1 es típica del tracto gastrointestinal y mucosas respiratorias). Además, se ha objetivado depósito de sIgA en el mesangio renal (Oortwijn, 2007), y también se ha observado un incremento de IgA galactosil-deficiente (IgA1-Gd) circulante cuando ésta se expone a antígenos de mucosas en comparación a cuando se expone a antígenos sistémicos, sugiriendo así que se producen distintas glicoformas dependiendo del lugar de exposición del antígeno, y probablemente haya un desplazamiento de las células B del compartimento de mucosas al compartimento sistémico, al encontrar una proporción significativamente incrementada de IgA1-Gd en suero de pacientes con NlgA (Smith, 2006).

Asimismo, la molécula de IgA1 encontrada en pacientes con NlgA tiene una estructura polimérica (Barrat, 1999; Layward, 1993; Leinikki, 1987), presenta una cadena J

(Tomana, 1999), y son inmunoglobulinas de baja afinidad (Laward, 1994); todas estas son características de la IgA proveniente de las mucosas. Los resultados referidos podrían sugerir que la deficiencia de O-glicosilación en la IgA1 no es debida a un defecto en la capacidad de glicosilación, sino que es un reflejo de la situación inmunológica en la que se produce la Inmunoglobulina.

#### 2.6.2. Segundo hit: producción de autoanticuerpos contra los glucosacáridos expuestos de la región bisagra

La IgA1-Gd en plasma, a diferencia de en las mucosas, forma agregados de inmunoglobulinas con otras moléculas IgA1-Gd. Estos agregados están compuestos de varias moléculas de IgA1-Gd junto con anticuerpos de clase IgG e IgA que se unen al residuo N-acetilgalactosamina de la IgA1 (Barrat, 2009; Suzuki, 2009). En un estudio realizado por Suzuki et al, que consta de una muestra pequeña (7 casos y 6 controles) pero con resultados muy reveladores, ha demostrado que en el 85% de los pacientes con nefropatía IgA hay una mutación de sustitución de alanina por serina en la región Fab de la IgG. Los anticuerpos IgG anti-IgA1-Gd contienen una secuencia de aminoácidos en la región variable de la cadena pesada, Y1CS3, que es diferente de la secuencia encontrada en los controles sanos, la cual es Y1CA3. Se ha demostrado que el residuo S3 es crítico para facilitar la unión a IgA1-Gd. Este no se observa en el ADN de la línea germinal y parece ser el resultado de una mutación somática probablemente favorecida por la exposición a antígenos ambientales específicos (Suzuki, 2009; Huang, 2016).

El origen de la producción de estos anticuerpos dirigidos contra la IgA1-Gd no está claro. Se piensa que pueden ser la consecuencia de la respuesta a virus o bacterias que expresan GalNac en su superficie, u originarse mediante una mutación somática durante

la respuesta inmune (Cisar, 1995). Distintos grupos han utilizado estos marcadores serológicos para valorar la actividad de la enfermedad y su respuesta a distintos tratamientos. Berthelot, et al., demostraron que los niveles IgA1-Gd, IgG anti-IgA1-Gd y el complejo CD89-IgA soluble, predicen la recurrencia tras el trasplante renal (Berthelot, 2015). Estos anticuerpos de tipo IgG son parte determinante de la patogenia de la NIgA como demostró el grupo de trabajo de Yanagawa et al, objetivando que la determinación de IgG anti-IgA galactosil-deficiente (IgA1-Gd) tenía un área bajo la curva ROC de 0,813 para discriminar la nefropatía IgA de otras enfermedades renales crónicas de causa autoinmune (Yanagawa, 2014).

### 2.6.3. Tercer hit: formación de complejos inmunes

La IgA1 hipoglicosilada forma agregados poliméricos con otras moléculas de IgA1. Estos agregados poliméricos, tras entrar en contacto con los receptores Fc alfa de linfocitos y monocitos, se transforman en complejos IgA poliméricos junto con la fracción desprendida del receptor (RR-Fc-alfa soluble) siendo este conjunto lo que se deposita en el mesangio glomerular. Una vez allí, se produce una reacción antigénica al quedar expuesta la región hipoglicosilada, formándose autoanticuerpos IgG circulantes, que cuando se unen a la IgA1 polimérica, da lugar a los inmunocomplejos que son una pieza clave en la patogénia de la enfermedad (Moldoveanu, 2007; Monteiro, 2003; Berger and Hinglais, 1968; D'Amico, 2004; Monteiro, 2005; Shimozato, 2008).

También se ha implicado a las lectinas de origen alimentario en la formación de los complejos inmunes con moléculas de IgA1-Gd, al encontrarse anticuerpos contra estas moléculas en pacientes con NIgA (Coppo, 1989; Rostoker, 1989). Además, se han encontrado complejos circulantes de IgA con proteínas de matriz extracelular (Van den



Wall Bake, 1992; Davin, 1991). Por último, sabemos que también la IgA1-Gd forma inmunocomplejos con el receptor de membrana linfocitario Fc-alfaRI. El dominio extracelular del receptor se desprende, generándose un complejo circulante de IgA1-Fc-alfaRI (Monteiro, 2002). Estos complejos inmunológicos formados por la IgA1 y el Fc-alfaRI se detectan también depositados en el mesangio de pacientes con la enfermedad renal (Robert, 2015).

#### 2.6.4 Cuarto hit: depósito glomerular de los inmunocómplejos, proliferación mesangial y progresión del daño renal hacia la enfermedad renal crónica

El cuarto “hit” es el depósito mesangial de los inmunocomplejos, y con ello la lesión glomerular. Sabemos que la mayoría de la IgA depositada en el mesangio es mayoritariamente del tipo IgA1, habitualmente formando inmunocomplejos de IgA1 polimérica con la cadena J (Novak et al., 2007; Launay, 2000; Kokubo, 1998). También hay otros depósitos, como los de IgG y la fracción C3 del complemento (y no de C1q). Estos depósitos de IgA1 polimérica llegan al mesangio glomerular probablemente por ser demasiado grandes para atravesar el endotelio vascular a otros niveles, pero sí son capaces de atravesar el endotelio fenestrado glomerular, favoreciendo su paso al mesangio.

Hay dos teorías para explicar que no se aclaren estos depósitos a nivel mesangial. La primera es que la tasa de producción de los inmunocomplejos es mayor que la capacidad del mesangio para eliminarlos. La segunda es que la IgA depositada es resistente al aclaramiento mesangial. A pesar del depósito mesangial de la IgA necesario para hacer el diagnóstico de una NlgA, no siempre que hay este depósito se produce la enfermedad renal. Se especula con que una unión alterada de la IgA con uno o varios

receptores mesangiales podría justificar este insuficiente aclaramiento de la molécula, que llevaría a su acúmulo mesangial y el desarrollo del daño glomerular.

La lesión glomerular está mediada por la liberación de varias moléculas proinflamatorias y profibróticas, estimuladas por la IgA polimérica. Entre las moléculas detectadas destaca la IL-6, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el TGF-beta y diversos componentes del sistema renina-angiotensina (Barratt, 2004; Lai, 2003; Del Prete, 2003; Lai, 2004; Miyake-Ogawa, 2005; Van Den Dobbelsteen 1994; Horii, 1993; Floege, 2007; Terada, 1997). A su vez, el depósito también de IgG mesangial contribuye al desarrollo de un fenotipo proinflamatorio de la célula mesangial, que favorece el daño renal (Emancipator, 1994; Rauterberg, 1987; O'Donoghue, 1991; Shin, 2016).

Esta activación mesangial influye también sobre la célula podocitaria. Se sabe que el TNF-alfa y el TGF-beta, derivados del mesangio glomerular, influyen en el fenotipo del podocito, favoreciendo la expresión de nefrina, ezrina y podocina, y la secreción de TNF-alfa (Lai, 2009; Lai, 2008; Ye, 2009; Wang, 2009). Este magma de moléculas proinflamatorias y profibróticas favorece la disfunción podocitaria y el daño intersticial. Además, existe en algunos pacientes, una variante de NlgA en la que predomina la lesión podocitaria, probablemente por la interacción directa entre el podocito y los complejos inmunes de IgA (Cook, 2011; Bellur, 2017).

Por último, sabemos que la activación local del complemento influye sobre el daño glomerular. Se detecta depósito de C3 en el 90% de los pacientes con esta enfermedad. Se ha postulado que tanto la vía alternativa como la vía de las lectinas están activas, generándose toxinas anafilácticas como C3a y C5a, y el complejo de

ataque a la membrana C5b-9, favoreciendo la promoción de mediadores inflamatorios, y el aumento de la matriz mesangial (Maillard, 2015; Hisano, 2001; Roos, 2001; Matsuda, 1998).

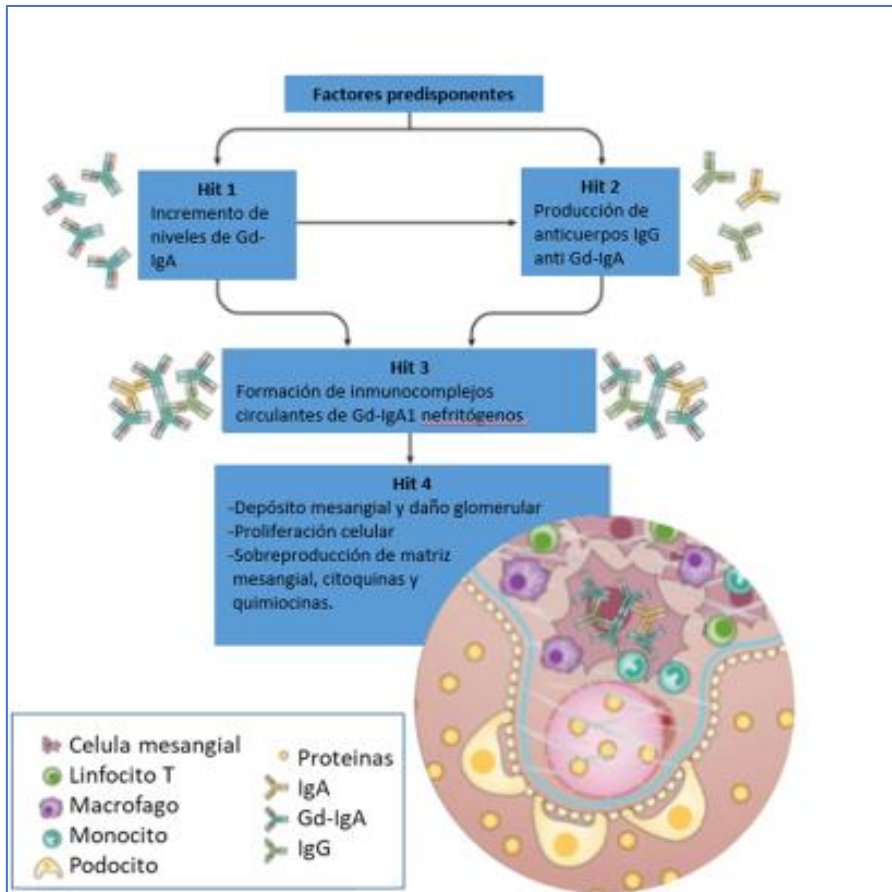


FIGURA 5. ETIOPATOGENIA DE LA NIGA. TEORÍA DE LOS 4 "HIT" (LAI, 2016).

## 2.7. Diagnóstico

Habitualmente el diagnóstico de sospecha se realiza basándose en la historia clínica, pero para su confirmación es necesario hacer una biopsia renal. En nuestro medio, la biopsia se suele indicar únicamente cuando se sospecha una enfermedad agresiva, evitándose en aquellos casos en los que no aparece proteinuria ni deterioro de la función renal.

La presentación clínica típica en forma de brotes recurrentes de hematuria macroscópica en adolescentes o adultos jóvenes de forma sincrónica con una infección, generalmente del tracto respiratorio superior, nos obliga a realizar un diagnóstico diferencial con la GN postinfecciosa. Esta entidad, a diferencia de la NIgA, suele cursar con un rápido deterioro de la función renal, e hipocomplementemia, y la aparición suele ser 14-21 días después de una infección.

En los pacientes con microhematuria aislada es necesario hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad de la membrana basal fina y el Síndrome de Alport. En estos casos la historia familiar de enfermedad renal y sordera (en el Alport) y la microscopía electrónica son de utilidad en el diagnóstico.

También es frecuente la confusión de la NIgA con infecciones del tracto urinario o litiasis urinaria. Normalmente la presencia de hematuria con hematíes dismórficos, proteinuria e HTA, y la ausencia de microorganismos en la orina nos orientan hacia un origen glomerular de la hematuria.

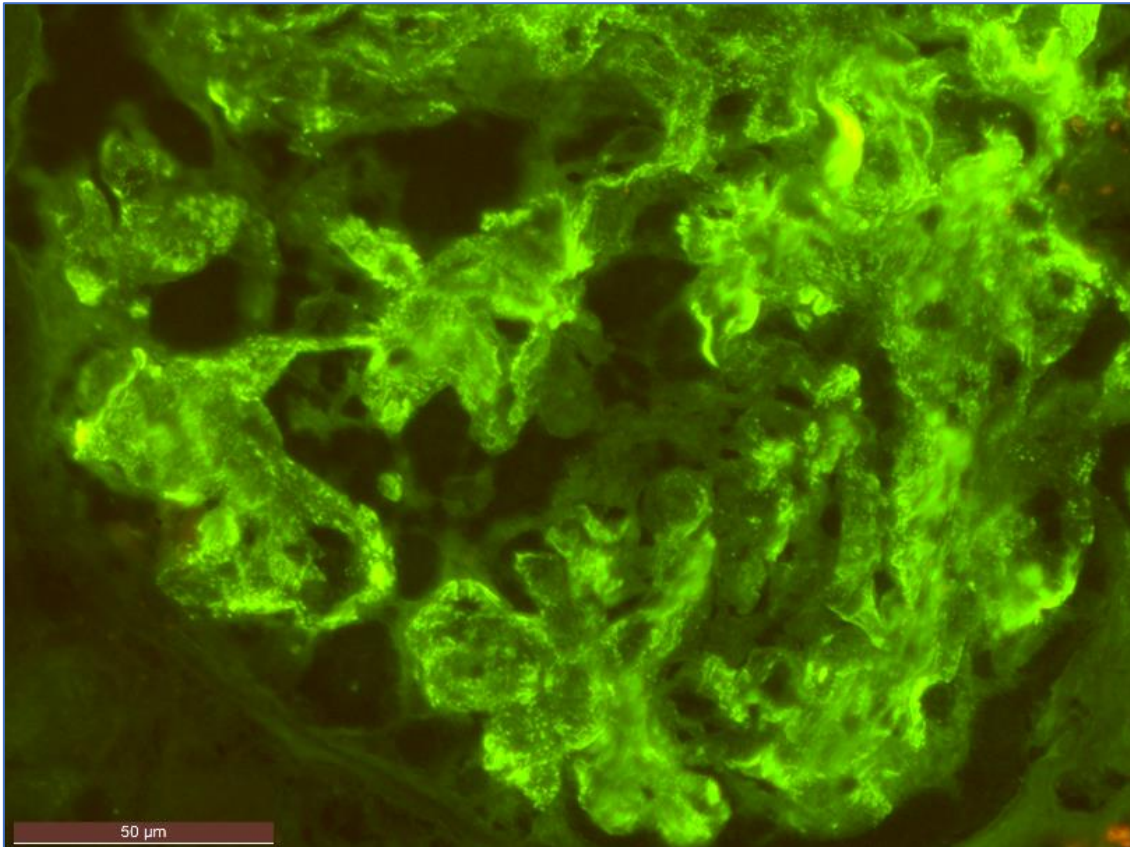
Otra forma de presentación clínica frecuente es hematuria microscópica, junto con HTA y proteinuria moderada. En estos casos debemos hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades glomerulares que cursan, o pueden cursar, con estas mismas alteraciones, como es la GN membranoproliferativa, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y otras GN que aparecen en el contexto de enfermedades sistémicas. Por ejemplo, en la púrpura de Schönlein-Henoch, el cuadro renal es el mismo, indistinguible incluso mediante biopsia renal, pero se diferencian ambas entidades en la presencia de afectación sistémica en esta última. Ante un diagnóstico tan complejo, dadas las diferentes formas de presentación clínica de la NIgA, se hace

imprescindible la realización de la biopsia renal en las formas más graves, susceptibles de tratamiento inmunosupresor.

## 2.8. Hallazgos histológicos en la biopsia renal

Es imprescindible el realizar un correcto estudio de la muestra, analizándola al menos mediante microscopía óptica e inmunofluorescencia. La muestra debe contar con suficiente material para las diferentes técnicas a aplicar. Se recomienda la presencia de un mínimo de 8 glomérulos para que sea valorable.

La lesión básica y necesaria para caracterizar la NIgA es la presencia de depósitos granulares mesangiales de IgA, dominantes o codominantes con respecto al resto de los depósitos, distribuidos de forma difusa por los ejes mesangiales de todos los glomérulos (figura 6), bien aislados o en asociación con IgG (hasta en un tercio de los casos), IgM o ambos. También la presencia del componente del complemento C3 ocurre muy frecuentemente, hasta en el 90% de los casos (Roberts, 2014). Se pueden encontrar depósitos de C4 y C4d (Endo, 1998; Roos, 2006) sin C1q habitualmente. La asociación con depósitos de C4d parece relacionarse con peor pronóstico a largo plazo (Espinosa, 2014).



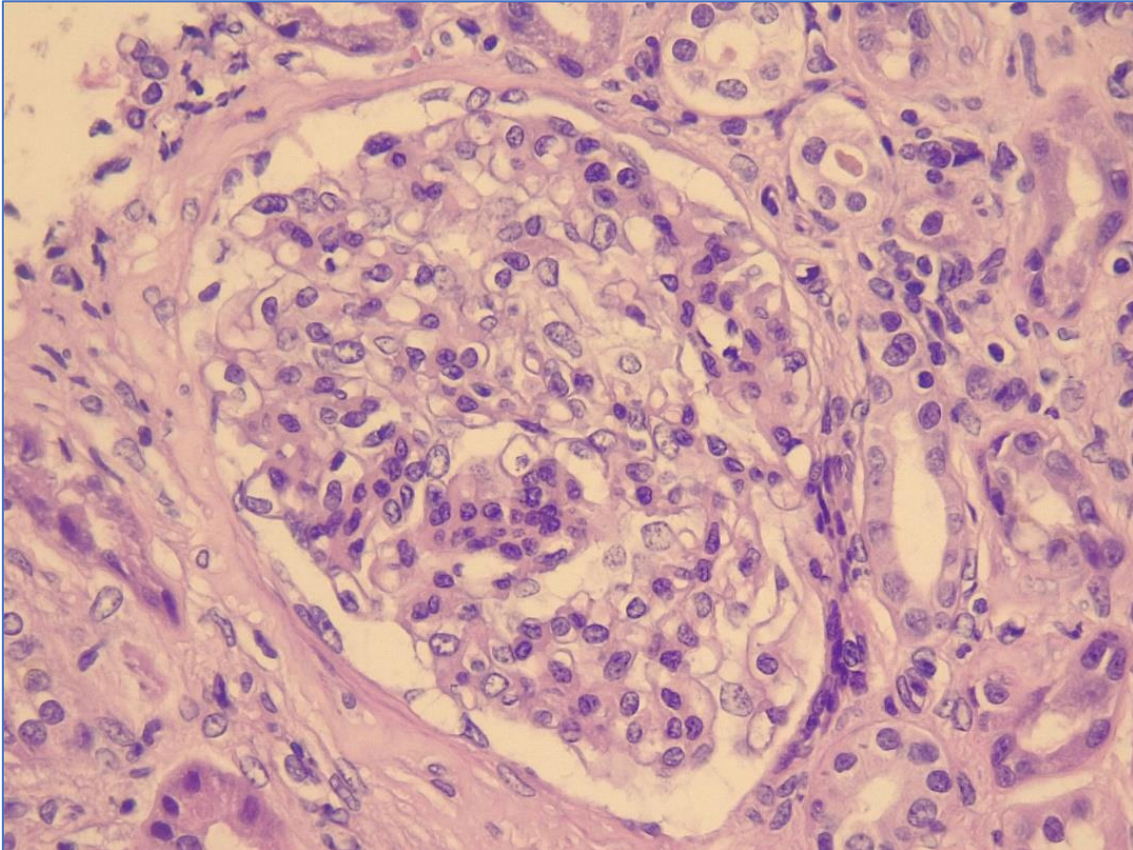
**FIGURA 6.** DEPÓSITO MESANGIAL DE IgA POR INMUNOFLUORESCENCIA.

La aportación de la microscopía electrónica es principalmente el diagnóstico diferencial con otras entidades como el Snd. de Alport o la enfermedad de la membrana basal delgada. Los depósitos de IgA mediante esta técnica aparecen localizados en los ejes mesangiales y en los espacios subendoteliales y subepiteliales (Biondo, 1995).

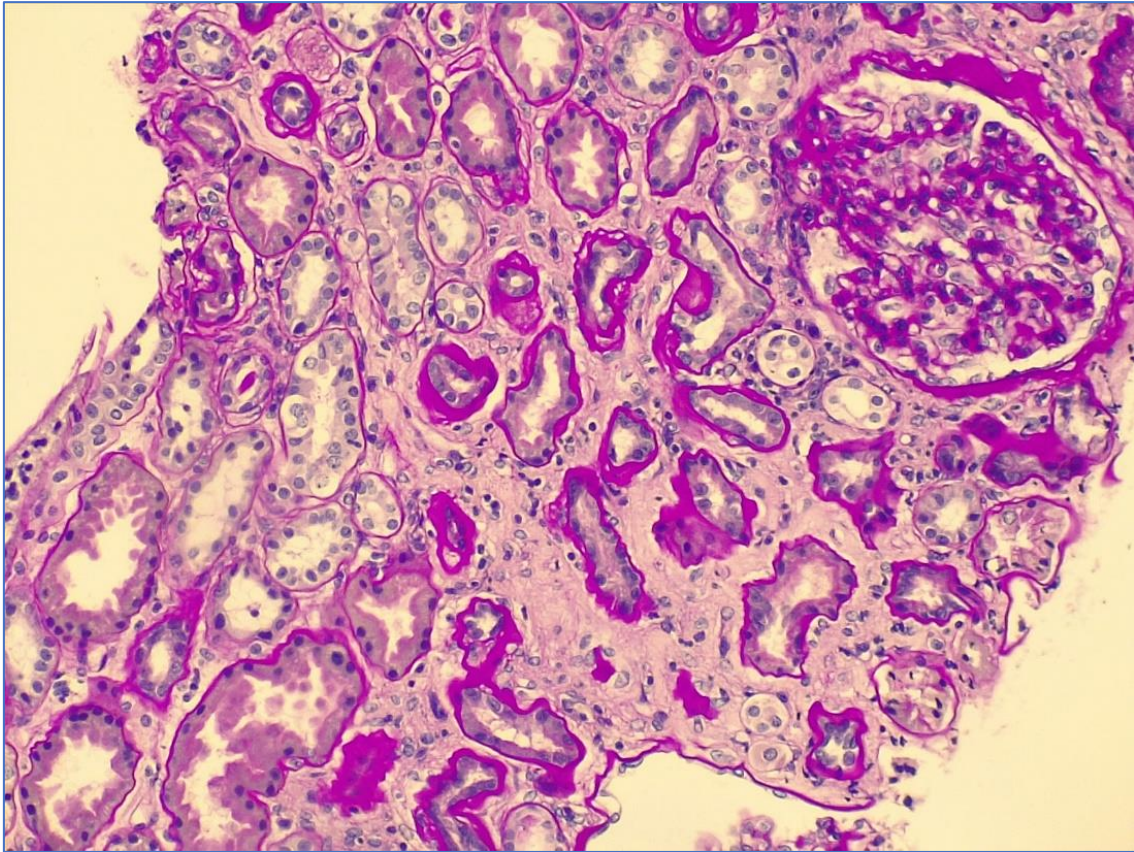
Con microscopía óptica podemos observar la proliferación de las células mesangiales (figura 7), con expansión de la matriz mesangial que, a diferencia de los depósitos de IgA, suele ser focal, únicamente en menos del 50% de los glomérulos (Emancipator, 1994). Puede haber también proliferación endocapilar focal y segmentaria, en la mayoría de las veces, y en algunas ocasiones la proliferación puede ser difusa. También es posible observar necrosis fibrinoide de parte del ovillo



glomerular, y adhesión de este a la cápsula de Bowman. En los túbulos se pueden apreciar lesiones como la pérdida de las microvellosidades del borde en cepillo de las células tubulares, vacuolización citoplasmática y dilatación tubular en pacientes con daño renal agudo, generalmente por la inflamación producida por la hemoglobinuria. Las lesiones crónicas observadas son la atrofia tubular y fibrosis intersticial (figura 8).



**FIGURA 7. PROLIFERACIÓN MESANGIAL (HEMATOXILINA Y EOSINA (HE) x400).**



**FIGURA 8.** GLOMÉRULO CON PROLIFERACIÓN MESANGIAL, ENDOCAPILAR FOCAL Y SEGMENTARIA, AREAS DE NECROSIS FIBRINOIDE JUNTO CON ATROFIA TUBULAR Y FIBROSIS INTERSTICIAL (PERIODIC ACID-SCHIFF (PAS)x200).

También se pueden apreciar lesiones de proliferación extracapilar, formando semilunas y necrosis segmentaria, sobre todo más presentes en pacientes con un deterioro más rápido de la función renal. También se han descrito lesiones típicas de podocitopatías como la fusión de podocitos en NlgA cuya manifestación predominante era el síndrome nefrótico (Bellur, 2017). En ocasiones, sobre todo en pacientes que presentan hipertensión maligna, se pueden apreciar cambios histológicos de microangiopatía trombótica (Chang, 2006).



## 2.9. Tratamiento

### 2.9.1. Indicaciones del tratamiento

La evidencia científica actual nos indica que no todos los pacientes con una NIgA deben ser tratados, dado el riesgo de progresión muy bajo en algunos tipos de presentación. Lo que sí que parece probado es que factores modificables asociados a la progresión, como la HTA, el tabaquismo, obesidad, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, deben ser corregidos en todos los pacientes (Bonnet, 2001; Syrjänen, 2000; Yamamoto, 2010).

Los pacientes con episodios intermitentes de hematuria aislada, sin proteinuria o con muy poca, tiene un riesgo de progresión bajo (D'Amico, 1992; Haas, 1997). En el caso de hematuria mantenida desde el inicio de la enfermedad, aún sin proteinuria, se ha detectado una asociación con una mayor progresión en el tiempo (Szeto, 2001; Wakai, 2006; Vivante, 2011), sin que esto, con los datos que disponemos actualmente, justifique un tratamiento específico.

Se conoce mejor la relación entre la proteinuria y la progresión de la enfermedad (Wakai, 2006). A diferencia de la hematuria aislada, la presencia de proteinuria mayor de 1 gramo al día, con o sin hematuria, y con o sin deterioro de la función renal, justifica el inicio de tratamiento (Berthoux, 2011; Wakai, 2006; Bartosik, 2001; Donadio, 2002; Le, 2012). También en pacientes con proteinuria nefrótica al diagnóstico, una enfermedad rápidamente progresiva o la presencia de semilunas u otros datos de severidad en la biopsia renal, precisan un tratamiento generalmente asociando fármacos inmunosupresores.

Tanto en las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* publicadas en el 2012 (Cattran, 2012) como en su reciente revisión del 2019 (Floege, 2019) existen controversias para recomendar el uso indiscriminado del tratamiento inmunosupresor sobre el manejo de soporte, y se basan en estudios randomizados, multicéntricos como el estudio TESTING (Lv, 2017) y STOP-IgAN (Rauen, 2015) para finalizar recomendando el uso de inmunosupresión (IS) solamente en aquellos pacientes con un desarrollo de la enfermedad más agresivo.

### 2.9.2. Fármacos no inmunosupresores

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) son los fármacos de inicio en pacientes con proteinuria moderada, ya que controlan la tensión arterial (TA), y retrasan la caída del filtrado glomerular. Este efecto parece relacionado con la reducción de la presión intraglomerular, protegiendo así a esta estructura de la hiperfiltración, que es un factor desencadenante tanto de proteinuria como de esclerosis glomerular. Este efecto se aprecia tanto en pacientes con HTA como en pacientes normotensos, siendo el objetivo de tratamiento el mantener una TA menor o igual a 130/80 mmHg (Maschio, 1994; Kanno, 2000). Hay múltiples trabajos que apoyan el uso de estos fármacos en la NIgA (Praga, 2003; Li, 2006; Coppo, 2007; Cattran 2007; Cattran, 1994; Kanno, 2005), por lo que no hay ninguna duda que el uso de fármacos que bloqueen el eje Renina-Angiotensina Aldosterona deben ser la primera medida del tratamiento de una NIgA con proteinuria. Esta conclusión queda reflejada en las guías KDIGO del año 2012 sobre el manejo de la NIgA (Cattran, 2012).

En el caso de no presentar proteinuria, estos fármacos no modifican la evolución de la enfermedad (Li, 2013), por lo que no hay indicación de tratamiento preventivo con estos agentes.

Las estatinas son también una pieza importante del tratamiento, ya que la enfermedad renal per se es un factor de riesgo cardiovascular, y los pacientes con NIgA suelen presentar otros factores como la dislipemia, que se asocia a mayor riesgo cardiovascular. El tratamiento con estatinas en pacientes sin dislipemia no ha demostrado una reducción en la progresión de la enfermedad renal (Haynes, 2014).

Parece que los aceites ricos en ácidos grasos Omega-3 pueden tener un papel en la reducción de la inflamación, aunque mediante mecanismos no muy bien definidos. Hay varios estudios que lanzan resultados controvertidos (Donadio, 1999; Hogg 2006), pero ante lo inocuo de este tratamiento, y el beneficio cardiovascular que produce, podría justificar su uso en pacientes con riesgo de progresión, como así recogen las guías KDIGO (Cattran, 2012).

La amigdalectomía ha sido una técnica empleada en países asiáticos (Japón y China) ante la frecuente asociación de episodios de amigdalitis con el brote de la enfermedad. No queda claro su beneficio por si sola. Si bien hay algunos estudios que apoyan a esta técnica siempre y cuando se acompañe de tratamiento inmunosupresor (Komatsu, 2008), otros trabajos no demuestran beneficios (Rasche, 2004). Actualmente no se recomienda realizar de manera rutinaria en estos pacientes.

### 2.9.3. Fármacos Inmunosupresores

El tratamiento con fármacos IS está reservado para aquellos pacientes con una enfermedad activa y progresiva, por lo que es necesario la presencia no solo de hematuria, sino también de proteinuria persistente mayor de un gramo a pesar del tratamiento antiproteinúrico, o de elevación de la creatinina y/o de lesiones en la biopsia asociadas a actividad con evolución progresiva de la enfermedad (semilunas o necrosis glomerular). No se ha demostrado un beneficio sobre la evolución de la enfermedad en aquellos pacientes con una evolución más crónica (Floege, 2005; Locatelli, 1999), esto es, con elevación persistente de la creatinina, o con lesiones histológicas que indican cronicidad en la biopsia renal (glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial).

Los corticoides son los fármacos que han demostrado mayor utilidad en los casos de enfermedad progresiva. En la última revisión de las guías KDIGO respecto al tratamiento de la NIgA, su uso sigue siendo controvertido, y solo se recomienda en aquellos pacientes con una progresión más rápida o con lesiones histológicas severas (Floege, 2019). Hay múltiples trabajos que aportan datos en este sentido, siendo uno de los más importantes un metaanálisis (Lv, 2012) que incluía más de 530 pacientes y un total de 9 ensayos clínicos randomizados y que apoyaba la utilidad de los esteroides. Dentro del metaanálisis, los dos estudios más importantes incluidos (Pozzi, 2004; Manno, 2009) en los que se utilizaron diferentes pautas de corticoides en asociación con bloqueo del eje RAA, objetivaron una mejoría de la evolución de la función renal a medio y largo plazo en los grupos que recibieron tratamiento. Posteriormente se ha realizado el estudio STOP-IGAN (Rauen, 2015) y el TESTING (Lv, 2017) en los que también se objetivan estos hallazgos, pero a expensas de una tasa de efectos adversos más elevada.

Su utilización bien en monoterapia, como en asociación con otras terapias IS, puede ser tanto en bolos intravenosos como de forma oral, en función de la agresividad de la enfermedad y las lesiones histológicas evidenciadas en la biopsia renal. En relación con la asociación de IS, el estudio STOP-IGAN no demostró una mejor evolución de los pacientes tratados con corticoides en asociación con otros IS (ciclofosfamida o azatioprina) en comparación los tratados con corticoides solos. Únicamente el uso de terapia IS con ciclofosfamida y posteriormente con azatioprina de mantenimiento junto con corticoides, puede estar justificada en la enfermedad renal severa o progresiva (Barrat, 2006). Los brotes de NlgA con importante proliferación extracapilar carecen de estudios clínicos randomizados, pero los datos que poseemos basados en estudios observacionales (Rocatello, 1995; McIntyre, 2001; Tumlin, 2003), apoyan el tratamiento agresivo, basado en pulsos de corticoides junto con ciclofosfamida intravenosa, en aquellos pacientes con una biopsia renal sin daño crónico significativo.

De cara a evitar la toxicidad producida por los corticoides sistémicos, y basándose en la etiopatogenia de la enfermedad que pone de manifiesto la secreción de IgA1-Gd por las células linfoides de la mucosa intestinal, se diseñó un estudio con budesónida de liberación ileal y acción localizada a ese nivel, obteniendo una reducción de la proteinuria en el grupo de los pacientes tratados (Felström, 2017).

Otros IS, como el micofenolato de mofetilo y los anticalcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina) han sido utilizados en esta entidad. Los datos publicados en pequeños trabajos prospectivos, en series de pacientes y pequeños ensayos clínicos randomizados no aportan datos a favor de un claro beneficio (Maes, 2004; Chen, 2002; Tang, 2010; Hou, 2017; Lai, 1987; Cattran 1991, Chábová, 2000; Kim, 2013).

Respecto al rituximab, que por su mecanismo de acción sobre las células B podría ser un fármaco útil para tratar la nefropatía IgA, en un trabajo recientemente publicado se ha observado que el tratamiento con esteroides reduce los niveles de IgA1-Gd , mientras que el uso de rituximab no disminuye los niveles de IgA1-Gd e IgG anti-IgA galactosil-deficiente, lo que podría explicar su falta de eficacia para tratar la nefropatía IgA (Kim, 2016; Lafayette, 2017).

La posibilidad de disponer de un futuro tratamiento de la nefropatía IgA que se vislumbra en algunos modelos animales mediante la proteasa recombinante de IgA1 hace que disponer de estos marcadores serológicos mínimamente invasivos para monitorizar la evolución esta nefropatía sea del máximo interés (Lechner, 2016).

### 2.10. Pronóstico de la enfermedad renal

El principal predictor pronóstico de la evolución de la NIgA sigue siendo hoy en día el resultado de la biopsia renal (esclerosis glomerular o intersticial en la biopsia). Datos clínicos, como la proteinuria mayor de 1 g/24h mantenida, la presencia de HTA y la presencia de insuficiencia renal al diagnóstico también se han demostrado como marcadores independientes de la evolución hacia a enfermedad renal crónica (Alamartine, 1991; D'Amico, 2004; Feehally, 2001; Coppo, 2005). Otras características clínicas y demográficas también se han relacionado con la evolución.

### 2.10.1. Factores demográficos implicados en el pronóstico

Datos como la edad y el sexo no se han relacionado con la progresión de la enfermedad renal (D'Amico 2004). Sin embargo, otros factores demográficos como el regional o racial parecen tener mayor importancia no solo en la prevalencia, sino también en el pronóstico de esta entidad. En trabajos realizados con autopsias de pacientes fallecidos por suicidio o muerte violenta en población finlandesa está descrita la presencia de depósito IgA en la biopsia renal en el 1,3% (Varis, 1993), mientras que en otro trabajo en el que se evalúa este depósito en donantes de órganos japoneses, se detecta una prevalencia del 15,6% (Suzuki, 2003). También se ha detectado mediante estudios globales de asociación genómica (GWAS) una mayor prevalencia de loci susceptibles de relacionarse con la NlGA en los pacientes asiáticos (Kiryluk, 2012). Así mismo se conoce un riesgo mayor de desarrollar una insuficiencia renal terminal en la población asiática (Barbour, 2013). Por todos estos datos, podemos afirmar que la NlGA en pacientes asiáticos es más prevalente y agresiva que en otras poblaciones.

### 2.10.2. Factores pronósticos clínicos

Clásicamente se ha relacionado la presencia de proteinuria mayor de 1 g/24h, la presencia de HTA (>140/90 mmHg) y la aparición de insuficiencia renal como los factores clínicos con más utilidad en el pronóstico. Particularmente, la proteinuria tiene una fuerte asociación con un peor pronóstico renal a largo plazo. La asociación entre proteinuria en el momento de la biopsia y el riesgo de progresión se ha descrito ampliamente en diferentes estudios de cohortes con localizaciones geográficas concretas, como los llevados a cabo en Italia (D'Amico, 1986; Manno, 2007), Australia (Ibels, 1994), Francia (Fritmat, 1997; Alamartine, 1991; Berthoux, 2011), EEUU (Radford, 1997), Japón (Koyama, 1997; Wakai, 2006), Canadá (Bartosik, 2001) y China (Lv, 2008;

Li, 2002). La consistencia de los resultados independientemente del país de origen, sistemas de salud e indicación de biopsia, confirma la fuerte asociación de la proteinuria con un peor pronóstico renal.

La HTA es otro de los factores que más fuerte asociación tiene con el mal pronóstico. Hay múltiples trabajos que así lo demuestran, siendo quizás el más representativo, un estudio llevado a cabo en Francia con 332 pacientes, en los que el riesgo para acabar en diálisis o morir era de 41% para los pacientes con HTA al diagnóstico, y del 6% para los que no la tenían (Bethoux, 2011). También el control de la HTA durante la evolución de la NIgA, independientemente del tratamiento antihipertensivo empleado, ha demostrado una reducción en la progresión, como se observó en trabajo antes mencionado, donde dentro del grupo de pacientes hipertensos al diagnóstico de la enfermedad, aquellos en los que se mantenía un control adecuado de las cifras de TA tenían un riesgo menor (19%) de desarrollar enfermedad renal o muerte, que aquellos en los que no se controló (42%) (Berthoux, 2011).

Por último, la función renal deteriorada al diagnóstico también se relaciona fuertemente con la progresión hacia la enfermedad renal crónica terminal como así demuestran numerosos estudios, entre los que destaca un trabajo realizado con una cohorte de más de 2000 pacientes japoneses, demostrando que únicamente el 2,5% de los pacientes con cifras de creatinina basales inferiores a 1,24mg/dl llegó a precisar tratamiento sustitutivo renal en 7 años, frente al 90% de los pacientes con cifras de creatinina superiores a 2,49mg/dl (Wakai, 2006). Los pacientes que combinan cifras altas de creatinina al diagnóstico y proteinuria mayor de 1000mg/día son los que más riesgo tienen de progresión, presentando ERCT aproximadamente el 15-25% de los



pacientes tras 10 años, y el 20-30% de pacientes tras 20 años de seguimiento (D'Amico, 1992; Alarmartine, 1991; Wakai, 2006; Chacko, 2005).

### 2.10.3. Calculadora de progresión de la enfermedad

Numerosos estudios clínicos han identificado ciertas variables clínicas como indicadores de una progresión más rápida hacia ERCT, analizadas de forma individual. Estas variables son fácilmente medibles y son de gran utilidad en la práctica clínica diaria para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de progresión. Dentro de estas variables independientes que más frecuentemente se han relacionado con la progresión de la enfermedad están el grado de filtrado glomerular al diagnóstico (Radford, 1997; Li, 2002; Lv, 2008), la proteinuria (Berthoux, 2011; Donadio, 2002; Reich, 2007), la presencia de HTA al diagnóstico (Koyama, 1997; Li, 2002; Berthoux, 2011), la hematuria (Goto, 2009; Sevillano, 2017; Moreno, 2016), la edad, el sexo o la albúmina sérica (Goto, 2009; Kaartinen, 2008).

Basándose en una combinación de varias de estas variables, se han desarrollado varios modelos pronósticos que intentan predecir la evolución de la enfermedad renal por IgA y que se revisan a continuación:

- Cabe destacar uno de ellos realizado en Francia con una Cohorte de 332 pacientes seguidos durante 136 meses a los que se les aplicaba un modelo con tres diferentes variables: HTA, proteinuria e histología en el momento de la biopsia renal. En este trabajo se desarrolla una herramienta que predice el riesgo de precisar diálisis con un área bajo la curva ROC de 0,91 (Berthoux, 2011).
- Otro importante trabajo se llevó a cabo en Japón, con 2283 pacientes incluidos, y con un seguimiento de 87 meses. En este caso las variables utilizadas fueron 8

(edad, sexo, HTA, proteinuria, hematuria, hipoalbuminemia, FGe e histología renal) recogidas al momento de la biopsia. Se propone un modelo de clasificación de los pacientes en 4 diferentes grupos de riesgo en función de las variables recogidas al diagnóstico, obteniendo una estimación de la incidencia acumulada a 10 años, de 2,2% en el grupo de riesgo bajo, 9,2% y 34,3% en los grupos intermedios y de 83,4% en el grupo de mayor riesgo, con un área bajo la curva ROC de 0,935 (Goto, 2009).

- Es interesante comentar también el trabajo llevado a cabo con 619 pacientes de China seguidos durante 41 meses. En este trabajo, se recogían 4 variables (FGe, tensión arterial sistólica (TAS), Albumina y Hemoglobina) en el momento de la biopsia, y se desarrolló una herramienta, denominada “*IgAN Prognostic Calculator*” (IgANPC) que permite predecir el riesgo de desarrollar ERCT con un AUC de 0,95, 0,88 y 0,85 a los 24, 60 y 120 meses respectivamente (Xie, 2012), mayor que cualquier otro trabajo publicado previamente.
- Un cuarto trabajo, en el que se desarrolla una nueva calculadora de riesgo, la “*International Risk-Prediction Tool in IgA*” (IRPT-IgAN), publicado después del inicio de esta tesis, desarrolla dos modelos predictivos, uno de ellos incluye únicamente FGe, TA y proteinuria en el momento de la biopsia, y el otro incluye datos histológicos obtenidos del MEST, junto con edad y tratamiento, pudiéndose asociar factores raciales/étnicos o no. Este trabajo se realiza con un total de 2781 pacientes obtenidos de tres diferentes cohortes de pacientes, algunas ya comentadas en trabajos anteriores (VALIGA, Nanjung y Tokio) clasificando a los pacientes en cuatro diferentes grupos de riesgo (bajo, intermedio, alto y muy alto) con un riesgo de progresión a enfermedad renal

terminal en 5 años de 1,5%, 4,7%, 13,9% y 46,5% respectivamente. Estos resultados, aparte de aportar una herramienta predictiva eficaz, nos aporta como novedad una herramienta para discriminar aquellos pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento inmunosupresor (Barbour, 2019).

En estos 4 trabajos se desarrollaron modelos predictivos capaces de identificar a aquellos pacientes con un peor pronóstico renal. Para poder utilizar estos modelos pronósticos en otras poblaciones distintas de en las que originalmente fueron desarrollados se requiere que sean validados de forma específica.

#### 2.10.4. Clasificación de Oxford (índice MEST-C)

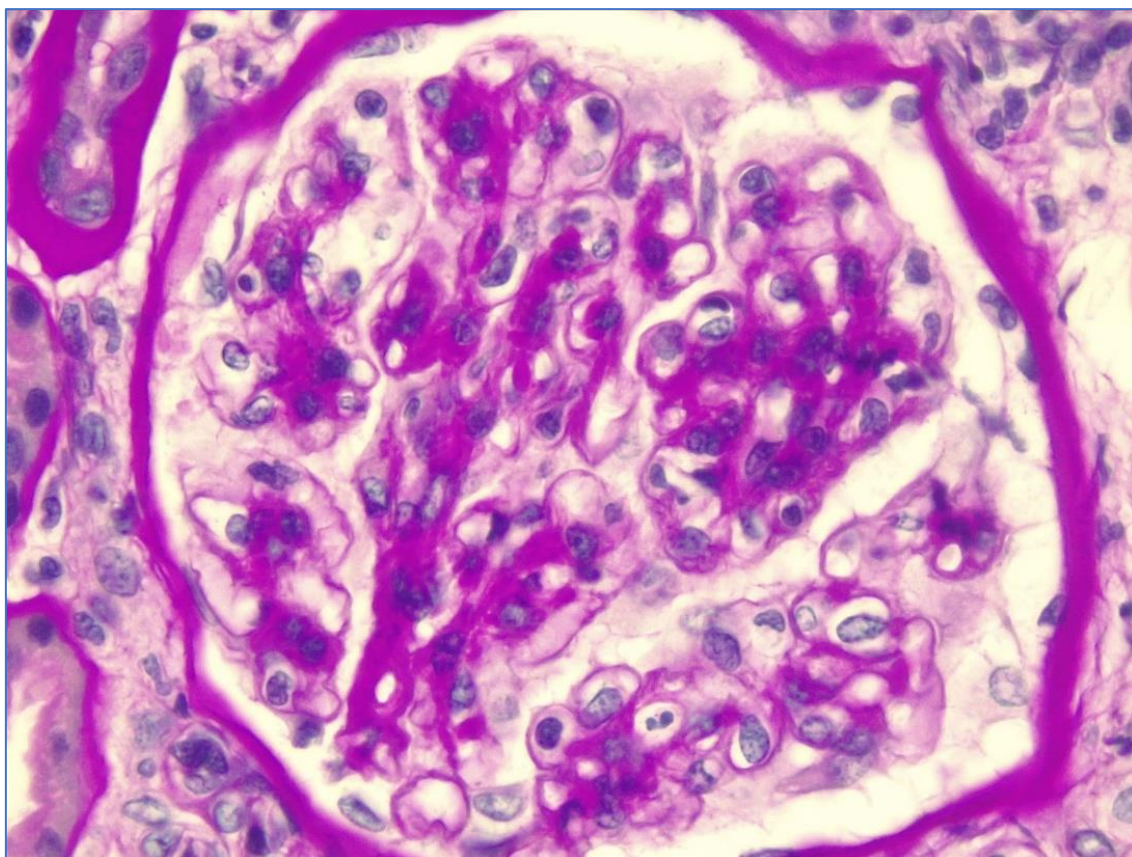
Esta clasificación nace tras detectarse que los hallazgos histológicos de la biopsia renal no solo tienen utilidad diagnóstica, si no que ayudan a predecir la evolución clínica (Roberts, 2009). Fue fruto del consenso de dos entidades fundamentales para el estudio de la NIgA, la Red de trabajo internacional de la NIgA y la asociación de patología renal (Working group of the international IgA Nephropathy Network and Renal Pathology Society, 2009). Se realizó a partir de los resultados de biopsias y datos clínicos de 265 pacientes de raza caucásica y asiática que fueron seguidos durante una media de 5 años. Se clasificaron 4 cambios histológicos que se relacionaron de forma independiente con el pronóstico renal. Estos datos anatomopatológicos, junto con la analítica basal en el momento de la biopsia, tenían el mismo valor predictivo que el seguimiento evolutivo de los pacientes durante dos años (Barbour SJ, 2016). Las variables estudiadas fueron hiper celularidad mesangial (M), hiper celularidad endocapilar (E), glomeruloesclerosis segmentaria (S) y atrofia túbular/fibrosis intersticial (T), siendo el acrónimo formado por las iniciales de estas lesiones en inglés se denominó MEST. Estas variables predicen la

progresión hacia la ERCT o la pérdida del 50% del FGe, independientemente de la función renal, de la proteinuria y/o de la HTA en el momento de la biopsia (Cattran, 2009).

Posteriormente, este modelo se validó en varios estudios realizados con cohortes de numerosos pacientes. El primero se realizó en 4 diferentes centros de Norteamérica, con una cohorte de 187 pacientes (Herzenber, 2011) y el segundo, y más importante (incluye 1147 pacientes de 13 países diferentes de Europa), fue el estudio de cohortes VALIGA, donde se corroboró que la severidad de estas variables histológicas se asociaban con un peor pronóstico clínico y, la asociación de estas variables con datos clínicos, aumentaba la capacidad de la clasificación para predecir la progresión de la enfermedad (Coppo, 2014) Posteriormente, en una segunda revisión de la clasificación de Oxford, se incluyeron los pacientes con rápida progresión, decidiéndose incluir otra variable histológica al MEST, que fueron las semilunas (crescent en inglés) naciendo así la clasificación definitiva MEST-C (Haas, 2017; Trimarchi, 2017).

La forma de clasificar estas lesiones es la siguiente:

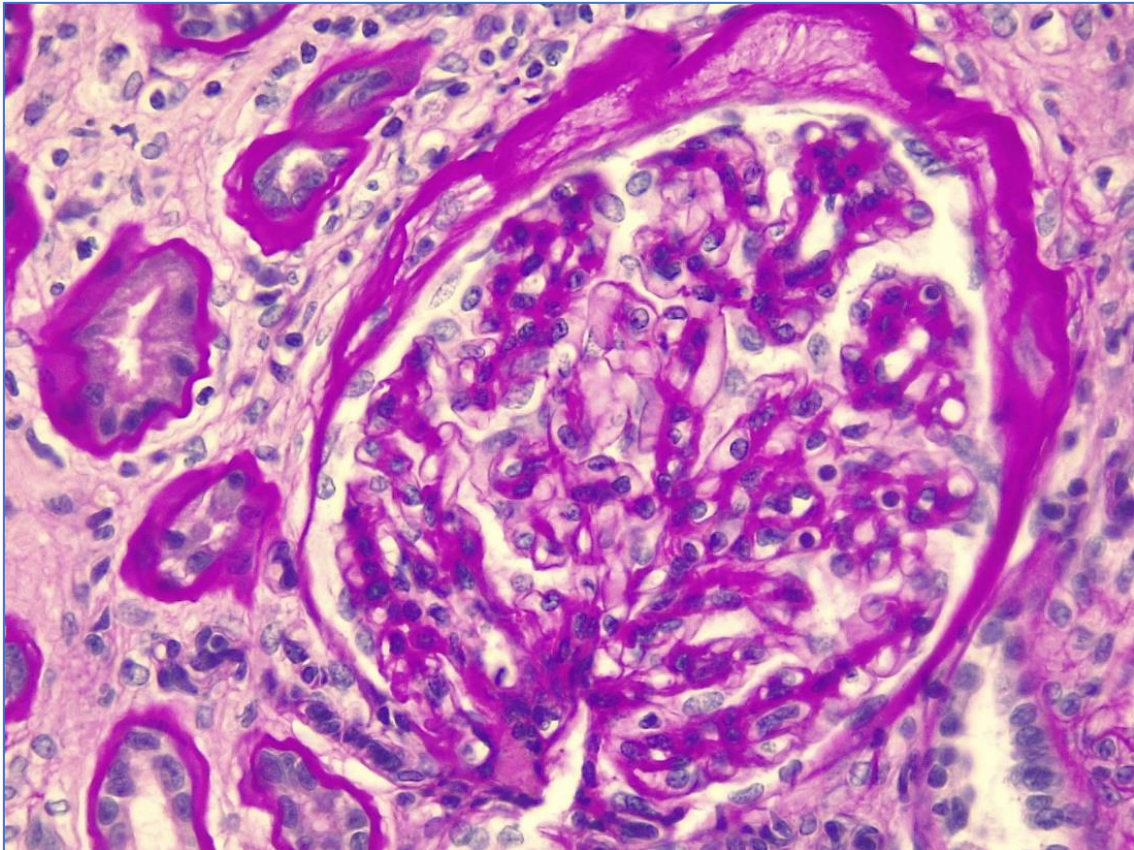
**Proliferación mesangial (M):** En un glomérulo normal debe haber entre una a tres células por cada área mesangial, lo que se refleja en un valor de 0 en ese glomérulo; en caso de que se contabilicen entre cuatro o cinco, el valor sería de 1; si es entre seis y siete, es 2 y, mayor de ocho células por área mesangial, el valor es 3. Finalmente se hace la media de todos los valores obtenidos de los glomérulos de la muestra. M0 indica una media de 0,5 o menos, y M1 (figura 9) si la media de los índices es mayor de 0,5.



**FIGURA 9.** *GLOMÉRULO CON EXPANSIÓN MESANGIAL PAS POSITIVA (PAX40).*



**Hiper celularidad endocapilar (E):** Cualquier aumento celular en el endotelio capilar que estreche su luz se contabiliza como E1 (figura 10), mientras que E0 es la normalidad, es decir, ausencia de hiper celularidad.



**FIGURA 10.** GLOMÉRULO CON EXPANSIÓN MESANGIAL Y PROLIFERACIÓN ENDOCAPILAR (PASx400)

**Glomerulosclerosis segmentaria (S):** Cualquier parte del penacho glomerular que esté esclerosada indica S1 (figura 11), en caso de que no haya esclerosis segmentaria sería S0.

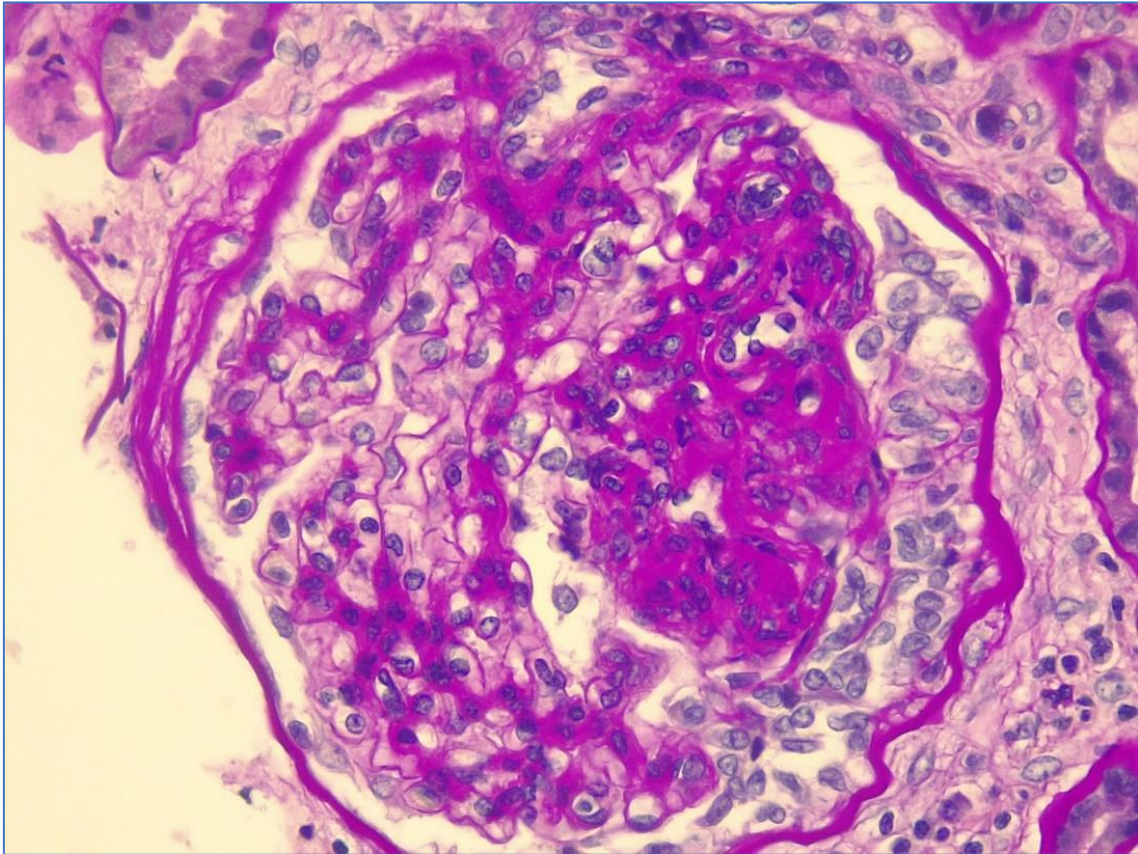
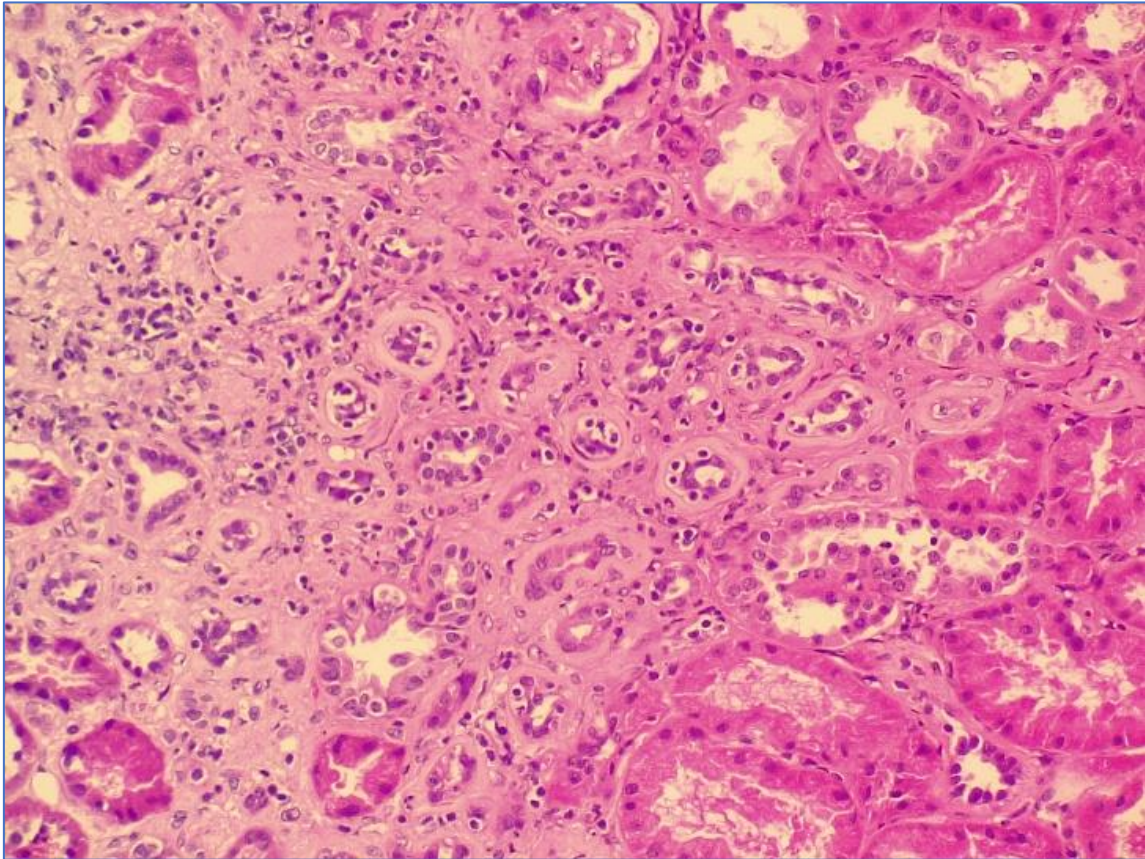


Figura 11. *GLOMÉRULO CON PROLIFERACIÓN MESANGIAL CON ÁREAS DE ESCLEROSIS SEGMENTARIA (PASx400).*



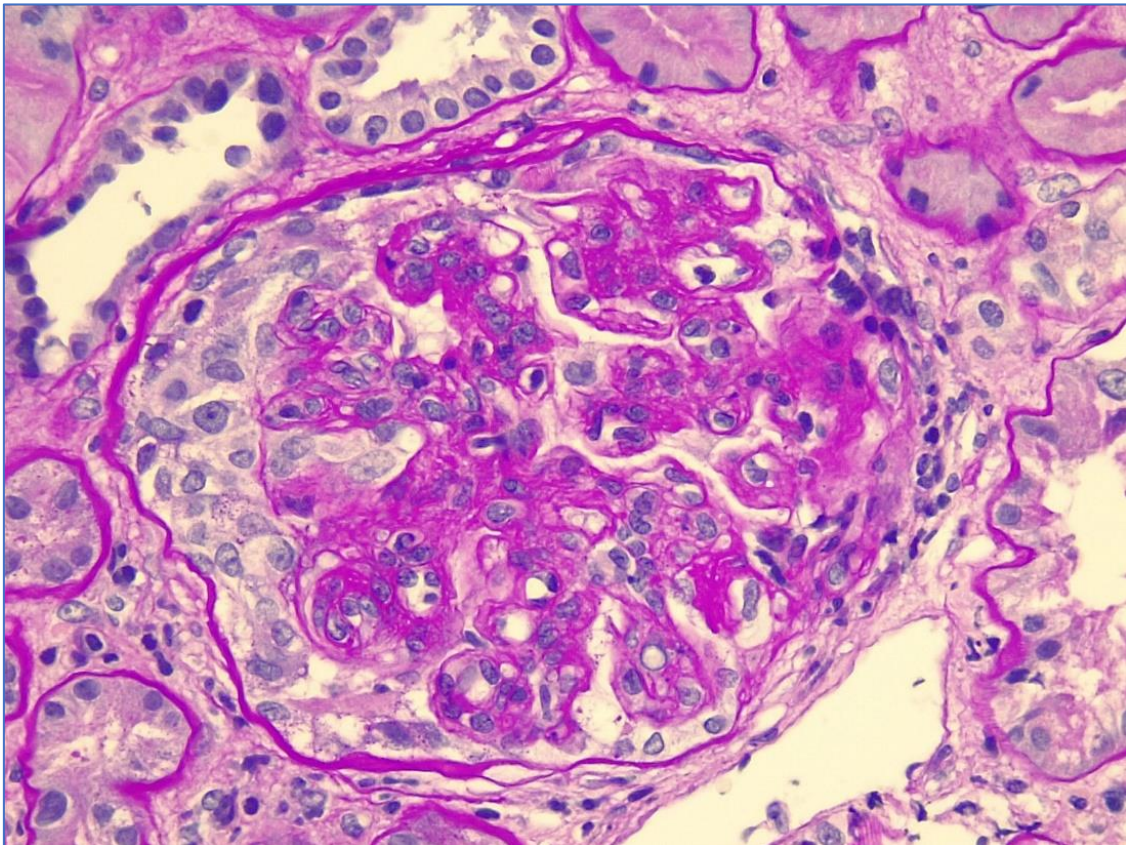
**Atrofia tubular y fibrosis intersticial (T):** T0 se detiene como la presencia de atrofia tubular en el 25% o menos del tejido de la biopsia, T1 (figura 12) es una atrofia o fibrosis del 26-50%, y T2 es cuando la atrofia o fibrosis es mayor del 50%.



**FIGURA 12.** FIBROSIS INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR (HE)x100).



**Semilunas (C):** La presencia de semilunas (figura 13) en al menos un glomérulo indicaría C1, si las hay en al menos el 25% de los glomérulos sería C2, y si no hubiera semilunas en ninguno indica C0.



**FIGURA 13.** SEMILUNA EPITELIAL BORDEANDO EL PENACHO GLOMERULAR (PASx400).

Las limitaciones de estos estudios fueron relativas a la exclusión de pacientes con FGe menor de 30ml/min, de pacientes con proteinuria menor de 500mg/día (catalogados de bajo riesgo de progresión) y de pacientes con una enfermedad rápidamente progresiva. También fue limitante el hecho de que algunas de las variables pronósticas perdían valor predictivo tras un tratamiento con IS y esteroides (Barbour, 2016).

**TABLA 2. FACTORES CLINICOS E HISTOLÓGICOS ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO (HERNANDEZ, 2018)**

CLINICOS	HISTOLÓGICOS
<b>Mal pronóstico</b>	<b>Mal pronóstico</b>
-Edad -Proteinuria >1g/día -Hipertensión -Función renal	<b><i>Criterios histológicos de Oxford</i></b> M→ Proliferación mesangial E→ Proliferación endocapilar S→ Esclerosis Segmentaria T→ Atrofia/Fibrosis Túbulo-Intersticial C→ Proliferación extracapilar
<b>Buen pronóstico</b>	<b>Mal pronóstico</b>
-Hematuria macroscópica sin proteinuria y FGe normal	-Depósito de C4d en la Bx.

### 2.10.5. Biomarcadores serológicos

#### 2.10.5.1. Alteraciones relacionadas con la molécula IgA1

Se han estudiado múltiples biomarcadores séricos (Kim, 2012; Zhang, 2013), urinarios (Zhang, 2009; Onda, 2011; Mucha, 2014; Liu, 2012), e histológicos (Kim, 2012; Faria, 2015), pero hay que destacar aquellos relacionados con la IgA1-Gd por ser una piedra angular en la patogénica de esta entidad. Como se revisó previamente, hay evidencias claras que relacionan una glicosilación deficitaria en la molécula de IgA1 con la NlgA (Coppo, 2004; Maoldoveanu, 2007). Esta hipoglicosilación parece en relación con una expresión deficitaria del gen C1GALT1, que se encarga de codificar la encima beta1,3-galactosyltransferasa, que a su vez se relaciona con la hipoglicosilación de la molécula IgA. En un estudio publicado recientemente, se demuestra que los valores

elevados de IgA1-Gd tienen relación con niveles bajos de la expresión de C1GALT1 por los linfocitos B CD19 positivos amigdalares de pacientes con NIgA (Xing, 2020).

En este mismo sentido también se ha observado que la sobreexpresión de los microRNA Let-7b y miR-148b en las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con NIgA podría explicar una baja actividad de GALNT2 y C1GALT1 favoreciendo así la hipoglicosilación de IgA1 encontrada en estos pacientes (Li, 2014; Serino, 2015). A pesar de los múltiples trabajos que relacionan esta molécula con la NIgA, hay otros estudios realizados recientemente, que no han confirmado esta relación (Berthelot, 2018; Sun, 2016).

Uno de los problemas detectados al realizar estos estudios ha sido la dificultad para medir de forma fiable y reproducible la IgA1-Gd circulante. Los métodos empleados, como la espectrometría de masas y el uso de anticuerpos dependientes de lectina (aglutinina de *Helix aspersa*) para su reactividad, son difíciles de llevar a cabo y no están disponibles en muchos centros de investigación y asistenciales. En 2015, Yasutake et al desarrollaron un anticuerpo monoclonal KM55 que no depende de lectina y que hace que la medida de IgA1-Gd mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) tanto circulante como sobre tejido, sea más fácil y reproducible (Yasutake, 2015). Este método se ha validado en varios trabajos siendo útil para la detección de IgA1-Gd en suero, así como su depósito en la biopsia renal (Wada, 2018; Bagchi, 2019).

Utilizando esta técnica (método ELISA con el anticuerpo monoclonal KM55) también se han detectado valores elevados de IgA1-Gd en suero y depósito glomerular de IgA1-Gd en la biopsia renal de pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch, y otras

formas de NIgA secundaria, siendo estos hallazgos indistinguibles de los que presentan los pacientes con NIgA (Wang, 2019; Sugiyama, 2020; Suzuki, 2020). En la siguiente tabla 3 se resumen los principales estudios realizados en humanos relacionados con la detección de IgA1-Gd y su implicación en el diagnóstico de NIgA.

**TABLA 3. PRINCIPALES ESTUDIOS DE LOS MARCADORES RELACIONADOS CON LA DETECCIÓN DE IGA1-GD RELACIONADOS CON SU UTILIDAD DIAGNÓSTICA.**

Autor	Año	Método de detección IgA1-Gd	Nº pacientes	Hallazgos relevantes
<b>Tomana et al.</b>	1997	Cromatografía gas-líquido y ELISA dependiente de lectinas.	81	Definen los inmunocomplejos presentes en suero de pacientes con NIgA, consistentes en IgA1-Gd y anticuerpos antiglicanos.
<b>Allen et al.</b>	2001	ELISA dependiente de lectinas	3	Detecta por primera vez IgA1-Gd en el mesangio de los pacientes con NIgA.
<b>Hiki et al.</b>	2001	Espectrometría de masas	278	Detecta que las O-glicoformas de la región bisagra de la IgA1 de los pacientes con NIgA están altamente hipoglicosiladas. Estas formas de IgA1 hipoglicosiladas las detecta en los glomérulos y en suero únicamente en pacientes con NIgA relacionando por primera vez esta molécula con la patogénesis de la NIgA.
<b>Moldoveanu</b>	2007	ELISA dependiente de lectinas	153	Definen la determinación de IgA1-Gd como prueba no invasiva para el diagnóstico de la NIgA.
<b>Berthoux et al.</b>	2012	ELISA dependiente de lectinas.	97	Los niveles de IgA1-Gd, de Ac. IgA anti IgA1-Gd e IgG anti IgA1-Gd eran más altos en los pacientes con NIgA. Niveles más elevados se relacionaron con peor pronóstico. Los valores de IgG anti-IgA1-Gd mayores de 1.33 predicen la necesidad de diálisis.
<b>Suzuki et al.</b>	2017	KM55	48	Detectan depósito glomerular de IgA1-Gd en los pacientes con NIgA pero no en los pacientes con otras patologías.
<b>Bagchi et al.</b>	2019	KM55	136	Los valores elevados de IgA1-Gd distinguen la NIgA de otras enfermedades glomerulares.

Por otro lado, se han detectado anticuerpos IgG específicos anti-IgA1-Gd, en relación con hipoglicosilación de la IgA, tanto en las biopsias de pacientes con NIgA (Rizk, 2019) como en sangre periférica de estos pacientes, siendo esto de utilidad para el diagnóstico de la NIgA (Maixnerova, 2019). Estos anticuerpos de clase IgG frente a IgA1-Gd también se han detectado en un trabajo realizado con las biopsias de 34 pacientes con NIgA comparados con 14 pacientes con otro tipo de nefropatía (GN Membranosa y GN Lúpica) en los que se pudo demostrar la presencia de estos anticuerpos únicamente en los pacientes con la NIgA (Rizk, 2019).

Respecto a la relación de estos marcadores con el pronóstico de la NIgA, existen varios trabajos publicados donde se asocian niveles elevados de IgA1-Gd con lesiones histológicas de los pacientes con NIgA más severas y con peor evolución de la nefropatía, siendo quizás el más importante por su número de pacientes incluidos, el realizado en el 2012 en 275 pacientes chinos, donde se relacionan los niveles elevados de la IgA1-Gd con un peor pronóstico (Zhao, 2012). El grupo de trabajo de Nguyen et al. demostraron que valores elevados de IgA1-Gd en suero de pacientes con NIgA, estaban relacionados con una inflamación mesangial más intensa y con cambios histológicos más severos (Nguyen, 2018). Estudios posteriores realizados con el anticuerpo KM55 en pacientes con NIgA han demostrado que la IgA1-Gd circulante se relaciona con los hallazgos histológicos, con el depósito glomerular de IgA1-Gd y con la función renal y la proteinuria en el momento de la biopsia, aunque no de forma consistente (Zhang, 2019; Sugiyama, 2020; Wada, 2018; Bagchi; 2019).

Recientemente se han implicado también al genHMGB2, de los monocitos de sangre periférica detectándose que un incremento en los valores séricos del micro-RNA

hsa-miR-590-3p que produce una hipo-regulación de este gen en pacientes con NlgA, correlacionando valores elevados de hsa-miR-590-3p con baja expresión del gen HMGB2, niveles elevados de IgA1-Gd y con mala evolución clínica de la enfermedad (Zhai, 2019). En la tabla 4 exponemos los estudios más importantes relacionados con el pronóstico de la NlgA.

**TABLA 4. PRINCIPALES ESTUDIOS DE LOS MARCADORES RELACIONADOS CON LA DETECCIÓN DE IGA1-GD RELACIONADOS CON SU UTILIDAD PRONÓSTICA.**

Autor	Año	Método de detección IgA1-Gd	Nº pacientes	Hallazgos relevantes
<b>Zhao et al.</b>	2012	ELISA dependiente de lectinas	275	Valores elevados de IgA1-Gd se relacionan con un peor pronóstico de la NlgA en la población China.
<b>Nguyen et al.</b>	2018	ELISA dependiente de lectinas	33	Concentraciones más elevadas de IgA1-Gd se asocian con mayor respuesta inflamatoria celular mesangial con mayor producción de MCP-1 y cambios histológicos más severos.
<b>Maixnerova et al.</b>	2019	ELISA dependiente de lectinas	91	Los niveles de IgA1-Gd y anticuerpos anti-IgA1-Gd al diagnóstico de NlgA ayudan a predecir la progresión de la enfermedad.
<b>Wada et al.</b>	2018	KM55 ELISA	111	Valores de IgA1-Gd séricos y su depósito mesangial se relacionan con la severidad de la NlgA y pueden servir de predictores pronósticos.
<b>Zhang et al.</b>	2019	KM55 ELISA	75	Niveles elevados de IgA1-Gd y el depósito mesangial de este se relacionan con la albuminuria, los valores de IgA en plasma y los productos de activación del complemento.

#### 2.10.5.2. Papel de BAFF/APRIL y Alfa-Defensinas

En los últimos años han cogido peso ciertas moléculas implicadas en la activación linfocitaria (figura 14). Sabemos que niveles elevados del complejo formado por el Factor activador de células B (BAFF) junto con el ligando inductor de proliferación (APRIL), secretado por los linfocitos T, y la sobreexpresión de TLR9 mRNA están

relacionados con la producción excesiva de IgA1, molécula clave en la patogenia de la NIgA (Li, 2014; Zheng, 2017; Zhai, 2016; Kim, 2016). Estas moléculas BAFF y APRIL son parte de la superfamilia de TNF, y son capaces de activar múltiples receptores como el BAFF receptor, el antígeno para maduración del linfocito B (BCMA) y el activador transmembrana e interactor modulador del calcio y ligando de ciclofilina (TACI), activando el factor nuclear potenciado de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B) y produciendo traslocación nuclear promoviendo la formación de IgA1-Galactosil deficiente (IgA1-Gd) por las células plasmáticas y linfocitos B (Meng-Yu Wu, 2018), jugando un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

Las amígdalas juegan un papel clave en la exacerbación de esta nefritis. Como bien es sabido, frecuentemente hay brotes de hematuria, proteinuria y deterioro de la función renal en relación con amigdalitis. Esto es debido probablemente a que la población de linfocitos B amigdalinos secretan IgA1-Gd (Novak, 2011; Inoue, 2010; Hiki, 2011). Esta secreción está regulada por las moléculas BAFF y APRIL, y en un trabajo realizado por Harabuchi et al, se propone la amigdalectomía como tratamiento de la enfermedad glomerular IgA (Harabuchi, 2019). A su vez, en una reciente publicación de Takahara et al. se demuestra esta relación entre las células mononucleares de las amígdalas con la producción de APRIL, concluyendo que esta producción amigdalina de APRIL guarda estrecha relación con la patogénesis de la NIgA e inciden en que podría estar indicada la amigdalectomía en aquellos pacientes con NIgA que presentasen amigdalitis de repetición (Takahara, 2019). En la tabla 5 se exponen los principales estudios publicados que relacionan BAFF y APRIL con NIgA.



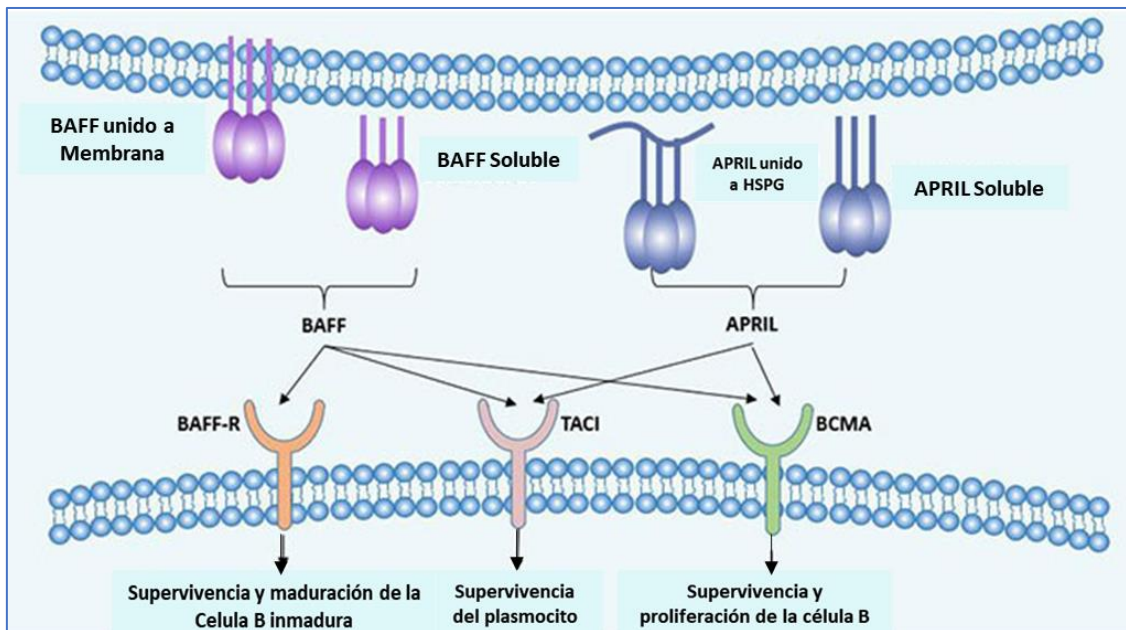
TABLA 5. PRINCIPALES ESTUDIOS EN LOS QUE SE RELACIONAN BAFF, APRIL Y  $\alpha$ -DEFENSINA CON LA NIGA.

Autor	Año	APRIL, BAFF $\alpha$ -defensina	Nº pacientes	Hallazgos relevantes
Li et al.	2014	BAFF mediante ELISA	30	Detectan niveles más elevados de BAFF en los pacientes con NigA en comparación con otras nefropatías.
Zheng et al.	2017	BAFF mediante ELISA	76	Los valores de BAFF en pacientes con NigA se relacionan con la función renal, y la actividad de la enfermedad, y su producción está estrechamente relacionada con la infección por S. piogenes.
Zhai et al.	2016	APRIL mediante ELISA	166	Niveles elevados de APRIL se relacionaron con mayor proteinuria y peor FGe. También detectaron que a mayor valor de APRIL mayor nivel de IgA1-Gd.
Ai et al.	2019	Nº de copias de genes relacionados con $\alpha$ -defensina	1189	Un número reducido de copias de las tres variantes del gen de la $\alpha$ -defensina se relacionó con la disfunción renal de pacientes con NigA y con valores elevados de IgA1-Gd.

Por otro lado, se sabe que las moléculas denominadas defensinas son secretadas por los neutrófilos en los lugares donde es preciso una respuesta inflamatoria. Este conjunto de moléculas está considerado como efectores directos de la inmunidad antimicrobiana innata para eliminar y/o inactivar un espectro particular de bacterias, hongos o algunos virus (Lehrer, 2012). Además, las  $\alpha$ -defensinas también podrían ser un componente del efector de la inmunidad adaptativa que media las interacciones de las células B y T que vinculan la inmunidad innata y la adaptativa (Yang, 2002). Se ha especulado que su papel en la NigA sería el de unirse al glicano expuesto en N-acetilgalactosamina de IgA1, lo que podría contribuir a la agregación y depósito de IgA1 en las regiones mesangiales. También se ha detectado una elevación de las defensinas- $\alpha$  en pacientes con NigA y una correlación negativa con la IgA1-Gd circulante, por lo que se cree que es posible que en los pacientes con NigA la alfa defensiva se una a la IgA1-Gd en la circulación sistémica, y



favorezca su depósito glomerular induciendo inflamación local y fibrosis (Ai, 2016; Qi, 2016).



**FIGURA 14.** INTERACCIONES ENTRE BAFF, APRIL Y SUS RECEPTORES EN LA CÉLULA B. BAFF Y APRIL SON INICIALMENTE SINTETIZADOS COMO PROTEÍNAS TRANSMEMBRANA TIPO II PRINCIPALMENTE EN LAS CÉLULAS MIELOIDES Y ESTROMALES, Y POSTERIORMENTE PROCESADAS POR PROTEASAS PARA FORMAR LAS CITOCINAS BAFF Y APRIL SOLUBLES. APRIL TAMBIÉN SE UNE A HSPG (PROTEOGLICANOS DE HEPARAN SULFATO). BAFF-R, TACI Y BCMA SON RECEPTORES TRANSMEMBRANA TIPO I PERTENECIENTES A LA SUPERFAMILIA DEL RECEPTOR DEL FACTOR TUMORAL (TNFR), EXPRESADAS PRINCIPALMENTE POR CÉLULAS B EN SU DIFERENCIACIÓN. BAFF-R SOLO SE UNE CON BAFF, BCMA SE PUEDE UNIR TANTO A BAFF COMO A APRIL, AUNQUE TIENE MÁS AFINIDAD POR ESTE ÚLTIMO, Y TACI PUEDE UNIRSE TAMBIÉN A AMBAS PROTEÍNAS.



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



### 3. Hipotesis

Los marcadores clásicos de actividad y pronóstico de la glomerulonefritis IgA presentan algunos inconvenientes que limitan su feicacia en la práctica clínica. Dado lo heterogéneo del curso clínico de esta entidad, en muchos casos estos marcadores no predicen la evolución con precisión. Además, algunos de los factores pronósticos histológicos indican lesiones en la biopsia con un grado de cronicidad sobre el que ya no se puede actuar. Estos últimos requieren de una biopsia renal, con los riesgos que ello confiere. Por todo esto, está claramente justificada la búsqueda de marcadores mínimamente invasivos que puedan, de una forma precoz, diagnosticar la enfermedad, su progresión y la recidiva tras el trasplante renal. Ante las evidencias científicas publicadas en los últimos años respecto a nuevas moléculas medibles involucradas en la génesis de esta enfermedad, hemos elegido este campo para la realización de esta tesis.

Nuestra hipótesis es que estos nuevos biomarcadores serológicos (IgA1-Gd, BAFF, APRIL y alfa-defensina) de la nefropatía IgA se relacionan con el diagnóstico de NIgA, con la progresión hacia la insuficiencia renal y con la recidiva en el trasplante renal.

Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado los valores de BAFF, APRIL y alfa-defensina en el momento del diagnóstico de la nefropatía IgA, y su relación con la recidiva de la enfermedad en el trasplante renal. Como tampoco se ha validado la escala pronostica de la NIgA (IgANPC) en población española, de cara a conocer con precisión los riesgos evolutivos de nuestros pacientes con diagnóstico de nefropatía IgA nos propusimos validar la IgANPC en una cohorte de pacientes de nuestra población y aportar nuevos datos de su relación con el modelo MEST-C.



## 4. Objetivos

El objetivo de esta tesis es el de analizar la relación de los biomarcadores serológicos IgA1-Gd, BAFF, APRIL y alfa-defensina, los histológicos (las diferentes variables del MEST) y la escala de progresión IgANPC con el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con nefropatía IgA y con el riesgo de recurrencia de esta postrasplante renal. Para ello desarrollaremos tres diferentes apartados.

**4.1. Primer objetivo.** Validación de la escala pronóstica en nuestra población de pacientes con nefropatía IgA. En este primer objetivo desglosamos tres partes:

- Descripción de las características demográficas de los pacientes con NIgA en nuestra población.
- Aplicación de la escala pronóstica IgANPC y de la clasificación de Oxford en la población seleccionada.
- Análisis de la relación de IgANPC con las diferentes variables de la clasificación de Oxford y su relación con la evolución clínica de los pacientes.

**4.2. Segundo objetivo.** Utilidad de los biomarcadores serológicos IgA1-Gd, BAFF, APRIL y defensina para predecir la recurrencia de la nefropatía IgA tras el trasplante renal. Para llevar a cabo el segundo objetivo se ha dividido en los siguientes apartados:

- Análisis de los cambios en los valores de APRIL, BAFF y alfa-defensina en pacientes trasplantados con recurrencia de la NIgA y sin ella tras el trasplante.

- Análisis de la utilidad de IgA1-Gd circulante pretrasplante para predecir el riesgo de recurrencia de la NIgA tras el trasplante renal.

**4.3. Tercer objetivo.** Utilidad de los biomarcadores serológicos IgA1-Gd y APRIL para diagnosticar la nefropatía IgA en el riñón nativo y para predecir su evolución. Este objetivo lo subdividimos en:

- Análisis de la capacidad de discriminar los pacientes con y sin nefropatía IgA mediante IgA1-Gd y APRIL.
- Análisis de la relación entre IgA1-Gd y APRIL con el resto de las variables.

Análisis de la relación entre IgA1-Gd y la evolución de la NIgA



## MATERIAL Y MÉTODOS



## 5. Material y métodos

### 5.1. Material y métodos del primer objetivo.

De cara a la validación de la escala pronóstica en nuestra población de pacientes con nefropatía IgA, se revisaron 866 biopsias de pacientes realizadas entre los años 1990 y 2015 en nuestro centro. La mayoría de las biopsias fueron del área sanitaria de Cantabria, pero al ser o haber sido el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla centro de referencia para la realización de biopsias renales de Palencia y León también hay un menor número de pacientes con IgA en nuestro estudio de estas regiones.

Se realizó un estudio retrospectivo seleccionando todos los pacientes biopsiados desde el año 1990 hasta el año 2015 con diagnóstico de NIgA, en total 108, y realizamos una recogida de datos analíticos, clínicos y demográficos, descartando aquellos pacientes con un seguimiento incompleto, menores de edad (<18 años) o de los que no se pudieran obtener los datos necesarios de su historia clínica. En total analizamos 48 pacientes.

Para los datos de los pacientes de Castilla y León se contó con la colaboración del servicio de nefrología del Complejo Hospitalario Río Carrión de Palencia.

Además de los datos demográficos relevantes, se recogieron los siguientes parámetros clínicos y bioquímicos en sangre y orina: edad, talla, peso, tensión arterial sistólica y diastólica (TAD), presencia o no de hematuria macroscópica, creatinina, Filtrado glomerular estimado por CKD-EPI (FGe), albúmina sérica, ac. úrico, hemoglobina, proteinuria de 24 horas, cociente proteínas/creatinina en micción aislada, hemoglobinuria y hematuria en el sedimento urinario, todo ello en el momento de la

biopsia, a los dos años y al final del seguimiento o momento de iniciar un tratamiento renal sustitutivo o FGe<15ml/min (ERCT). También se recogió el momento en el que caía el filtrado glomerular por debajo de 30ml/min o se doblaba la cifra de creatinina inicial.

Respecto a los datos anatomopatológicos, se recogieron: el número de glomérulos, número de glomérulos esclerosados, y las variables del MEST, así como el porcentaje de semilunas y la presencia de C4d y C3 por inmunofluorescencia. Todas las biopsias fueron revisadas, y reclasificadas cuando fue necesario, de acuerdo con los criterios de MEST. Por otro lado, se calculó el riesgo de progresión mediante la escala pronóstica online IgA Nephropathy Progression Calculator (IgANPC) ([http://www.columbiamedicine.org/divisions/gharavi/calculators/calc\\_progression.php](http://www.columbiamedicine.org/divisions/gharavi/calculators/calc_progression.php)) en el momento de la realización de la biopsia renal, clasificándose los pacientes en riesgo bajo, medio o alto, y registrando el valor del resultado de esta calculadora online. Para ello se recogieron en el momento de la biopsia renal las variables FG estimado por CKD-EPI y expresado en ml/min x 1,73m<sup>2</sup>, TAS expresado en mmHg, albumina expresada en mg/dl y Hemoglobina expresada en g/dl (tabla 6), y se aplicó la herramienta IgANPC que permite predecir el riesgo de desarrollar ERCT con un AUC de 0,95, 0,88 y 0,85 a los 24, 60 y 120 meses respectivamente. En función de los valores obtenidos por esta calculadora, se clasificaron los pacientes en riesgo bajo (valores menores de -0,887), riesgo moderado (valores entre -0,887 y 0,993) y riesgo alto (valores mayores de 0,993).

TABLA 6. VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS INCLUIDAS EN LA ESCALA PRONÓSTICA IGANPC.

Variables necesarias para el cálculo de IGANPC	Unidades
FGe mediante CKD-EPI	ml/min x 1,73m <sup>2</sup>
Tensión arterial sistólica	mmHg
Albúmina plasmática	g/dl
Hemoglobina	g/dl

**Análisis estadístico:**

Las variables continuas se describieron con la media y la desviación típica, y las variables cualitativas se expresaron con la frecuencia y porcentaje. Para la comparación de los grupos del MEST y la escala Iganpc se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. En el caso de la variable T (T0, T1 y T2 para definir el grado de fibrosis y atrofia tubulo-intersticial) se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. El resultado de la Iganpc como variable continua, se relacionó con el porcentaje de semilunas y con el número de glomérulos esclerosados mediante la prueba de correlación de Pearson. Se aplicó la comparación de Log Rank para las diferentes variables del MEST y el tiempo a ERCT. El análisis estadístico para relacionar las diferentes variables del MEST con el tiempo a ERCT se realizó con la regresión de Cox. Se realizaron curvas Kaplan-Meier para determinar la influencia del valor de la Iganpc en la progresión hacia ERCA (FGe<30ml/min). El paquete informático utilizado fue SPSS para Windows versión 15.0.

## 5.2. Material y métodos del segundo objetivo.

Para analizar la utilidad de los biomarcadores serológicos IgA1-Gd, BAFF, APRIL y defensina para predecir la recurrencia de la nefropatía IgA tras el trasplante renal se seleccionaron 37 pacientes con ERCT producida por NIgA probada mediante biopsia, y que recibieron un trasplante renal de donante cadaver en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander, España entre el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 2015 y de los que se disponía de suero pretrasplante congelado. Se excluyó un paciente que recibió un trasplante multiorgánico, riñón e hígado y otro paciente que sufrió pérdida temprana del injerto debido a trombosis vascular.

La inmunosupresión inicial se basó principalmente en inhibidores de calcineurina (25 tacrolimus y 9 ciclosporina) más esteroides y un fármaco antiproliferativo (27 micofenolato mofetilo y 5 azatioprina) o un inhibidor de mTOR (2 pacientes). Solo un paciente recibió inmunosupresión basada en un inhibidor de mTOR, micofenolato de mofetilo y esteroides. Se usó tratamiento de inducción en nueve pacientes (5 timoglobulina y 4 basiliximab). Los esteroides se retiraron en cuatro pacientes a los 6 meses. Todos los pacientes fueron seguidos hasta la muerte, el retorno a diálisis o el retrasplante. La información relevante sobre las características del receptor, el donante y el trasplante se extrajo retrospectivamente de la base de datos de pacientes trasplantados renales mantenida prospectivamente en nuestro centro. El diagnóstico de rechazo agudo fue realizado mediante biopsia del injerto renal. La pérdida del injerto censurada por muerte se definió como el retorno a la diálisis o el retrasplante. La recurrencia fue definida como la presencia de depósitos de IgA mesangial (detectado por inmunofluorescencia) en la biopsia del injerto renal. Estas biopsias se realizaron en

14 pacientes, siempre por indicación clínica, tras detectarse empeoramiento de la función renal y / o hematuria microscópica con o sin proteinuria.

La ausencia de recurrencia se definió según criterios clínicos (10 pacientes) o histológicos (12 pacientes) por el médico responsable del paciente. La mediana del tiempo hasta la recurrencia de NIgA fue de 4,3 (1,6, 10,8) años, mientras que el tiempo hasta la biopsia descartando la recurrencia de NIgA fue de 5,2 (1,6, 7,2) años. En pacientes con varias biopsias, se eligió la última para descartar la recurrencia. El estudio se realizó de acuerdo con las pautas dictadas por la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital. Se recogieron muestras de suero y se almacenaron en cada visita ambulatoria como se hace en la práctica clínica habitual en nuestro centro. Se seleccionaron sueros pretrasplante, a los 6 meses, 1, 3 y 5 años para medir los niveles de BAFF, APRIL y defensina mediante el uso de un ensayo ELISA. BAFF soluble en suero se cuantificó utilizando RYD-SBLYSOB, Quantumina BAFF / BLyS / TNFSF13B humana (R&D Systems, Inc, Minneapolis, Minn, Estados Unidos) de acuerdo con los procedimientos recomendados por el fabricante. De manera similar, APRIL fue determinado por RYD-DY884B Human APRIL / TNFSF13 DuoSet (R&D Systems, Inc, Minneapolis, Minn, Estados Unidos) y  $\alpha$ -defensina por HNP1-3, Human, ELISA kit Cat. No. HK317-02 (Hycult Biotech, Uden, Netherland). Todas las mediciones se realizaron dos veces y se usaron valores medios. Los valores medios de APRIL, BAFF y defensina se calcularon como la media aritmética de los valores de 6 meses, 1 año y 3 años. La IgA deficiente en galactosa (IgA1-Gd) se midió solo en sueros previos al trasplante mediante un kit ELISA independiente de lectina utilizando el nuevo anticuerpo monoclonal KM55 (kit IgA1 Cat. No 30111694. IBL Int., Hamburgo, Alemania).

Además, realizamos un estudio prospectivo longitudinal que incluyó 31 trasplantes renales, realizados en nuestro centro entre el 21 de febrero de 2015 y el 10 de mayo de 2016 para analizar cómo el tratamiento IS podía modificar los valores séricos estudiados. La IS inicial se basó en tacrolimus y esteroides en todos los pacientes asociado con micofenolato mofetilo (28 pacientes) o everolimus (1 paciente) La timoglobulina se usó como terapia de inducción debido al trasplante simultáneo de páncreas-riñón (cuatro pacientes), donación en asistolia (12), alto riesgo de función retrasada del injerto (1) o hipersensibilización (3). El objetivo fue evaluar la influencia de los fármacos IS en los niveles de BAFF y APRIL en muestras de suero obtenidas antes del trasplante y a los 6 meses. Se recopiló prospectivamente información relevante sobre las características del receptor, el donante y el trasplante. Realizamos el primer análisis comparando todos los pacientes sin recurrencia, tanto clínica (10 pacientes) como histológica (11 pacientes) (grupo "no recurrente") frente a 14 pacientes con recurrencia de NIgA probados por biopsia (grupo "recurrente"). Después de eso, comparamos los 11 pacientes sin recurrencia histológica (grupo "no recurrente probado por biopsia") frente a 14 pacientes recurrentes NIgA probados por biopsia (grupo "recurrente").

### **Análisis estadístico:**

Las variables continuas se expresaron como la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se describieron como frecuencias relativas. Las diferencias estadísticas entre los grupos se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas. La capacidad de APRIL para discriminar la recurrencia de NIgA se analizó mediante la determinación del área bajo la curva ROC (Receiver Operating



Characteristic. Característica Operativa del Receptor). El índice de Youden se estimó a partir de la curva ROC con el fin de calcular el valor umbral óptimo de APRIL a 6 meses y APRIL medio. Estos valores de corte se utilizaron para transformar las variables continuas en dicotómicas. El análisis univariado y el análisis multivariado se llevaron a cabo mediante regresión logística y análisis de regresión de Cox para evaluar la asociación entre APRIL, BAFF y defensina con la recurrencia de NIgA. Un valor de  $p < 0,05$  se informó como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.).

### 5.3. Material y métodos del tercer objetivo.

En el caso del análisis de la utilidad de los biomarcadores serológicos IgA1-Gd y APRIL para diagnosticar la NIgA en el riñón nativo y para predecir su evolución se seleccionaron 49 pacientes diagnosticados de NIgA por biopsia renal entre 1990 y 2019 y clasificadas con los criterios de Oxford, de los que se dispusiera de una muestra de suero extraído y congelado antes de la biopsia y antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor y con seguimiento completo del paciente a lo largo de su evolución. Como grupo de comparación se seleccionaron pacientes con biopsia renal realizadas entre Marzo/2015 y Diciembre/2018 por sospecha de proceso glomerular (11 Hialinosis focal y segmentaria, 5 Nefritis intersticial, 4 GN Membranosa, 4 GN Rapidamente progresiva, 3 Microangiopatía trombótica, 3 Amiloidosis, 2 GN Membranoproliferativa, 2 Nefropatía diabética, 2 Nefroangioesclerosis y 1 GN Postinfecciosa). Se excluyeron aquellas biopsias de las que no se disponía del suero antes de la biopsia, y también aquellas con diagnóstico de nefritis lúpica por ser un posible factor de confusión a la

hora de analizar los valores de IgA1-Gd y APRIL. Ningún paciente recibió tratamiento inmunosupresor antes de la biopsia. No se incluyeron pacientes sanos como un segundo grupo control. Se midió IgA1-Gd mediante ELISA independiente de lectina con el anticuerpo monoclonal KM55 (IgA1 kit Cat. No 30111694. IBL Int., Hamburgo, Alemania). La determinación de APRIL se realizó mediante el kit de ELISA RYD-DY884B Human APRIL/TNFSF13 DuoSet (R&D Systems, Inc, Minneapolis, Minn, United States).

Se recogieron de la historia clínica los datos demográficos relevantes, así como los siguientes parámetros clínicos y bioquímicos en sangre y orina: edad, género, TAS y TAD, hemoglobinuria (resultado expresado de forma semicuantitativa, en cruces, mediante el estudio elemental de la orina por tiras reactivas automatizadamente), creatinina, filtrado glomerular estimado por CKD-EPI, ácido úrico, albúmina, hemoglobina y proteinuria de 24 h en el momento de la biopsia. Se definió ERC estadio 5 cuando los pacientes alcanzaban un FGe por debajo de 15 ml/min, iniciaban diálisis o se trasplantaban. Respecto a los datos anatomopatológicos, se recogieron el número de glomérulos esclerosados, el porcentaje de semilunas y las variables de la clasificación MEST.

Por otro lado, se calculó el riesgo de progresión a 5 años mediante dos diferentes herramientas online de libre acceso: la calculadora online IgANPC de acceso mediante la [web](http://www.columbiamedicine.org/divisions/gharavi/calculators/calc_progression.php) [http://www.columbiamedicine.org/divisions/gharavi/calculators/calc\\_progression.php](http://www.columbiamedicine.org/divisions/gharavi/calculators/calc_progression.php) y la calculadora on line IRPT-IgAN con acceso mediante la página web [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_499/international-igan-prediction-tool](https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool). En el caso de la IgANPC se utilizan 4 parámetros determinados en el momento de la biopsia

renal y obtenidos de la historia clínica y de los registros electrónicos del paciente: FGe, hemoglobina sérica expresada en g/dl, albúmina sérica expresada en g/dl y TAS expresada en mmHg. Para el cálculo del riesgo a 5 años de alcanzar ERC estadio 5 mediante la otra calculadora pronóstica, la IRPT-IgAN, se recogieron 5 parámetros clínicos como TA, edad, raza, uso de IECA/ARAII, uso de inmunosupresión previa a la biopsia, analíticos como FGe y proteinuria en el momento de la biopsia y también los datos histológicos obtenidos del MEST.

**Análisis estadístico:**

La diferencia entre los valores de IgA1-Gd y APRIL entre los distintos grupos se comparó mediante el test U de Mann-Whitney para las variables dicotómicas y mediante el test de Kruskal-Wallis para las variables con más de dos categorías. Se calculó la capacidad discriminativa de IgA1-Gd y de APRIL para diagnosticar NIgA mediante la curva ROC. Se analizó mediante correlación de Spearman la relación entre IgA1-Gd y el resto de las variables continuas. La relación entre las distintas variables y el riesgo de ERC estadio 5 se analizó mediante regresión de Cox univariante y multivariante.



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



## 6. Resultados

A continuación, se exponen los resultados obtenidos, agrupados en función del objetivo planteado.

### 6.1. Resultados del primer objetivo

En nuestra serie de biopsias renales históricas, la NlgA constituye el 12% de las biopsias de riñones propios. Para este trabajo se analizaron 48 pacientes, 83% varones, con una edad media en el momento de la biopsia renal de  $45,29 \pm 20,4$  años y con un FGe  $62,11 \pm 43,28$  ml/min. El tiempo medio de seguimiento fue de  $10,68 \pm 9,62$  años. Las variables clínicas, analíticas y las relacionadas con la biopsia renal están descritas en la tabla 7. El 22,9% de los pacientes presentó brotes de hematuria macroscópica, y el 64,6% presentó microhematuria persistente durante el seguimiento. El 62,5% de los pacientes fue tratado con fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mientras que se usaron inmunosupresores en el 50,0% de los pacientes, se utilizaron esteroides solos o en asociación con otros fármacos en 24 pacientes, azatoprina en 5 pacientes, micofenolato de mofetilo en 8 pacientes y ciclofosfamida en 7 pacientes.

TABLA 7. CUADRO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES MÁS REPRESENTATIVAS.

	Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
<b>Edad</b>	45,3	44,5	20,4	18	80	28,3	44,5	65,8
<b>Nº Glom.</b>	15,4	15,0	8,7	2,0	38,0	8,0	15,0	20,0
<b>Glom. Esclerosados</b>	2,3	1,0	2,6	0,0	12,0	0,0	1,0	3,0
<b>% Semilunas</b>	11,5	0,0	20,5	0,0	78,0	0,0	0,0	14,0
<b>Cr. Bx. (mg/dl)</b>	2,06	1,54	0,53	0,50	7,80	0,90	1,54	2,90
<b>Albúmina Sérica (mg/dl)</b>	3,7	3,7	0,9	1,6	7,5	3,2	3,7	4,2
<b>FGe a la biopsia (ml/min)</b>	62,1	51,0	43,3	2,0	165,0	22,0	51,0	100,0
<b>TAS (mmHg)</b>	141,0	139,0	21,3	100,0	200,0	128,0	139,0	150,0
<b>TAD (mmHg)</b>	75,5	80,0	14,9	50,0	120,0	70,0	80,0	90,0
<b>Ác. Úrico (mg/dl)</b>	7,3	7,3	2,3	2,3	16,7	5,9	7,3	8,4
<b>Hgb. (g/dl)</b>	12,7	13,4	2,2	7,8	16,5	10,8	13,4	14,4
<b>Proteinuria (mg/g)</b>	2850	2000	2684	2	13000	1445	2000	3925
<b>Cr. A los 2 años (mg/dl)</b>	1,67	1,10	1,74	0,60	11,00	0,84	1,10	1,80
<b>FGe a los 2 años (ml/min)</b>	71,5	69,0	41,6	5,0	135,0	37,5	69,0	112,0
<b>Proteinuria a los 2 a (mg/g)</b>	739	330	1107	0	4860	47	330	883
<b>Cr. Última rev. (mg/dl)</b>	4,60	1,25	16,74	0,50	11,2	0,89	1,26	2,25
<b>FGe última rev. (ml/min)</b>	68,5	63,5	40,6	1,0	146,0	33,0	63,5	107,0
<b>Proteinuria últ. rev. (mg/g)</b>	786	281	1455	0	6800	46	281	838

Analizando los datos obtenidos al aplicar la escala pronóstica IgANPC en nuestra serie tenemos que el valor medio obtenido mediante la escala fue de  $1,02 \pm 2,07$ . Se distribuyeron a los pacientes en tres diferentes grupos en función del valor obtenido con la escala IgANPC. 12 pacientes (25,0%) tenían un valor menor de -0,887 clasificándose así en el grupo de riesgo bajo (grupo 1). El grupo de riesgo medio comprendía 13 pacientes (27,1%) con valores entre -0,887 y 0,993 (grupo 2), y finalmente, en el grupo



de riesgo más alto (grupo 3) estaban 23 pacientes con un valor obtenido mayor de 0,993 (47,9%).

Cuando analizamos la histología de las biopsias mediante MEST se aprecia una frecuencia de M1 del 83%, siendo E1 el 35,0%, S1 39,6% y T0 47,9%, T1 39,6% y T2 12,5%.

Analizando la evolución pronóstica de nuestra serie observamos que el 89,6% de los pacientes siguen vivos al final del seguimiento, el 20,8% alcanzaron un FGe<30m/min mientras que el 12,5% alcanzaron ERC estadio 5.

#### 6.1.1. Relación del MEST con la escala pronóstica IgANPC.

La relación entre cada variable del MEST y el valor de la escala pronóstica IgANPC se observa en la tabla 8. En nuestra serie, encontramos una relación de las variables E y T mayores con los valores más elevados de IgANPC, relacionando las lesiones histológicas más severas con los índices más elevados de esta escala pronóstica. Los pacientes con la variable E1 del MEST en la biopsia tenían un valor más alto en la escala IgANPC que los pacientes con E0 en el MEST ( $1,94 \pm 1,65$  vs.  $0,50 \pm 2,15$   $p = 0,021$ ). Así mismo encontramos relación entre el valor obtenido mediante la escala IgANPC y los valores de T1, T2 y T3 ( $0,43 \pm 2,15$  vs.  $1,03 \pm 1,76$  vs.  $3,14 \pm 1,62$   $p = 0,026$ ), a mayor valor de T (mayor atrofia tubulointersticial) mayor valor en la escala pronóstica IgANPC (figura 15). No se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre las otras variables histológicas del MEST (tabla 8).

TABLA 8. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL MEST Y EL VALOR DE IGANPC.

Variables del MEST	N	Valor medio de IganPC	Desviación Típica	p
M0	7	0,936	1,506	0,910
M1	40	1,034	2,189	
E0	30	0,496	2,153	0,021
E1	17	1,943	1,645	
S0	28	0,828	2,032	0,451
S1	19	1,302	2,191	
T0	22	0,430	2,149	0,026
T1	19	1,033	1,762	
T2	6	3,139	1,6189	

\*Se observa una relación estadísticamente significativa entre las variables E1, T1 y T2 con valores más elevados de IganPC.

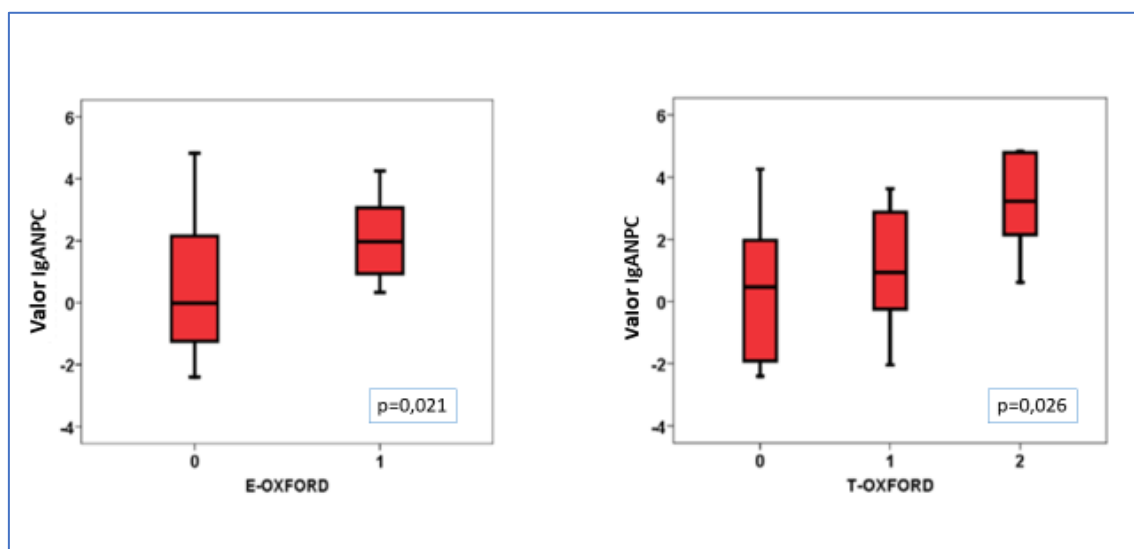


FIGURA 15. RELACIÓN ENTRE EL VALORE DE IGANPC Y LAS VARIABLES HISTOLÓGICAS E Y T DE LA CLASIFICACIÓN MEST. UN VALOR MAS ELEVADO EN LA ESCALA PRONÓSTICA SE RELACIONA DE FORMA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON VALORES MÁS ALTOS DE E Y T DEL MEST.

También se analizaron otras variables histológicas relacionadas con el pronóstico como las semilunas en la biopsia y la esclerosis glomerular (yabla 9). Mediante el análisis

de correlación de Pearson se observó una relación significativa de la escala pronóstica IgANPC con el porcentaje de glomérulos esclerosados ( $r = 0,371$ ,  $p = 0,010$ ) y con las semilunas ( $r = 0,357$ ,  $p = 0,014$ ) (figura 16).

TABLA 9. CORRELACIÓN ENTRE EL PORCENTAJE DE GLOMÉRULOS ESCLEROSADOS, DE SEMILUNAS Y LA ESCALA IgANPC.

	Valor IgANPC	% de Esclerosis glomerular	% Semilunas
Valor de IgANPC	-	$r=0,371$ $p=0,010$	$r=0,357$ $p=0,014$
% de Esclerosis glomerular	$r=0,371$ $p=0,010$	-	$r=0,074$ $p=0,627$
% Semilunas	$r=0,357$ $p=0,014$	$r=0,074$ $p=0,627$	-

\*Correlación de Pearson entre el porcentaje de glomérulos esclerosados, de semilunas y la escala pronóstica IgANPC, mostrando significancia bilateral para % de glomérulos esclerosados y % semilunas e IgANPC.

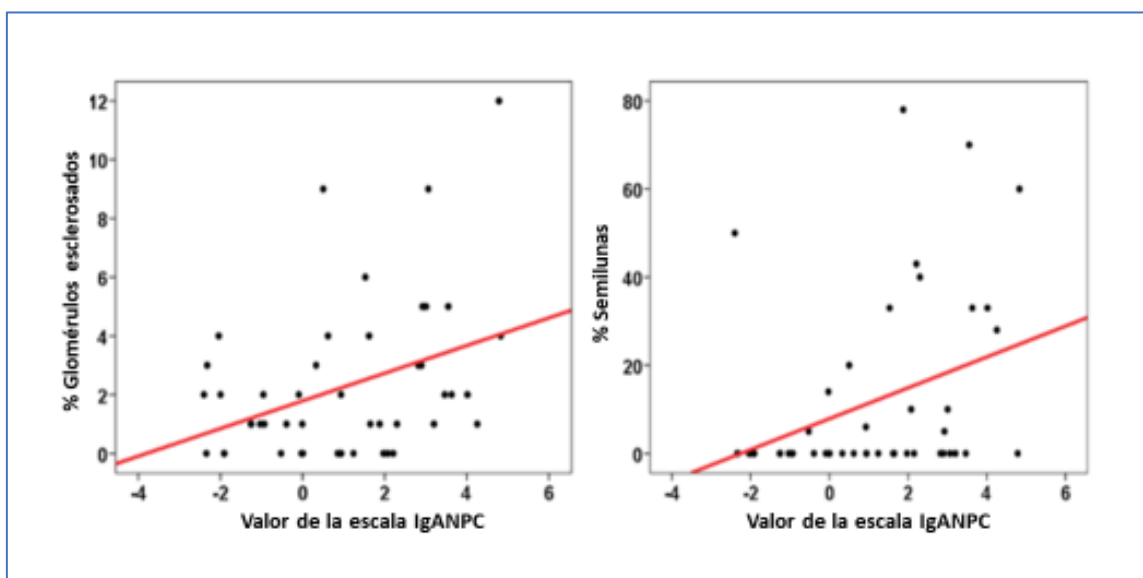


Figura 16. Relación entre el porcentaje de glomérulos esclerosados y de semilunas con el valor de IgANPC ( $p=0,010$  y  $p=0,014$  respectivamente).

### 6.1.2. Relación del MEST con la evolución clínica de nuestra serie.

Cuando analizamos los valores del MEST y el pronóstico renal, mediante la comparación de Log Rank, obtenemos resultados estadísticamente significativos entre valores más elevados de E ( $p = 0,036$ ) y S ( $p = 0,022$ ) y el tiempo en alcanzar  $FGe < 30 \text{ ml/min}$ .

Analizando la relación entre las diferentes variables del MEST y el riesgo de alcanzar filtrados más bajos, obtenemos que los pacientes con las variables histológicas de E1 del MEST presentaron un mayor riesgo de alcanzar un  $FGe < 30 \text{ ml/min}$  ( $HR = 4,68$ , 95% IC 1,28-17,16,  $p = 0,016$ ) en relación con los que presentaban E0, y también los del grupo de mayor valor de T del MEST (T1 y T2) mostraron un riesgo más elevado de alcanzar un  $FGe < 30 \text{ ml/min}$  ( $HR = 4,04$ , 95% IC 1,67-9,78,  $p < 0,001$ ) (tabla 10).

**TABLA 10. RELACION ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS CON EL  $FGe < 30 \text{ ml/min}$ .**

	HR	p	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
<b>Edad</b>	1,072	<0,001	1,029	1,118
<b>Glomérulos esclerosados</b>	1,498	<0,001	1,209	1,858
<b>E</b>	4,683	0,016	1,278	17,162
<b>T</b>	4,043	<0,001	1,672	9,777
<b>FGe</b>	0,939	0,009	0,896	0,984

*\*Relación mediante regresión de Cox univariante de las variables clínicas e histológicas relacionadas con  $FGe < 30 \text{ ml/min}$ .*

El análisis mediante correlación de Pearson de las diferentes variables histológicas y clínicas (tabla 11) pone de manifiesto la correlación negativa entre E ( $r = -0,386$ ,  $p = 0,008$ ) y T ( $r = -0,496$ ,  $p < 0,001$ ) y el  $FGe$ ; a mayor valor de estas variables, menor tasa

de FGe. A sí mismo, se observa correlación estadísticamente significativa entre T y el número de glomérulos esclerosados ( $r = 0,546$ ,  $p < 0,001$ ).

**TABLA 11. CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES HISTOLÓGICAS Y CLÍNICAS.**

	E	T	Edad	Glomerulos esclerosados	FGe
E	-	$r=0,242$ $p=0,101$	$r=0,336$ $p=0,021$	$r=0,375$ $p=0,010$	$r=-0,386$ $p=0,008$
T	$r=0,242$ $p=0,101$	-	$r=0,251$ $p=0,089$	$r=0,546$ $p<0,001$	$r=-0,496$ $p<0,001$
Edad	$r=0,336$ $p=0,021$	$r=0,251$ $p=0,089$	-	$r=0,391$ $p=0,007$	$r=-0,707$ $p<0,001$
Glomerulos esclerosados	$r=0,375$ $p=0,010$	$r=0,546$ $p<0,001$	$r=0,391$ $p=0,007$	-	$r=-0,347$ $p=0,018$
FGe	$r=-0,386$ $p=0,008$	$r=-0,496$ $p<0,001$	$r=-0,707$ $p<0,001$	$r=-0,347$ $p=0,018$	-

*\*Correlación de Pearson entre diferentes variables histológicas y clínicas. Entre otras correlaciones, cabe destacar la correlación negativa significativa bilateralmente entre el valor de E y T el FGe en el momento de la biopsia (a mayor valor de E o mayor T, menor FGe), y también entre la variable T y los glomérulos esclerosados (a mayor T más glomérulos esclerosados).*

### 6.1.3. Relación de la escala pronóstica IgANPC con la evolución clínica de nuestra serie.

En el estudio univariante de diferentes variables clínicas y analíticas en el momento de la biopsia tanto la edad como el FGe y la TAS se relacionaron con la escala pronóstica IgANPC (tabla 12).

**TABLA 12. CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES CLÍNICAS Y LA ESCALA IgANPC.**

	IgANPC	Edad	FGe	TAS	TAD	Nº de fármacos anti-HTA	Proteinuria 24h
IgANPC	-	r=0,773 p<0,001	r=-0,892 p<0,001	r=0,334 p=0,022	r=-0,155 p=0,297	r=0,173 p=0,244	r=0,013 p=0,930
Edad	r=0,773 p<0,001	-	r=-0,707 p<0,001	r=0,281 p=0,055	r=-0,115 p=0,443	r=0,348 p=0,017	r=-0,040 p=0,788
FGe	r=-0,892 p<0,001	r=-0,707 p<0,001	-	r=-0,131 p=0,380	r=0,243 p=0,100	r=-0,165 p=0,267	r=0,170 p=0,254
TAS	r=0,334 p=0,022	r=0,281 p=0,055	r=-0,131 p=0,380	-	r=0,649 p<0,001	r=0,210 p=0,156	r=0,006 p=0,968
TAD	r=-0,155 p=0,297	r=-0,115 p=0,443	r=0,243 p=0,100	r=0,649 p<0,001	-	r=0,130 p=0,382	r=-0,085 p=0,568
Nº de fármacos anti-HTA	r=0,173 p=0,244	r=-0,348 p=0,017	r=-0,165 p=0,267	r=0,210 p=0,156	r=-0,130 p=0,382	-	r=0,061 p=0,683
Proteinuria 24h	r=0,013 p=0,930	r=-0,040 p=0,788	r=0,170 p=0,254	r=0,006 p=0,968	r=-0,085 p=0,568	r=0,061 p=0,683	-

\*Correlación de Pearson de las diferentes variables clínicas con la escala IgANPC y entre ellas.

En el estudio multivariante mediante regresión lineal, analizando el valor de la escala IgANPC como variable continua, solo se relaciona de forma significativa con el FGe con un coeficiente  $\beta$  de -0,737 (95%IC -0,045 - -0,026,  $p < 0,001$ ) y con TAS con un coeficiente de  $\beta$  de 0,189 (95%IC 0,005 - 0,032,  $p=0,08$ ). Las cifras más bajas del FGe se relacionan con valores más elevados de la escala IgANPC, y a mayor TAS, mayor valor de IgANPC (tabla 13).

**TABLA 13. ESTUDIO MULTIVARIANTE POR REGRESIÓN LINEAL DE IGANPC (MUESTRA DEPENDIENTE) Y DIFERENTES VARIABLES EN EL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL.**

	Coef. No estandarizado B	Error típico	Coefficiente estandarizado $\beta$	t	p	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
<b>Edad</b>	0,020	0,010	0,191	2,011	0,052	0,000	0,039
<b>FGe</b>	-0,036	0,005	-0,737	-7,868	<0,001	-0,045	-0,026
<b>TAS</b>	0,019	0,007	0,189	2,788	0,008	0,005	0,032
<b>Glomérulos esclerosados</b>	-0,013	0,065	-0,016	-0,198	0,844	-0,145	0,119
<b>% Semilunas</b>	0,006	0,007	0,060	0,909	0,369	-0,008	0,020
<b>E</b>	0,076	0,306	0,017	0,249	0,805	-0,544	0,697
<b>T</b>	-0,178	0,254	-0,055	-0,702	0,487	-0,692	0,336

*\*Estudio multivariante por regresión lineal de la escala IgANPC (variable dependiente) y las diferentes variables clínicas e histológicas en el momento de la biopsia renal. A mayor TAS mayor valor de IgANPC y a menor FGe mayor valor de IgANPC.*

El valor de IgANPC calculado (el valor de la escala IgANPC como variable continua) en el momento de la biopsia renal se relacionó mediante el análisis univariante de regresión de Cox con un mayor riesgo de alcanzar FGe<30ml/min (HR = 1,864, 95% IC 1,127-3,083, p = 0,028). Observamos una relación incluso más marcada analizando el grupo de riesgo 3 de la escala pronóstica (vs. 1 y 2), y también cuando analizamos los tres grupos de riesgo (3 vs. 2 vs. 1) (tabla 14).

**TABLA 14. RIESGO DE ALCANZAR FGe<30ML/MIN EN FUNCIÓN DE IGANPC.**

	HR	p	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
IgANPC calculado	1,864	0,028	1,127	3,083
IgANPC de riesgo	17,542	0,007	2,223	138,454
IgANPC Grupo 3	5,464	0,003	1,806	16,532

*\*Resultados del estudio por regresión de Cox univariante del riesgo de alcanzar un FGe<30ml/min en función de la IgANPC. Para ello se analiza el valor obtenido con la escala IgANPC como variable continua en un primer caso, en segundo lugar se analizan los tres grupos de IgANPC (variable discreta) y por último solo el grupo 3, el de peor pronóstico.*

El análisis multivariante por regresión de Cox (tabla 15) demostró que la escala IgANPC se relacionaba de forma independiente con el pronóstico renal, presentando una fuerte correlación entre el grupo de riesgo y FGe<30ml/min (HR=13,701, 95% IC 1,644-114,209, p=0,016).

**TABLA 15. RELACIÓN ENTRE IGANPC Y E Y T Y EL RIESGO DE ALCANZAR FGe<30ML/MIN.**

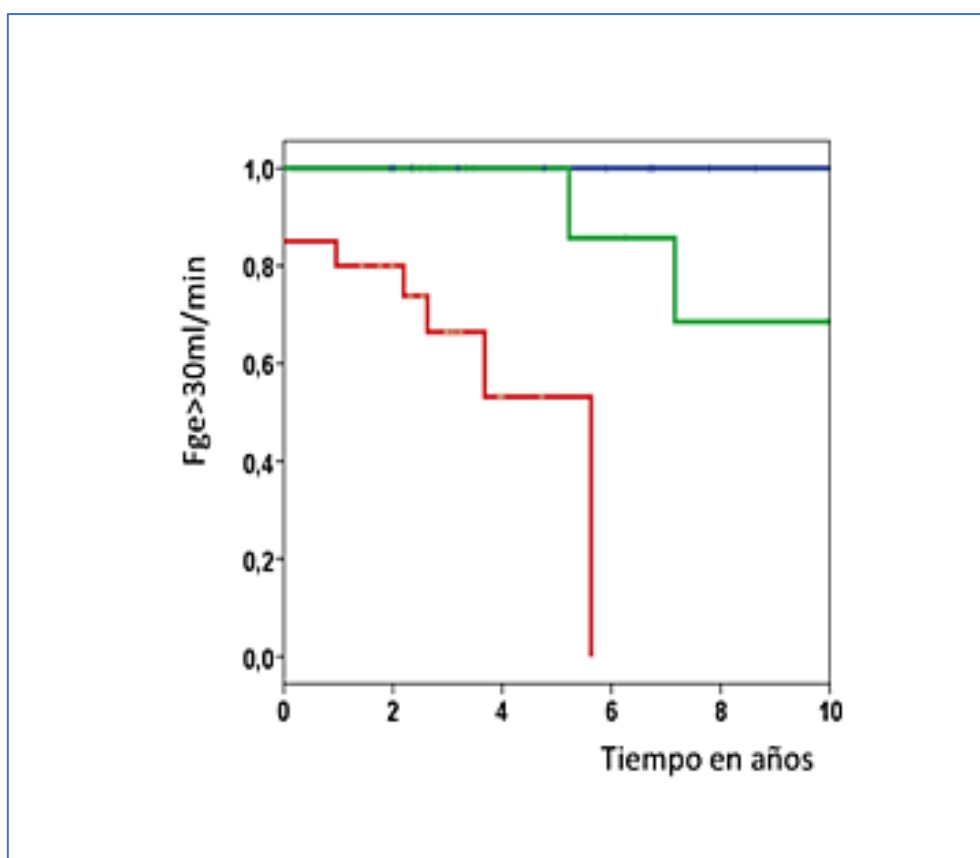
	HR	p	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
IgANPC como variable continua	2,825	0,001	1,497	5,329
E	1,447	0,615	0,752	5,248
T	1,986	0,166	1,806	5,532
IgANPC grupo de riesgo	13,701	0,016	1,644	114,209
E	1,114	0,876	0,288	4,312
T	2,785	0,029	1,111	6,986
IgANPC grupo 3	4,310	0,012	1,376	13,495
E	1,301	0,702	0,338	5,014
T	2,988	0,023	1,166	7,654

*\*Análisis multivariante de la relación entre la escala IgANPC y las variables del MEST E y T y el riesgo de alcanzar FGe<30ml/min. Se analizó de tres diferentes formas, primero en función del valor de la escala pronóstica IgANPC como variable continua, en el segundo caso, en función del grupo de la escala, y en el tercer caso, solo el grupo 3 (el de mayor riesgo calculado mediante IgANPC). No se incluyeron en el análisis los glomérulos esclerosados por su relación con T, tampoco se incluye la edad ni el FGe por estar ya incluidos directa o indirectamente en la escala IgANPC.*



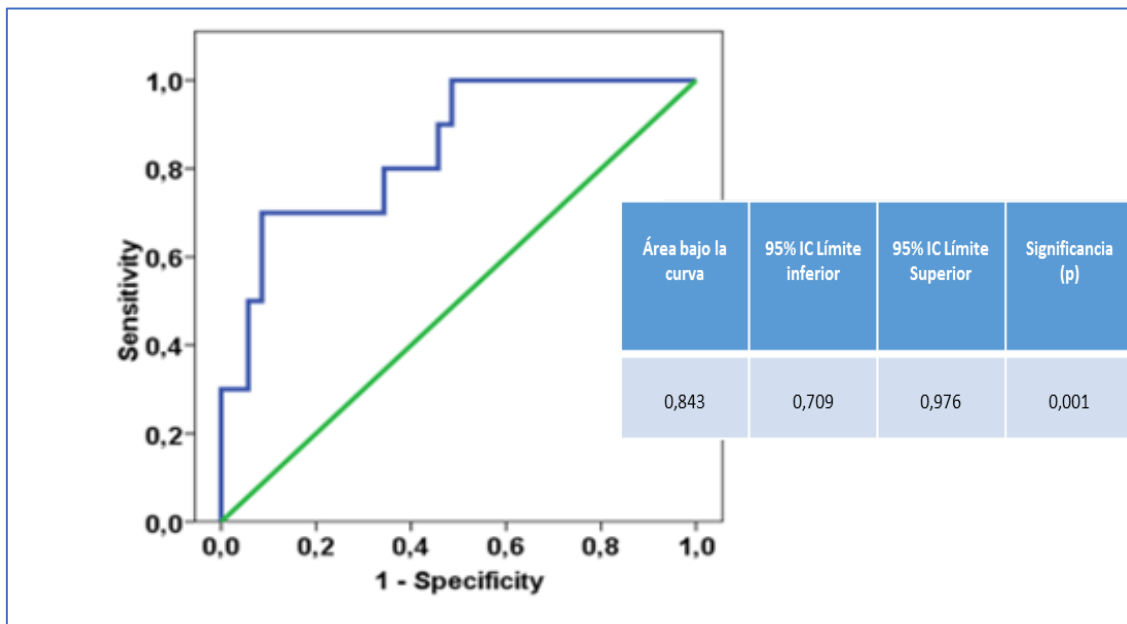
#### 6.1.4. Capacidad de la escala pronóstica IgANPC para predecir la evolución clínica de nuestra serie.

Respecto a la capacidad de la escala pronóstica IgANPC para predecir la evolución de la NIgA en nuestra población (figura 17) tenemos que el 100% de los pacientes clasificados en el grupo de riesgo bajo (grupo 1) de IgANPC, mantienen un  $FGe > 30 \text{ ml/min}$  a los 10 años, mientras que solo el 68,6% tiene  $FGe > 30 \text{ ml/min}$  a los 10 años en el grupo de riesgo medio (grupo 2), y ninguno de los del grupo de riesgo alto (grupo 3) presenta un  $FGe > 30 \text{ ml/min}$  a los 10 años ( $p=0,001$ ).



**FIGURA 17.** PORCENTAJE DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE IGANPC EN ALCANZAR  $FGe < 30 \text{ ml/min}$  A LO LARGO DEL TIEMPO. LA LÍNEA AZUL CORRESPONDE CON EL GRUPO 1 (RIESGO BAJO), LA LÍNEA VERDE CORRESPONDE CON EL GRUPO 2 (RIESGO MEDIO) Y LA LÍNEA ROJA CORRESPONDE CON EL GRUPO 3 (RIESGO ALTO). ( $p < 0,001$ ).

Mediante la curva ROC (figura 18) se determina la capacidad del IgANPC para predecir la progresión a FGe<30, obteniendo un área bajo la curva de 0,843, lo que nos indica que el test es un buen predictor (entre 0,75-0,90) de la evolución hacia FGe<30ml/min en nuestra población.



**FIGURA 18.** CURVA ROC PARA PREDECIR EL RIESGO DE ALCANZAR UN FGe<30ML/MIN MEDIANTE IGANPC. (AUC= 0,843, IC 95% 0,709-0,976, P=0,001).

## 6.2. Resultados del segundo objetivo

Analizamos la utilidad de los biomarcadores serológicos IgA1-Gd, BAFF, APRIL y defensina para predecir la recurrencia de la nefropatía IgA tras el trasplante renal.

Para este objetivo seleccionamos 35 receptores de trasplante renal con una edad media en el momento del trasplante de 41 años. El 80% fueron varones y el tiempo medio de seguimiento fue de 7,3 años. Estos 35 pacientes trasplantados tenían un diagnóstico previo de NIgA mediante biopsia renal de sus riñones nativos y 14 de ellos sufrieron recurrencia de esta enfermedad en el trasplante. En la siguiente tabla 16 mostramos las características principales de los pacientes. Únicamente se observaron diferencias significativas en los pacientes retrasplantados, siendo en este grupo más frecuente la recidiva de la NIgA sobre el injerto ( $p=0,001$ ).

**TABLA 16. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES CON RECIDIVA DE NIGA Y SIN RECIDIVA TRAS EL TRASPLANTE.**

	Todos los pacientes (n = 35)	No recurrentes (n = 21)	Recurrentes (n = 14)	p
Edad del receptor (años)	41 (32, 53)	43 (29, 54)	39 (31, 49)	0,606
Sexo del recetor (varones)	80,0%	81,0%	78,6%	0,863
Edad del donante (años)	45 (28, 56)	52 (32, 58)	41 (28, 51)	0,342
Incompatibilidades	4 (4, 5)	4 (4, 5)	4 (4, 5)	0,561
TIF	20 (17, 23)	19 (12, 22)	22 (20, 25)	0,056
cPRA	0 (0, 7)	0 (0, 2)	0 (0, 47)	0,210
Retrasplante	17,1%	0,0%	42,9%	0,001
FRI	20,0%	14,3%	28,6%	0,301
Tacrolimus	71,4%	61,9%	85,7%	0,127
Ciclosporina	25,7%	33,3%	14,3%	0,207
Micofenolato	77,1%	71,4%	85,7%	0,324
Azatioprina	14,3%	14,3%	14,3%	1,000
imTOR	8,6%	14,3%	0,0%	0,139
Timoglobulina	14,3%	9,5%	21,4%	0,324
Basiliximab	11,4%	14,3%	7,1%	0,515
Rechazo agudo 1 <sup>er</sup> año	25,7%	19,0%	35,7%	0,269
Creatinina 1 <sup>er</sup> año (mg/dl)	1,5 (1,3, 1,9)	1,5 (1,3, 2,1)	1,5 (1,3, 1,8)	0,606
FGe 1 <sup>er</sup> año (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	53 (39, 59)	50 (36, 59)	55 (44, 62)	0,454
Proteinuria 1 <sup>er</sup> año (mg/día)	329 (197, 622)	298 (147, 715)	405 (238, 517)	0,552
Hemoglobinuria 1 <sup>er</sup> año (+)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	1 (0, 2)	0,306
Hematuria 1 <sup>er</sup> año (hem/campo)	0 (0, 6)	0 (0, 8)	0 (0, 5)	0,435
Retirada de esteroides 1er año	34,3%	38,1%	28,6%	0,561
Hemoglobinuria 3 <sup>er</sup> año (+)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 2)	0,306
Hematuria 3 <sup>er</sup> año (hematíes/campo)	4 (0, 9,5)	3 (0, 8)	5 (0, 13)	0,545
Retirada de esteroides 3 <sup>er</sup> año	51,4%	61,9%	35,7%	0,129
Hemoglobinuria 5 <sup>o</sup> año (+)	1 (0, 3)	0,5 (0, 2)	3 (1, 4)	0,031
Hematuria 5 <sup>o</sup> año (hematíes/campo)	5 (0, 12)	3 (0, 6)	15 (5, 40)	0,021
Tiempo de seguimiento (años)	7,3 (5,1, 11,8)	8,8 (4,9, 12,1)	6,7 (4,8, 12,1)	0,678
Tiempo a la recurrencia (años)	-	-	4,3 (1,6, 10,8)	-

\*Las variables continuas se expresan con la mediana y el rango intercuartílico (RIC), y las variables categóricas se describen como frecuencia relativa.

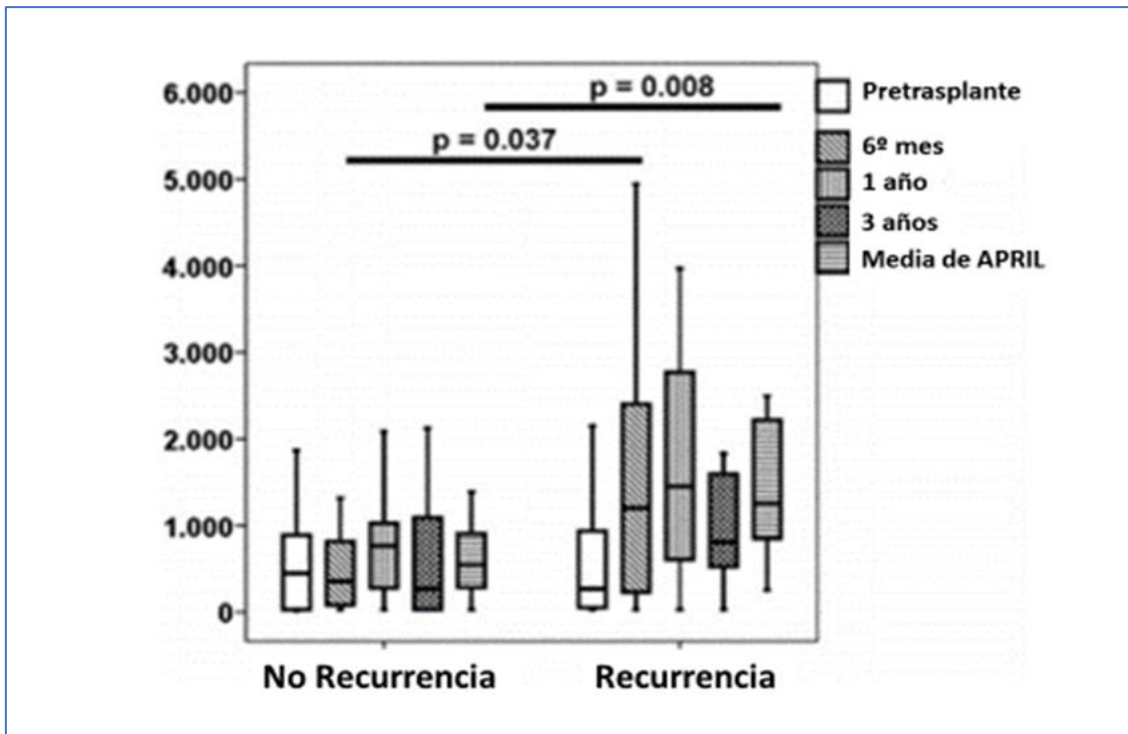
### 6.2.1. Comparación de los valores de IgA1-Gd pretrasplante y de APRIL, BAFF y defensina pre- y postrasplante en pacientes con y sin recurrencia de la NIgA tras el trasplante.

Los valores de IgA1-Gd pretrasplante y de APRIL, BAFF y defensina pre- y postrasplante en pacientes con y sin recurrencia de la NIgA tras el trasplante se reflejan en la tabla 17. No hubo diferencias significativas en la IgA1-Gd previa al trasplante entre pacientes recurrentes y no recurrentes. Del mismo modo, tampoco hubo diferencias en los valores de BAFF y defensina pretrasplante y postrasplante (tabla 17). Por el contrario, los valores de APRIL fueron mayores en pacientes con recurrencia durante todo el tiempo de seguimiento, aunque la diferencia solo fue significativa a los 6 meses (figura 19). Es interesante destacar que la media de los valores de APRIL entre los 6 meses y 3 años postrasplante también se relacionó con un mayor riesgo de recurrencia (tabla 17). Además, el incremento de APRIL desde el valor pretrasplante hasta los 6 meses también fue significativamente mayor en pacientes en los que recurre la NIgA.

**TABLA 17. VALORES DE APRIL, BAFF Y DEFENSINA EN LOS PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON Y SIN RECIDIVA DE NIGA.**

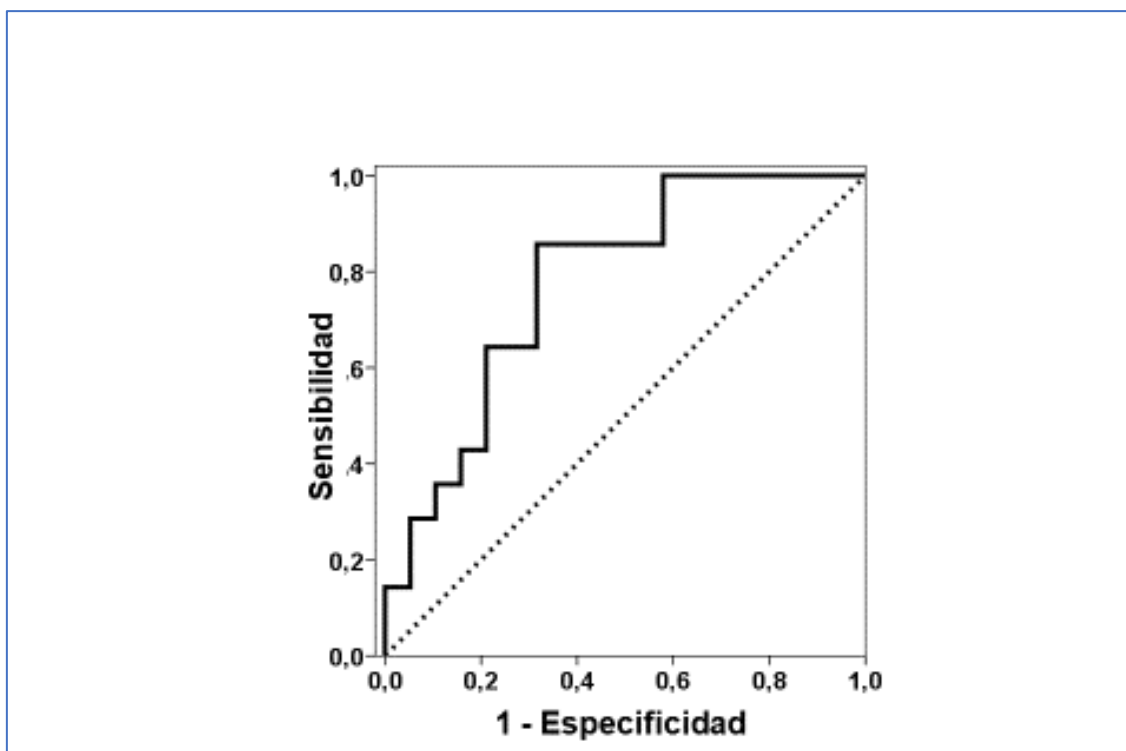
	No recurrentes (n = 21)	Recurrentes (n = 14)	p
IgA1-Gd pretrasplante (ng/ml)	14438 (8549, 23012)	14441 (10099, 22431)	1,000
APRIL pretrasplante (pg/ml)	554,0 (30,0, 1028,1)	265,6 (46,7, 1053,0)	0,987
BAFF pretrasplante (pg/ml)	315 (255, 458)	408 (258, 570)	0,538
Defensina pretrasplante (pg/ml)	6123 (5728, 6894)	5911 (5649, 7775)	0,606
APRIL 6º mes (pg/ml)	440,0 (682,6, 848,7)	1203,8 (216,2, 2423,1)	0,037
Tercil superior de APRIL 6º mes	19,0%	57,1%	0,020
BAFF 6º mes (pg/ml)	274 (199, 538)	332 (222, 934)	0,278
Defensina 6º mes (pg/ml)	5384 (5277, 5741)	5623 (5287, 5869)	0,538
APRIL 1º año (pg/ml)	828,4 (277,8, 1222,7)	1455,3 (467,4, 2832,4)	0,135
BAFF 1º año (pg/ml)	321 (254, 534)	386 (317, 745)	0,263
Defensina 1º año (pg/ml)	5696 (5445, 6377)	5564 (5337, 5873)	0,309
APRIL 3º año (pg/ml)	266,8 (30,0, 1205,7)	807,4 (430,9, 1648,9)	0,152
BAFF 3º año (pg/ml)	405 (318, 520)	349 (204, 626)	0,733
Defensina 3º año (pg/ml)	5551 (5353, 5760)	5491 (5342, 5658)	0,483
APRIL 5º año (pg/ml)	713,8 (157,8, 1203,9)	986,0 (625,5, 1652,6)	0,296
BAFF 5º año (pg/ml)	272 (203, 413)	374 (231, 491)	0,412
Defensina 5º año (pg/ml)	5524 (5317, 5992)	5966 (5312, 6749)	0,363
Valor medio de APRIL (pg/ml)	542,5 (248,7, 956,9)	1258,0 (848,7, 2239,1)	0,008
Valor medio de BAFF (pg/ml)	349,8 (271,6, 466,2)	339,0 (285,6, 785,1)	0,61
Valor medio de Defensina (pg/ml)	5729,5 (5384,7, 6029,3)	5623,7 (5380,3, 5825,0)	0,512
Delta de APRIL 6º mes (pg/ml)	0,0 (-232,4, 257,1)	523,6 (-91,3, 1592,6)	0,031

\* Las variables continuas se expresan con la mediana y el rango intercuartilico, y las variables categóricas se describen como frecuencia relativa.



**FIGURA 19.** EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE APRIL EN LOS PACIENTES RECURRENTE Y NO RECURRENTE. APRIL AL 6<sup>o</sup> MES ( $p=0,037$ ) Y EL VALOR MEDIO DE APRIL ENTRE EL 6<sup>o</sup> MES Y EL 3<sup>er</sup> AÑO ( $p=0,008$ ) FUERON SIGNIFICATIVAMENTE MAYORES EN LOS PACIENTES RECURRENTE.

El análisis AUC-ROC mostró que tanto los niveles de APRIL a 6 meses (AUC= 0,711, IC 95% 0,518-0,903,  $p=0,037$ ) como el promedio de los valores de APRIL entre 6 meses y 3 años (AUC= 0,774, IC 95% 0,611-0,938,  $p=0,008$ ) pueden discriminar a aquellos pacientes con recurrencia de NlgA después del trasplante renal (figura 20).



**FIGURA 20.** CURVA ROC DEL PROMEDIO DE LOS VALORES DE APRIL ENTRE EL 6º MES Y EL TERCER AÑO PARA DISCRIMINAR LA RECURRENCIA DE NIGA. (AUC= 0,774, IC 95% 0,611-0,938,  $p=0,008$ )

El punto de corte óptimo de APRIL a los 6 meses postrasplante (870 pg/ml) mostró una sensibilidad del 64,3% y una especificidad del 81,0% para predecir la recurrencia, mientras que el mejor punto de corte del valor promedio de APRIL entre el mes 6 y los 3 años (800 pg/ml) mostró una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 68,4%.

Ni los valores de APRIL ni los de BAFF a los 6 meses se relacionaron con el FGe, proteinuria, sexo y edad del receptor, o tipo de inmunosupresión. Cuando analizamos los valores de APRIL como variables continuas mediante análisis de regresión logística, tanto APRIL a los 6 meses ( $p=0,042$ ) como el valor promedio de APRIL entre 6 meses y 3 años ( $p=0,019$ ) se relacionaron con el riesgo de recurrencia de NIGA independientemente de la edad del receptor, el uso de Timoglobulina y la retirada de esteroides a los 3 años. Del mismo modo, ambas variables se asociaron de forma



significativa a un mayor riesgo de recurrencia cuando se analizaron como variables dicotómicas (APRIL a los 6 meses OR= 8,99, 95% IC= 1,52-53,28, p=0,015; valor promedio de APRIL entre 6 meses y 3 años OR= 13,63, 95% IC= 2,09-88,55, p=0,006) después de ajustar por edad del receptor y retirada de esteroides a los 3 años.

En el análisis univariante por regresión de Cox, el APRIL a los 6 meses analizado como una variable dicotómica (punto de corte 870 pg/ml) se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de recurrencia (HR= 5,7, 95% IC 1,1-28,8, p=0,037) pero no permaneció significativo después de ajustar por edad del receptor, inducción con Timoglobulina y retirada de esteroides a los 3 años (HR= 3,2, 95% IC 0,9-11,1, p=0,068). Por el contrario, valor promedio de APRIL entre 6 meses y 3 años analizado como variable dicotómica (punto de corte 800 pg/ml) se asoció significativamente tanto en univariante (HR= 8.2, 95% IC 1,8-37,8, p=0,007) como en el análisis multivariante (HR= 8,0, 95% IC 1,6-40,3, p=0,011).

Al restringir el análisis solo a los receptores de trasplante renal con recurrencia (14 pacientes) y sin recurrencia (11 pacientes), ambos casos comprobados por biopsia, encontramos resultados similares. Las principales características de estos pacientes se muestran en la tabla 18.

**TABLA 18. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS CON Y SIN RECURRENCIA DE NIGA MEDIANTE BIOPSIA RENAL.**

	No recurrencia comprobada mediante biopsia renal (n = 11)	Recurrencia comprobada mediante biopsia renal (n = 14)	p
Sexo del receptor (varones)	72,70%	78,60%	0,734
Edad del donante (años)	50 (27, 53)	41 (28, 51)	0,609
Incompatibilidades	4 (3, 5)	4 (4, 5)	0,687
TIF	18 (3, 19)	22 (20, 25)	0,006
Pico PRA	0 (0, 8)	0 (0, 47)	0,536
Retrasplante	0,00%	43,00%	0,013
FRI	18,20%	28,60%	0,546
Timoglobulina	18,20%	21,40%	0,84
Basiliximab	9,10%	7,10%	0,859
Rechazo agudo 1 <sup>er</sup> año	18,20%	35,70%	0,332
Creatinina 1 <sup>er</sup> año (mg/dl)	1,4 (1,3, 2,2)	1,5 (1,3, 1,8)	0,609
FGe 1 <sup>er</sup> año (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	52,5 (33,0, 59,5)	55,1 (44,3, 62,0)	0,572
Proteinuria 1 <sup>er</sup> año (mg/día)	297 (80, 690)	405 (238, 517)	0,494
Hemoglobinuria 1 <sup>er</sup> año (+)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0,771
Retirada de esteroides 1er año	36,40%	28,60%	0,678
Hemoglobinuria 3 <sup>er</sup> año (+)	1 (0, 1)	1 (0, 2)	0,566
Retirada de esteroides 3 <sup>er</sup> año	45,50%	35,70%	0,622
Tiempo de seguimiento (años)	9,94 (6,36, 11,8)	6,66 (4,81, 12,09)	0,373
Tiempo a la recurrencia (años)	-	4,3 (1,6, 10,8)	0,107

\*TIF, tiempo de isquemia fría; cPRA, PRA calculado; FRI, función retrasada del injerto; FGe, filtrado glomerular estimado. Las variables continuas se expresan con la mediana y el rango intercuartílico, y las variables categóricas se describen como frecuencia relativa.

Los valores de APRIL a los 6 meses y el valor promedio de APRIL entre 6 meses y 3 años fueron significativamente mayores en recurrentes versus pacientes no recurrentes probados por biopsia. No hubo diferencias significativas en los valores de BAFF y Defensina durante todo el estudio (tabla 19).

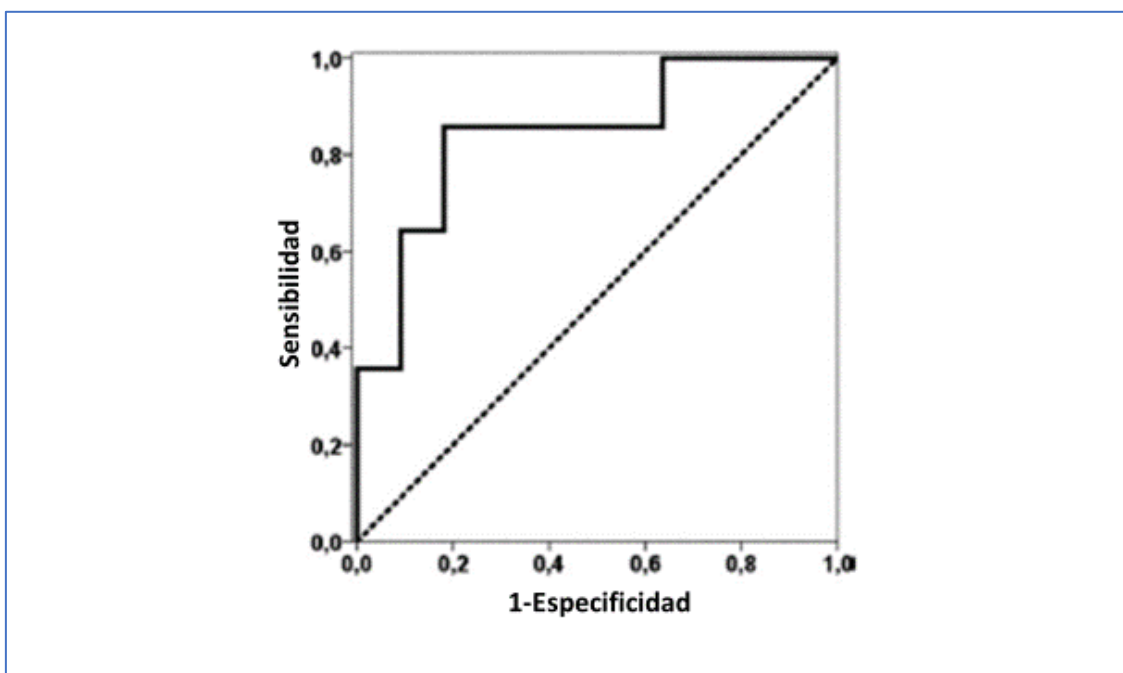
**TABLA 19. VALORES DE APRIL, BAFF Y DEFENSINA EN PACIENTES TRASPLANTADOS CON Y SIN RECURRENCIA DE NIgA MEDIANTE BIOPSIA RENAL.**

	No recurrentes (n = 21)	Recurrentes (n = 14)	p
IgA1-Gd pretrasplante (ng/ml)	17232 (8595, 28658)	14441 (10098, 22431)	0,625
APRIL pretrasplante (pg/ml)	56,7 (30,0, 782,1)	265,6 (46,7, 1053,0)	0,317
BAFF pretrasplante (pg/ml)	285,7 (193,8, 379,7)	407,5 (258,0, 569,6)	0,166
Defensina pretrasplante (pg/ml)	6269 (5704, 6913)	5911 (5649, 7775)	0,609
APRIL 6º mes (pg/ml)	300,1 (54,6, 593,6)	1203,8 (216,2, 2423,1)	0,033
Tercil superior de APRIL 6º mes	9,10%	57,10%	0,046
BAFF 6º mes (pg/ml)	201,9 (196,2, 377,0)	332,1 (221,6, 933,6)	0,202
Defensina 6º mes (pg/ml)	5328 (5234, 5486)	5623 (5287, 5869)	0,202
APRIL 1º año (pg/ml)	599,7 (122,8, 1032,4)	1455,3 (467,4, 2832,4)	0,066
BAFF 1º año (pg/ml)	279,1 (245,9, 457,4)	386,5 (317,3, 745,2)	0,066
Defensina 1º año (pg/ml)	5515 (5293, 6405)	5564 (5337, 5873)	0,809
APRIL 3º año (pg/ml)	157,3 (30,0, 562,7)	807,4 (430,9, 1648,9)	0,066
BAFF 3º año (pg/ml)	347,2 (253,1, 519,8)	349,2 (203,5, 625,6)	0,979
Defensina 3º año (pg/ml)	5430 (5276, 5709)	5491 (5343, 5658) 0,936	0,936
APRIL 5º año (pg/ml)	502,0 (30,0, 1004,3)	986,0 (625,5, 1652,6)	0,099
BAFF 5º año (pg/ml)	260,4 (195,3, 456,7)	374,3 (230,6, 491,1)	0,512
Defensina 5º año (pg/ml)	5553 (5340, 6069)	5966 (5320, 6749)	0,468
Valor medio de APRIL (pg/ml)	409,8 (113,6, 640,3)	1258,0 (848,7, 2239,1)	0,003
Valor medio de BAFF (pg/ml)	284,8 (244,4, 456,5)	339,0 (285,6, 785,1)	0,317
Valor medio de Defensina (pg/ml)	5395 (5282, 5897)	5624 (5380,3, 5825,0)	0,809
Delta de APRIL 6º mes (pg/ml)	0,0 (-189,9, 339,0)	523,6 (-91,3, 1592,6)	0,107

\*Las variables continuas se expresan con la mediana y el rango intercuartilico, y las variables categóricas se describen como frecuencia relativa.

El análisis AUR-ROC muestra que tanto los valores de APRIL a los 6 meses (AUC= 0,753, 95% IC 0,557-0,949, p=0,033) y el valor promedio e APRIL entre 6 meses y 3 años (AUC= 0,844, 95% IC 0,686-1,000, p=0,004) podrían discriminar a aquellos pacientes en los que recurre la NIgA tras el trasplante (figura 21). El punto óptimo de corte (550 pg/ml) de los valores de APRIL a los 6 meses mostró una sensibilidad de 71,4% y una especificidad de 72,7% para predecir la recurrencia, mientras que el mejor punto de corte

para el valor promedio de APRIL entre 6 meses y 3 años (700 pg/ml) mostró una sensibilidad de 85,7% y una especificidad de 81,87% en la predicción de recurrencia.



**FIGURA 21.** CURVA ROC DE LOS VALORES MEDIOS DE APRIL ENTRE 6 MESES Y 3 AÑOS PARA DISCRIMINAR LA RECURRENCIA DE NIGA EN PACIENTES BIOPSIADOS. (AUC= 0,844, IC 95% 0,686-1,000,  $p=0,004$ ).

Mediante el análisis de regresión logística, el valor de APRIL a los 6 meses ( $p=0,044$ ) y el valor promedio de APRIL entre 6 meses y 3 años ( $p=0,021$ ) se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia independiente de la edad del receptor, retirada de esteroides y del uso de Timoglobulina. De forma similar, ambas variables se relacionaron con el riesgo de recurrencia cuando se analizaron como variables dicotómicas (APRIL a los 6 meses OR= 9,16, 95% IC 1,24-67,75,  $p=0,030$ ; valor promedio e APRIL entre 6 meses y 3 años OR= 40,61, 95% IC 3,21-513,72,  $p=0,004$ ).

En el análisis mediante regresión de Cox univariante, el valor de APRIL a los 6 meses analizado como una variable dicotómica (punto de corte 550 pg/ml) no se relacionó de forma significativa con un mayor riesgo de recurrencia (HR= 2,6, 95% IC 0,7-8.4,  $p=0,123$ ). Sin embargo, el valor promedio de APRIL entre 6 meses y 3 años como

una variable dicotómica (punto de corte 700 pg/ml) se relacionó de forma significativa con el riesgo de recidiva tanto en univariante (HR= 7,8, 95% IC 1,7-35,8, p=0,008) como en el análisis multivariante (HR= 8,2, 95% IC 1,7-39,6, p= 0,009).

#### 6.2.2. Evolución de los valores de APRIL y BAFF después del trasplante renal

Medimos prospectivamente los niveles séricos de APRIL y BAFF antes del trasplante y a los 6 meses después del trasplante renal en 33 receptores de trasplante renal para analizar cómo influía la inmunosupresión inicial en dichos marcadores serológicos. Dos pacientes fueron excluidos debido al uso de Timoglobulina para tratar un episodio de rechazo agudo después del trasplante. Las principales características de los pacientes se muestran en la tabla 20.

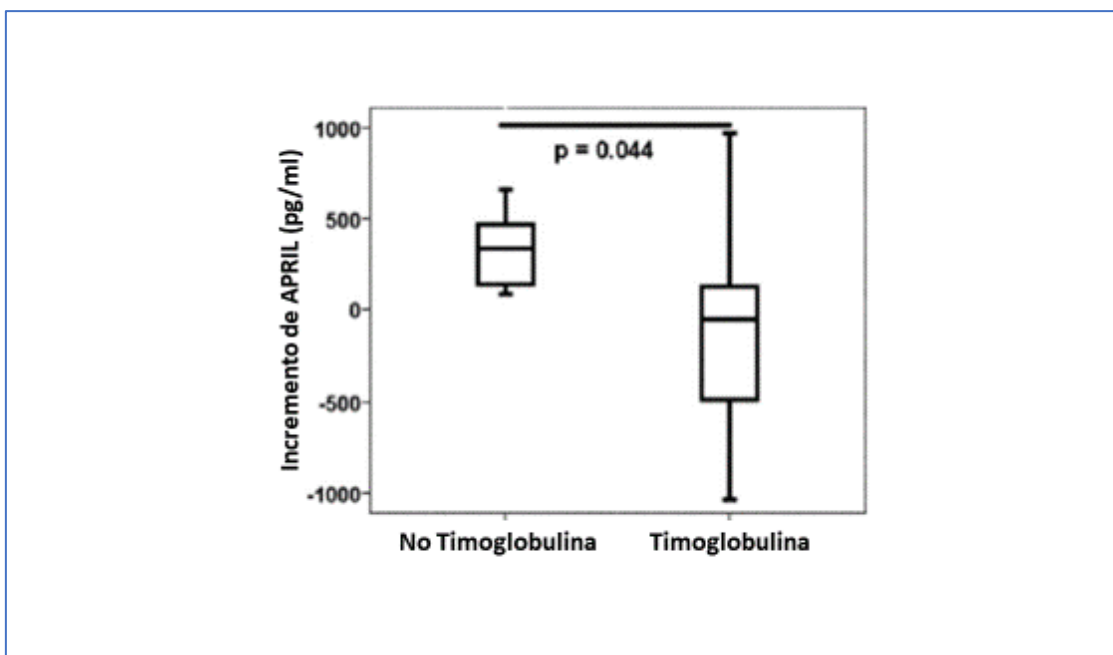
TABLA 20. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS PACIENTES DE UNA COHORTE PROSPECTIVA DE TRASPLANTES RENALES.

	Todos los pacientes n=31	No inducción con timoglobulina n=11	Inducción con Timoglobulina n= 20	p
Edad del receptor (años)	54 (41, 60)	57 (44, 69)	52 (40, 59)	0,298
Sexo del recetor (varones)	58,10%	54,50%	60,00%	0,768
Trasplante pancreato-renal	12,90%	0,00%	20,00%	0,112
Edad del donante (años)	53 (39, 58)	56 (48, 59)	51 (36, 58)	0,427
Donación asistolia controlada	38,70%	0%	60%	0,001
Incompatibilidades	4 (3, 5)	4 (2, 5)	4 (3, 5)	0,611
TIF (horas)	13 (6, 19)	17 (15, 19)	9 (5, 19)	0,244
cPRA >50%	12,90%	0%	20%	0,112
Retrasplante	16,10%	9,10%	20,00%	0,429
FRI	22,60%	9,10%	30,00%	0,183
Rechazo agudo 1 <sup>er</sup> año	9,70%	0,00%	15,00%	0,177
Creatinina 1 <sup>er</sup> año (mg/dl)	1,35 (1,00, 1,80)	1,50 (0,93, 2,10)	1,33 (1,09, 1,80)	0,699
FGe 1 <sup>er</sup> año (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	55 (38, 76)	56 (33, 76)	55 (40, 77)	0,555
Proteinuria 1 <sup>er</sup> año (mg/día)	360 (168, 580)	219 (156, 530)	372 (218, 701)	0,298
Retirada de esteroides 1 <sup>er</sup> año	23,30%	40,00%	15,00%	0,127
APRIL pretrasplante (pg/ml)	790,6 (468,1, 1342,1)	720,3 (339,3, 960,6)	829,4 (494,3, 1613,5)	0,169
BAFF pretrasplante (pg/ml)	572,3 (449,1, 720,7)	587,6 (479,6, 629,8)	546,5 (424,2, 882,1)	0,699
APRIL 6 <sup>o</sup> mes (pg/ml)	864,4 (448,1, 1413,8)	955,3 (447,5, 1413,8)	811,1 (477,4, 1381,5)	0,951
BAFF 6 <sup>o</sup> mes (pg/ml)	470,2 (323,9, 599,1)	436,2 (332,9, 542,0)	539,0 (313,8, 692,3)	0,427
Incremento de APRIL (pg/ml)	94,6 (-426,8, 429,8)	335,5 (123,0, 514,7)	-56,8 (-505,3, 127,7)	0,044
Incremento de BAFF (pg/ml)	-129,1 (-287,5, 42,0)	-129,1 (-272,2, 28,20)	-116,6 (-304,2, 73,1)	0,699

\*Se analiza por separado aquellos pacientes que recibieron inducción con timoglobulina y los que no la recibieron. Las variables continuas se expresan con la mediana y el rango intercuartilico, y las variables categóricas se describen como frecuencia relativa.

No hubo diferencias significativas entre los valores medios de APRIL previos al trasplante y a los 6 meses, siendo el valor pretrasplante de 790,6 (RIC 468,1, 1342,1) pg/ml versus 864,4 (RIC 448,1, 1413,8) pg/ml a los 6 meses ( $p=0,530$ ). Los niveles de BAFF a los 6 meses fueron significativamente más bajos que antes del trasplante, con un valor de 470 (RIC 324, 599) pg/ml a los 6 meses frente a 572 (RIC 449, 720) pg/ml antes del trasplante ( $p = 0,034$ ). El valor de BAFF a los 6 meses se relacionó con la dosis de prednisona a los 6 meses ( $r=-0,466$ ,  $p=0,008$ ), pero no con los niveles sanguíneos de tacrolimus ni con la función renal.

Los receptores de trasplante renal que recibieron inducción con timoglobulina (figura 22) mostraron una mayor disminución de APRIL a los 6 meses ( $p=0,044$ ), pero tampoco en este caso se relacionó con la dosis de prednisona ni con los niveles de Tacrolimus en sangre. Los pacientes que no recibieron inducción con Timoglobulina mostraron un aumento espontáneo en los niveles de APRIL a los 6 meses, siendo el valor de APRIL pretrasplante de 720,3 (RIC 339,3, 960,6) pg/ml mientras que el valor a los 6 meses fué 955,3 (RIC 447,5, 1413,8) pg/ml alcanzando significancia estadística ( $p=0,047$ ). Por el contrario, los niveles de APRIL se mantuvieron estables en pacientes que recibieron inducción con Timoglobulina, presentando unos valores de APRIL pretrasplante de 829,4 (RIC 494,3, 1613,5) pg/ml vs. 811,1 (RIC 477,4, 1381,5,) pg/ml a los 6 meses no siendo significativo ( $p=0,575$ ) (tabla 20).



**FIGURA 22.** INCREMENTO DE APRIL PRETRASPLANTE Y A LOS 6 MESES EN PACIENTES TRATADOS CON TIMOGLOBULINA Y NO TRATADOS. LOS PACIENTES TRATADOS CON TIMOGLOBULINA MOSTRARON UN DESCENSO DE LOS VALORES DE APRIL AL 6º MES, MIENTRAS LOS NO TRATADOS MOSTRARON UN INCREMENTO DE APRIL ( $p=0,044$ ).

La inducción con Timoglobulina no modificó de forma significativa los niveles de BAFF pretrasplante respecto a los del mes 6 postrasplante. Los niveles de BAFF a los 6 meses fueron menores en los pacientes que no recibieron Timoglobulina, observándose unos valores pretrasplante de 588 (RIC 490, 630) pg/ml frente a los valores a los 6 meses de 436 (RIC 333, 542) pg/ml, no siendo significativo ( $p=0,05$ ) y tampoco hubo diferencias en aquellos que fueron inducidos con Timoglobulina, observando valores pretrasplante de 543 (RIC 424, 882) pg/ml frente a 539 (RIC 313, 692) pg/ml a los 6 meses ( $p=0,204$ ).

De interés fue que el único paciente tratado con Rituximab a los 2 meses postrasplante debido a un episodio de rechazo mediado por anticuerpos mostró una elevación de los niveles de BAFF a los 6 meses (608 pg/ml) del valor pretrasplante (462pg/ml) y una reducción más leve en los niveles de APRIL (pretrasplante 3171,4 pg/ml, y 1670,0 pg/ml a los 6 meses).



### 6.3. Resultados del tercer objetivo

En este apartado analizamos la utilidad de los biomarcadores serológicos IgA1-Gd y APRIL para diagnosticar la nefropatía IgA en el riñón nativo y para predecir su evolución. Se analizaron 49 pacientes con diagnóstico de NlgA se compararon con 37 pacientes biopsiados con otros diagnósticos (tabla 21).

**TABLA 21. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS PACIENTES BIOPSIADOS CON NlgA Y DE AQUELLOS CON OTROS DIAGNÓSTICOS.**

	NlgA (n = 49)	No NlgA (n = 37)
Edad (años)	51,3 ± 15,9	59,5 ± 15,2
Sexo masculino	79,6%	48,6%
Creatinina (mg/dl)	2,1 ± 1,3	1,9 ± 1,2
FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	49 ± 31	46 ± 27
Proteinuria (g/día)	3,0 ± 2,8	3,6 ± 3,8
Hemoglobinuria (+)	3 ± 1	1 ± 1
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142 ± 21	131 ± 18
Tensión arterial diastólica (mmHg)	82 ± 13	76 ± 12
Ácido úrico (mg/dl)	7,2 ± 2,2	7,0 ± 2,5
%Glomerulos esclerosados	3,2 ± 5,1	-
M (0/1)	8/41	-
E (0/1)	24/25	-
S (0/1)	24/25	-
T (0/1/2)	23/20/6	-
%Semilunas	14,9 ± 23,6	-
IgA1-Gd (ng/ml)	6170 (RIC 7623)	3823 (RIC 5353)
APRIL (pg/ml)	1149 (RIC 1189)	1083 (RIC 916)
Riesgo Calculado a 5 años IgANPC	35 ± 33	-
Riesgo Calculado a 5 años IRPT-IgAN	25 ± 20	-

### 6.3.1. Capacidad de discriminación de IgA1-Gd y APRIL

Al analizar los valores de IgA1-Gd y APRIL observamos que el valor de IgA1-Gd fue 6170 (RIC 7623) ng/ml en los pacientes con NIgA y 3823 (RIC 5353) ng/ml en los pacientes con otros diagnósticos ( $p= 0,047$ ) (figura 23). El valor de APRIL fue 1149 (RIC 1189) pg/ml en los pacientes con NIgA y 1083 (RIC 916) pg/ml en los pacientes con otros diagnósticos ( $p= 0,239$ ) (tabla 21).

El área bajo la curva ROC (AUC-ROC) de IgA1-Gd para predecir NIgA fue 0,625 (95%IC 0,506-0,745,  $p= 0,047$ ) (figura 24). El punto de corte óptimo fue 3900 ng/ml, con una sensibilidad de 75,5%, una especificidad de 54,1%, un valor predictivo positivo de 68,5% y un valor predictivo negativo de 62,5%. El AUC-ROC de APRIL para discriminar la presencia de NIgA en la biopsia renal fue 0,575 (95%IC 0,454-0,697,  $p= 0,239$ ).

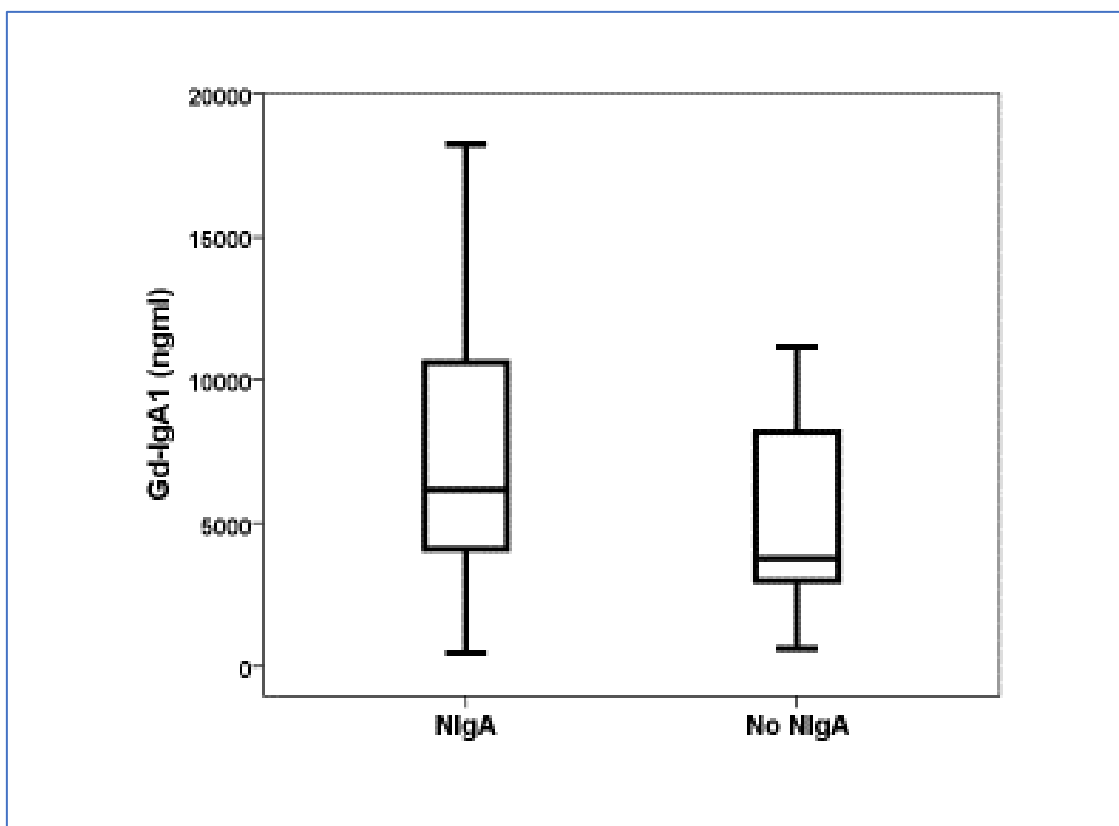


FIGURA 23. DISTRIBUCIÓN DE LA IGA1-GD ENTRE LOS PACIENTES BIOPSIADOS CON Y SIN NIgA.

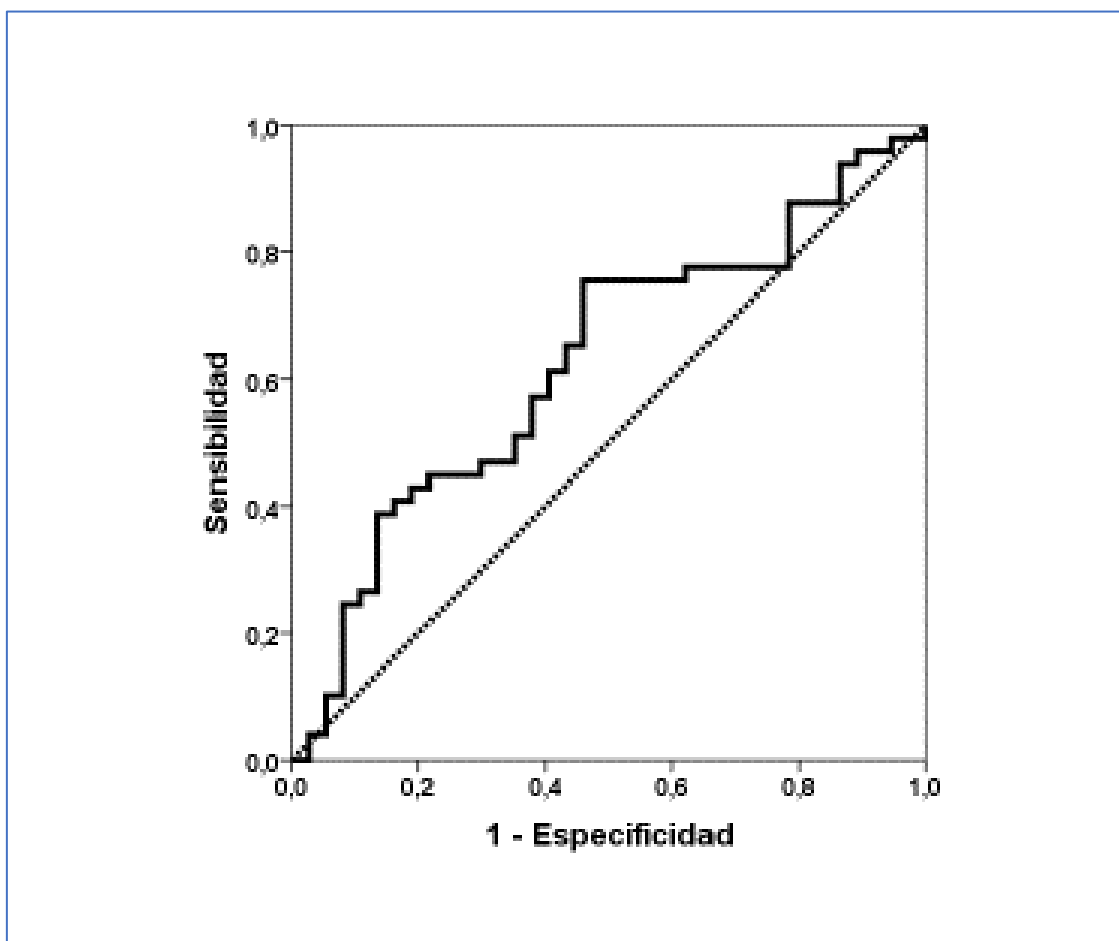


FIGURA 24. AUC-ROC DE IgA1-GD PARA DISCRIMINAR NIGA EN LA BIOPSIA RENAL.

### 6.3.2. Relación entre IgA1-Gd y APRIL con el resto de las variables de los pacientes con NlGA

IgA1-Gd se correlacionaba con M ( $\rho = 0,308$ ,  $p = 0,031$ ) y T ( $\rho = 0,377$ ,  $p = 0,008$ ), pero no se correlacionaba con el resto de los parámetros histológicos (porcentaje de glomérulos esclerosados, porcentaje de semilunas, E y S). Respecto a las variables no histológicas, IgA1-Gd se correlacionaba con la función renal en el momento de la biopsia ( $\rho = -0,308$ ,  $p = 0,034$ ) y con el valor de ácido úrico ( $\rho = 0,322$ ,  $p = 0,029$ ), pero no se correlacionaba con la edad del paciente ( $\rho = 0,020$ ,  $p = 0,890$ ), con la tensión arterial (sistólica  $\rho = -0,115$ ,  $p = 0,432$ ; diastólica  $\rho = -0,225$ ,  $p = 0,120$ ), con la hemoglobinuria ( $\rho = 0,062$ ,  $p = 0,671$ ), con la proteinuria ( $\rho = 0,045$ ,  $p = 0,761$ ) ni con

el riesgo estimado a 5 años mediante IgANPC ( $\rho = 0,182$ ,  $p = 0,210$ ). Por el contrario, sí se correlacionaba con el riesgo a 5 años calculado mediante IRPT-IgAN ( $\rho = 0,365$ ,  $p = 0,010$ ). Los valores de IgA1-Gd no eran diferentes en función del sexo del paciente (mujer 5493 y RIC 6529 ng/ml vs. varón 6643 y RIC 8740 ng/ml,  $p = 0,650$ ), pero sí eran mayores en los pacientes con más afectación histológica en M (M0 4866 y RIC 3176 ng/ml vs. M1 8528 y RIC 8277 ng/ml,  $p = 0,032$ ) y en T (T0 5075 y RIC 6266 ng/ml vs. T1 7013 y RIC 8468 ng/ml vs. T2 13025 y RIC 11358 ng/ml,  $p = 0,032$ ) (figura 25). El valor de APRIL circulante no se correlacionaba con IgA1-Gd circulante ni con ninguno de los parámetros clínicos, analíticos ni histológicos analizados.

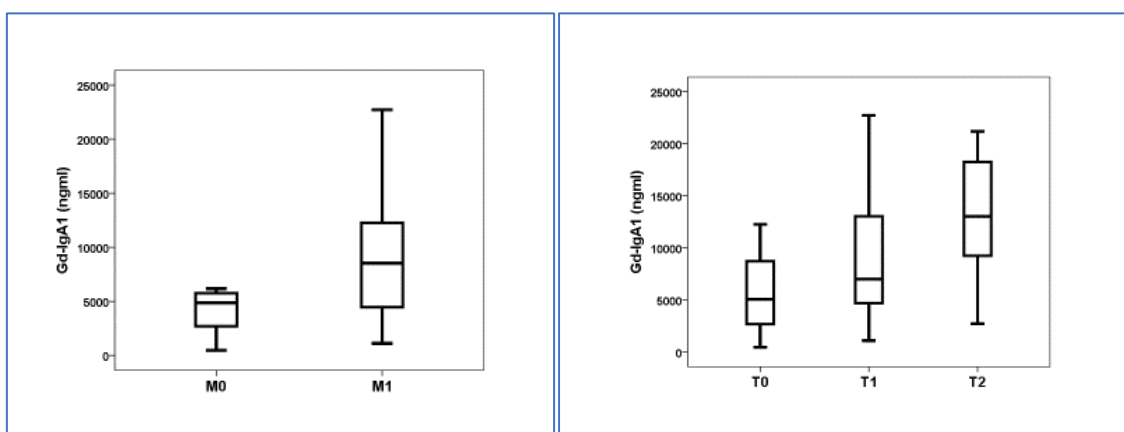


FIGURA 25. DISTRIBUCIÓN DE IGA1-GD EN FUNCIÓN DE LOS VALORES DE M Y T DEL MEST EN LA BIOPSIA RENAL.

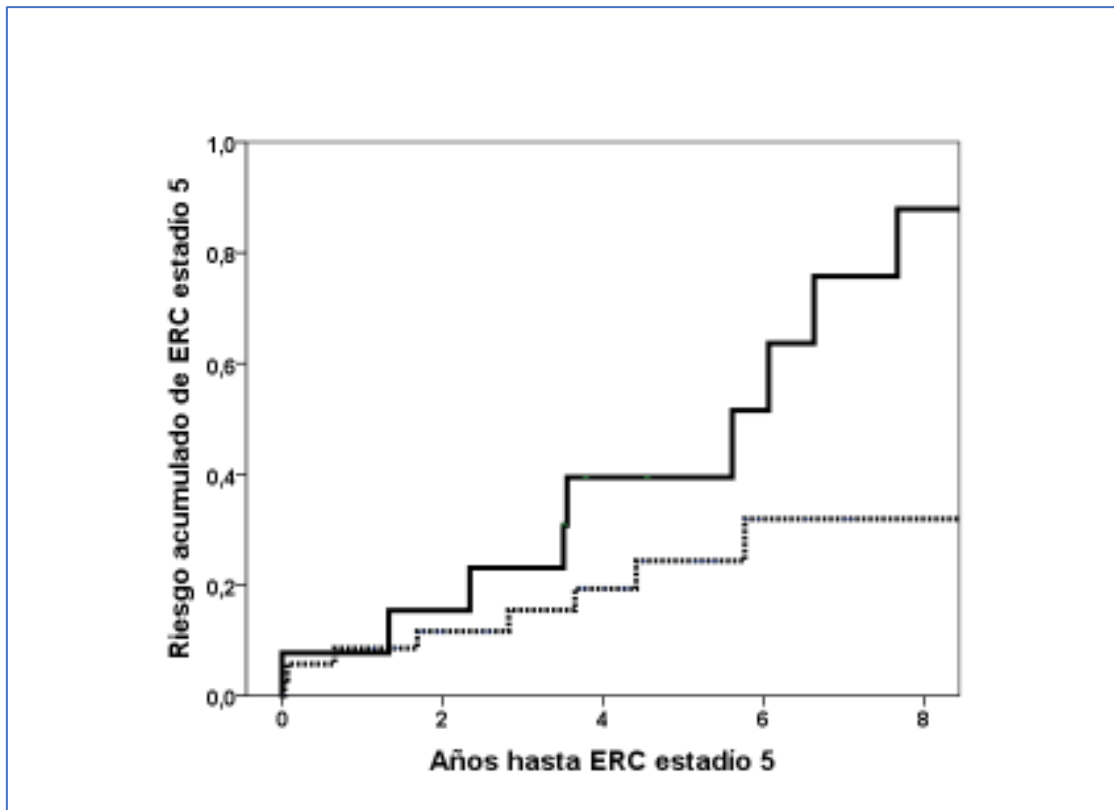
### 6.3.3. Relación entre IgA1-Gd y la evolución de la NiGA hacia la ERC

La mediana de seguimiento hasta alcanzar el estadio 5 o el último seguimiento fue de 4,0 años (percentil 25: 2,0, percentil 75: 5,9 años). 19 (38,8%) pacientes alcanzaron ERC estadio 5 y 22 (44,9%) llegaron al estadio 4. Las variables relacionadas con el riesgo de ERC estadio 5 están reflejadas en la tabla 22. En el modelo 1 incluyendo

las variables significativas IgA1-Gd, APRIL, filtrado glomerular, proteinuria, % Glomérulos esclerosados y S, el valor de IgA1-Gd se asociaba de forma independiente con un mayor riesgo de ERC estadio 5. El cuarto cuartil de IgA1-Gd circulante se relacionaba con un mayor riesgo acumulado de llegar a ERC estadio 5 en el análisis de Kaplan-Meier (riesgo al 5º año 39,4% vs. 24,3%, log rank  $p = 0,019$ ) (figura 26). En el segundo modelo englobando los datos clínico-analíticos en la variable riesgo estimado a 5 años mediante IgANPC, el valor de IgA1-Gd circulante se relacionaba de forma independiente con un mayor riesgo de ERC estadio 5. Al analizar en un tercer modelo, calculando el riesgo mediante IRPT-IgAN, también observamos que el valor de IgA1-Gd circulante se relaciona de forma independiente con mayor riesgo de ERC estadio 5. En los mismos modelos, sustituyendo la variable continua IgA1-Gd por variables dicotómicas (cuarto cuartil, tercer tercil) el modelo 2, IgANPC, perdía significación estadística, sin embargo, el modelo 3, que calcula el riesgo mediante IRPT-IgAN, mantiene la significancia (Tabla 22).

**TABLA 22.** VARIABLES RELACIONADAS CON EL RIESGO DE LLEGAR A ERC ESTADIO 5.

	Univariante		Multivariante					
	HR (IC)	p	HR (IC) Modelo 1	p	HR (IC) Modelo 2	p	HR (IC) Modelo 3	p
<b>IgA1-Gd (µg/ml)</b>	1,092 (1,024-1,165)	0,007	1,147 (1,035-1,270)	0,009	1,141 (1,036-1,257)	0,008	1,102 (1,000-1,214)	0,049
<b>4º Cuartil IgA1-Gd</b>	2,930 (1,149-7,476)	0,024	-	-	-	-	-	-
<b>APRIL (ng/ml)</b>	2,086 (1,114-3,906)	0,022	1,647 (0,632-4,297)	0,307	2,113 (0,857-5,213)	0,104	2,025 (0,824-4,979)	0,124
<b>FGe (ml/min)</b>	0,956 (0,931-0,982)	0,001	0,932 (0,894-0,971)	0,001	-	-	-	-
<b>Hemoglobinuria</b>	0,988 (0,680-1,434)	0,949	-	-	-	-	-	-
<b>Prot. O 24h (gr)</b>	1,317 (1,118-1,551)	0,001	1,410 (1,077-1,845)	0,012	-	-	-	-
<b>Edad (años)</b>	1,026 (0,993-1,060)	0,124	-	-	-	-	-	-
<b>IgANPC Riesgo 5a</b>	1,024 (1,010-1,038)	0,001	-	-	1,014 (0,994-1,034)	0,180	-	-
<b>IRPT-IgAN Riesgo 5a</b>	1,059 (1,032-1,086)	0,001	-	-	-	-	1,041 (1,003-1,080)	0,032
<b>% Glom. Escl.</b>	1,124 (1,046-1,209)	0,002	0,978 (0,884-1,082)	0,663	1,064 (0,967-1,172)	0,204	1,007 (0,903-1,123)	0,897
<b>M</b>	2,483 (0,325-18-993)	0,381	-	-	-	-	-	-
<b>E</b>	1,684 (0,619-4,583)	0,307	-	-	-	-	-	-
<b>S</b>	6,678 (1,811-24,622)	0,004	6,678 (1,811-24,622)	0,002	5,857 (1,180-29,075)	0,031	6,015 (1,209-29,936)	0,028
<b>T</b>	1,891 (0,989-3,616)	0,054	-	-	-	-	-	-
<b>%Semilunas</b>	1,014 (0,996-1,031)	0,127	-	-	-	-	-	-
<b>Bloqueo SRAA</b>	0,887 (0,336-2,342)	0,809	-	-	-	-	-	-
<b>Uso de Esteroides (Si)</b>	1,419 (0,525-3,838)	0,491	-	-	-	-	-	-
<b>Duración tratamiento Esteroides (meses)</b>	0,976 (0,930-1,024)	0,323	-	-	-	-	-	-
<b>Cualquier inmunosupresor</b>	0,569 (0,162-2,005)	0,569	-	-	-	-	-	-



**FIGURA 26.** RIESGO ACUMULADO DE ALCANZAR ERC ESTADIO 5 SEGÚN LOS VALORES DE IGA1-Gd. LA LÍNEA CONTÍNUA REPRESENTA EL CUARTO CUARTÍL Y LA DISCONTÍNUA LOS CUARTILES INFERIORES.





## 7. Discusión

Establecer un método eficaz para predecir aquellos pacientes con un peor pronóstico entre los diagnosticados de NlgA es un objetivo complejo y difícil de conseguir, pero de suma importancia para nuestros pacientes. La variabilidad de presentación de esta entidad es tan grande que hace que no haya estrategias de tratamiento estandarizadas. En este sentido, nuestro trabajo aporta interesantes resultados, que nos acercan hacia la posibilidad de predecir con mayor precisión la evolución de los pacientes.

### 7.1. Discusión del primer objetivo

Los factores que hasta ahora se han relacionado de forma más sólida con la progresión hacia la ERCT son la aparición de proteinuria persistente mayor de 1000mg/24h, la presencia de HTA (TA>140/90mmHg) y la elevación de la creatinina plasmática (Xie, 2012; Szeto, 2001; Rekola, 1991; Nozawa, 2005), siendo los pacientes que combinan la elevación de creatinina y la proteinuria los que más riesgo tienen de progresión, presentando ERCT aproximadamente el 15-25% de los pacientes tras 10 años, y el 20-30% de pacientes tras 20 años de seguimiento (Izzi, 2006; D'Amico, 1992; Alamartine, 1991; Wakai, 2006).

Respecto a las variables objetivadas en la biopsia renal, es la clasificación de Oxford la que se ha relacionado de forma más sólida con el pronóstico. En el 2014 se publica un trabajo realizado por el grupo VALIGA de la ERA-EDTA firmado por Coppo et al., donde entre otras cosas se relacionan las diferentes variables de la escala de Oxford

con el pronóstico. En dicho trabajo se relaciona un mayor valor de las variables M, S y T con un peor pronóstico, y esta asociación es independiente de otras variables. Cuando relacionan los cambios histológicos del MEST con variables clínicas como la proteinuria, la capacidad pronóstica de la prueba aumenta significativamente en el grupo de pacientes no tratados (Coppo, 2014). Recientemente se ha optimizado la clasificación de Oxford añadiendo el porcentaje de semilunas a esta escala (MEST-C).

En los últimos años, la necesidad de identificar a los pacientes con peor pronóstico ha llevado al desarrollo de modelos pronósticos que combinan variables clínicas y analíticas. Uno de los más relevantes es el realizado por Xie et al, donde se desarrolla una herramienta pronóstica basándose en 4 variables de fácil obtención al momento de la biopsia renal, se denominó IgANPC y relacionó valores más elevados de esta escala pronóstica con una peor evolución clínica (Xie, 2012).

En el primer estudio realizado para esta tesis se realiza un análisis descriptivo de la NIgA en nuestra población, y se aplica por primera vez la escala pronóstica IgANPC en esta población.

En nuestro trabajo, las variables E y T de la clasificación de Oxford se relacionaron de forma significativa con los pacientes con peor pronóstico en la escala IgANPC.

Dentro de las publicaciones más importantes realizadas para analizar las variables histológicas y su relación con el pronóstico renal, se encuentra la del estudio VALIGA, realizado con 1147 pacientes de 13 diferentes países europeos donde relacionan el mayor valor de las variables M y T con una peor supervivencia y de M y E con un incremento de la proteinuria (Coppo, 2014).

Asimismo, relacionamos el porcentaje de semilunas con el grupo de la escala con peor pronóstico, como demostró el estudio realizado por Markowitz et al en el que se

redefinía la clasificación de Oxford incluyendo como quinta variable la proliferación extracapilar (Markowitz, 2017).

Nosotros hemos demostrado en nuestra población que la IgANPC es una herramienta adecuada para predecir el tiempo hasta FGe < 30 ml/min, y añade información pronóstica independiente del MEST. Además, es una herramienta no invasiva que, a diferencia del MEST, no precisa de una biopsia renal para su cálculo. También nos permite dar cifras pronósticas concretas respecto al riesgo de desarrollar ERCT o la necesidad de tratamiento sustitutivo renal, al expresar su resultado en un porcentaje. Esto último permite al clínico informar al paciente de una forma más clara y entendible sobre el pronóstico de su enfermedad, avalándolo una herramienta estandarizada y no únicamente su experiencia profesional.

Algunos de los valores clásicos que se han relacionado con progresión, como la creatinina y la HTA están incluidos en la IgANPC, ya que el cálculo lo realiza en función del FGe, TAS, albúmina y hemoglobina sérica, por lo que no se analizaron estas variables de forma independiente.

En este estudio se han dado algunas limitaciones. Primera, este estudio es un análisis retrospectivo, con los sesgos inherentes a ellos. Sin embargo, es el primer estudio en evaluar y relacionar IgANPC y el modelo MEST en nuestra población. Segunda, el número de pacientes analizados es bajo, lo que limita la generalización de los resultados estadísticos obtenidos. Tercera, nuestros datos se refieren a la población de Cantabria y Palencia, por lo tanto, no pueden ser completamente extrapolables a otras áreas geográficas. Cuarta, el seguimiento clínico de los pacientes fue muy dispar en el tiempo (con una dispersión de 2 años el que menos seguimiento tenía, y 22 años

el que más), lo que puede estar relacionado con la ausencia de diferencias en las variables de valoración clínica entre los grupos de estudio.

### 7.2. Discusion segundo objetivo

Los estudios de asociación del genoma humano completo (GWAS) respaldan un papel destacado de APRIL en la patogénesis de NlgA. Algunos polimorfismos de TNFSF13 se relacionan con un mayor riesgo de NlgA, mayor proteinuria y peor función renal y un mayor riesgo de ERCT (Yu, 2011; Kiryluk, 2014; Han, 2016; Zhong, 2017).

Los avances recientes en el conocimiento de la respuesta inmune ayudan a conocer cómo APRIL contribuye a la aparición y progresión de NlgA. Junto con BAFF, APRIL induce la maduración y proliferación de células B. APRIL es producido principalmente por células epiteliales de la mucosa, células mieloides y células dendríticas (He, 2007; Vincent, 2014; Muto, 2017).

La exposición microbiana en la mucosa induce la producción de TLR9 que promoverá la síntesis y liberación de APRIL por las células dendríticas (He, 2007). Con el tiempo, la activación de APRIL a través de TACI induce el cambio de clase de IgA en las células B de una manera independiente de los linfocitos T, mientras que aumenta la supervivencia de las células plasmáticas a través del receptor de BCMA (Vincent, 2014; Cerutti, 2008).

La estimulación continuada de las células B favorece la producción de APRIL por las propias células B y, en menor grado, la expresión de TACI en la superficie de estas células (Zhai, 2016; Muto, 2017). Finalmente, APRIL promueve la sobreproducción de IgA,

principalmente IgA1-Gd, que será el primer paso para el comienzo de NlgA (Zhai, 2016). Este papel de APRIL se ha demostrado en modelos animales y en estudios en humanos. Los ratones con deficiencia de APRIL muestran una deficiencia selectiva en los niveles de IgA y respuestas mediadas por IgA (Castigli, 2004).

En un modelo murino de NlgA, el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-APRIL disminuyó la albuminuria, el daño histológico y el depósito glomerular de IgA (Kim, 2015). Por último, algunos estudios en humanos han demostrado que los niveles séricos de APRIL fueron más altos en pacientes con NlgA y se asociaron también con niveles de IgA1-Gd, una histología con lesiones más graves y peor función renal y proteinuria (McCarthy, 2011; Zhai, 2016; Han, 2016; Zhong, 2017). De manera similar, la sobreexpresión aberrante de APRIL en los centros germinales amigdalares de pacientes con NlgA se relaciona con una mayor proteinuria (Muto, 2017). En nuestro estudio demostramos por primera vez que APRIL también es un componente clave en la recurrencia de la NlgA tras el trasplante renal. Cabe destacar que hemos llevado a cabo el único estudio realizado en pacientes con NlgA con muestras secuenciales, demostrando que niveles de APRIL persistentemente elevados tras el trasplante, se relacionaron con la recurrencia de la NlgA. Estos niveles de APRIL estaban elevados mucho tiempo antes del diagnóstico de recurrencia de NlgA e incluso antes de la aparición de manifestaciones clínicas relacionadas con daño renal.

La citocina BAFF muestra una alta homología con APRIL y ambas juntas tienen un papel clave en la homeostasis de las células B (Castigli, 2004). BAFF se une no solo a TACI y BCMA como APRIL, sino también al receptor BAFF (BAFF-R) de las células B induciendo señales de supervivencia que favorecen la respuesta mediada por anticuerpos (Vincent,

2014; Cerutti, 2008). Debido a esto, el papel de BAFF ha sido ampliamente analizado en enfermedades autoinmunes y en el campo de los trasplantes (Vincent, 2014; Cerutti, 2008; Steri, 2017; Sango, 2016).

Los estudios tanto en modelos animales como en humanos apoyan la idea de que, al igual que APRIL, la sobreproducción de BAFF influye en la patogénesis de la NIgA. McCarthy et al desarrollaron un modelo de ratones transgénicos para BAFF que desarrollaron una enfermedad similar a NIgA; sin embargo, observaron que los niveles de APRIL, y no BAFF, en humanos estaban elevados en pacientes con NIgA (McCarthy, 2011). Dos estudios más en humanos demostraron relaciones entre los niveles séricos de BAFF y NIgA, proteinuria, función renal y daño histológico (Li, 2014; Xin, 2013). Por el contrario, Zheng et al encontraron niveles más bajos de BAFF en pacientes con NIgA (Zheng, 2017). Al igual que nosotros, únicamente McCarthy et al han analizado al mismo tiempo los niveles de BAFF y APRIL, detectando la relación de los valores de APRIL con la NIgA, no así de BAFF (McCarthy, 2011). Dado que BAFF y APRIL ejercen acciones similares en las células B, ¿por qué APRIL está más relacionado con la NIgA? Una posible hipótesis es que TACI se expresa en gran medida en las células B ubicadas en el intestino delgado cerca de las células plasmáticas de la mucosa que sintetizan la mayor parte de la IgA (Fagarasan, 2001). La producción de IgA inducida por APRIL se ve estimulada por TACI en colaboración con proteoglicanos de heparán sulfato, y por el contrario, TACI regula negativamente las respuestas mediadas por BAFF in vitro (Shakurai, 2007).

Es de destacar que la diferenciación de células B mediada por células dendríticas de pacientes con nefritis lúpica produce que las células plasmáticas secreten IgG cuando se exponen a BAFF y que secreten de IgA después de la exposición a APRIL (Joo, 2012).

Además, las mutaciones que inactivan TACI producen una deficiencia selectiva de IgA (Castigli, 2006). A través de la unión con TACI, APRIL se relaciona más con el cambio de clase de IgA que BAFF. Aunque los mecanismos subyacentes no se comprenden por completo, estos hechos respaldan el papel más importante de APRIL a favor del desarrollo de NIgA. Respecto a las defensinas, que son un grupo de pequeños péptidos que participan en la inmunidad innata de la mucosa y podrían estar involucrados en el primer hit de la patogenia de la NIgA en el riñón nativo (Qi, 2016; Kiryluk, 2014; Muto, 2017), en nuestro trabajo no encontramos que la  $\alpha$ -defensina participara en la recurrencia de la NIgA.

Aunque la biopsia renal es el “gold standard” para el diagnóstico y pronóstico de la NIgA (Suzuki, 2019), no se puede utilizar para evaluar la actividad de la enfermedad debido a los riesgos asociados al procedimiento. Se necesitan biomarcadores no invasivos para evaluar la actividad que también permitan un diagnóstico temprano. En los últimos años, basándose en la patogenia de la NIgA, se han analizado los niveles séricos de IgA1-Gd como posible biomarcador, de hecho, diferentes autores han informado de un aumento de la IgA1-Gd sérica en pacientes con NIgA utilizando un test de ELISA mediante *Helix aspersa* dependiente de lectina y esta elevación se ha relacionado con los hallazgos histológicos (Moldoveanu, 2007; Nguyen, 2018). Existen otros dos estudios más, utilizando este mismo método, en los que se analiza el valor predictivo de los niveles séricos de IgA1-Gd antes del trasplante para predecir la recurrencia de NIgA con resultados controvertidos. Berthelot et al informaron que la IgA1-Gd pretrasplante fue significativamente mayor en 38 receptores de trasplante de riñón con recurrencia, mientras que Berthouix et al no encontraron ninguna relación

entre los niveles de IgA1-Gd pretrasplante y la recurrencia en 34 pacientes (Berthelot, 2015; Berthoux, 2017).

La falta de robustez de la prueba de Helix aspersa dependiente de lectina ha llevado al desarrollo de un método ELISA independiente de lectina más reproducible que utiliza el nuevo anticuerpo monoclonal KM55 (Yasutake, 2015). A pesar de utilizar este nuevo método, no encontramos que los valores de IgA1-Gd en suero pretrasplante predijeran la recurrencia en nuestros pacientes. De hecho, ninguno de los biomarcadores analizados antes del trasplante predijo la recurrencia, mientras que sí que encontramos que los valores de APRIL postrasplante fueron mayores en los pacientes recurrentes. Aunque todos estos hallazgos deben ser confirmados en estudios más amplios, podemos plantear la hipótesis de que la recurrencia de la NIgA está más relacionada con un estímulo postrasplante permanente sobre el complejo inmunitario de las mucosas de un paciente predispuesto que con factores pretrasplante.

Aunque tanto el mantenimiento de esteroides como la inducción con timoglobulina se han asociado con un menor riesgo de recurrencia, actualmente no existe ninguna terapia específica para evitar el desarrollo de la NIgA y retrasar su progresión (Berthoux, 2008; Clayton, 2011; Leeaphorn, 2018). Después del trasplante, un equipo suizo demostró que una dosis acumulada de esteroides más alta desde el trasplante hasta los 6 meses se relaciona con un nivel más bajo de IgA1-Gd, lo que sugiere la utilidad potencial de los esteroides para limitar la recurrencia. En el mismo estudio, ni el tacrolimus ni la exposición total al micofenolato se asociaron con una reducción en los niveles de IgA1-Gd (Kim, 2016). Tampoco el rituximab, a pesar de su efecto sobre las células B, ha demostrado ser útil para tratar la NIgA y no logró reducir



los niveles de IgA1-Gd (Lafayette, 2017). No encontramos relación entre el nivel de APRIL a los 6 meses y la dosis de esteroides o el nivel medio de tacrolimus, aunque no analizamos la exposición total a ambos fármacos como lo hicieron Kim et al (Kim, 2016).

Por el contrario, en nuestro estudio, el valor de APRIL a los 6 meses fue menor en los pacientes que recibieron inducción con timoglobulina. Este hallazgo puede explicar en parte el posible efecto beneficioso de la inducción de timoglobulina para prevenir la recurrencia de la NIgA, aunque se puede esperar que su influencia no se extienda más allá del primer año después del trasplante. La timoglobulina induce la apoptosis en las células dendríticas al dirigirse a numerosos antígenos de superficie (Naujokat, 2007), siendo estas células las principales productoras de APRIL. Hay nuevos fármacos prometedores que actúan directamente sobre APRIL (VIS649, <http://www.visterrainc.com/pipeline/VIS649.html> consultado el 3 / Sep / 2018) o su receptor TACI (atacept - NCT02808429, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) consultado el 3 / Sep / 2018) o indirectamente sobre la mucosa intestinal como Nefecon (Fellström, 2017) que puede ser útil para tratar la NIgA y prevenir su recurrencia.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, a casi la mitad de los pacientes no recurrentes no se les realizó una biopsia y no se pudo descartar por completo la NIgA latente (Ortiz, 2012). No se realizaron biopsias de protocolo en el grupo analizado y, en algunos pacientes con proteinuria y/o disfunción del injerto que eran candidatos a realizar una biopsia por indicación clínica, ésta no se realizó por contraindicaciones o preferencias del paciente. En segundo lugar, el análisis de sueros de los receptores de trasplante con recurrencia de la NIgA y sin recurrencia fue retrospectivo, aunque es difícil realizar un estudio prospectivo en una enfermedad que

recurre a tan largo plazo. En tercer lugar, los receptores fueron pacientes trasplantados de larga duración, con un seguimiento muy prolongado, y con cambios en la atención y las terapias de tratamiento, incluidos diferentes regímenes de medicamentos inmunosupresores. Estas variaciones pueden influir en la tasa de recurrencia de la enfermedad, aunque se desconoce el efecto. Por último, la muestra de pacientes con trasplante de pacientes con NIgA fue pequeña, aunque similar a otros estudios unicéntricos previamente informados. Por el contrario, nuestro estudio tiene algunas fortalezas. La tasa de recurrencia fue similar a la de estudios anteriores, lo que refleja la experiencia clínica común a la mayoría de los centros de trasplante. Quizás, lo más interesante es que tuvimos la oportunidad de analizar sueros seriados de pacientes con y sin recidiva de NIgA que se obtuvieron desde el pretrasplante hasta 5 años después del trasplante. Dicho estudio no se había realizado nunca en el trasplante ni en pacientes con NIgA en sus riñones nativos. Este hecho nos permitió determinar BAFF, APRIL y defensina no solo pretrasplante o en el momento de la biopsia como en la mayoría de los estudios, sino secuencialmente. Este estudio secuencial es muy difícil de realizar en un estudio prospectivo a largo plazo.

Para concluir, analizamos el papel de algunas citocinas relacionadas con el primer impacto patogénico que provocó la recurrencia de la NIgA en pacientes con trasplante renal. Encontramos que los niveles séricos de APRIL, pero no de BAFF o defensina, aumentaron a los 6 meses y se mantuvieron más altos los primeros 3 años en pacientes en los que la IgA iba a recurrir. Estudios previos en NIgA en riñones nativos han destacado el importante papel de APRIL en la producción de IgA1-Gd y la patogénesis de NIgA. Si nuestros resultados se confirman en estudios adicionales, APRIL podría

utilizarse como un biomarcador temprano prometedor de la recurrencia de la NIgA y como un objetivo de nuevos fármacos para reducir la tasa de recurrencia.

### 7.3. Discusión tercer objetivo

Analizamos en nuestro grupo de biopsias renales la capacidad de IgA1-Gd de discriminar entre pacientes con y sin NIgA. Encontramos que la IgA1-Gd circulante estaba significativamente más elevada en los pacientes con NIgA que en los pacientes con otros diagnósticos en la biopsia renal.

Distintos estudios realizados tanto midiendo IgA1-Gd con anticuerpos dependientes de lectina como no dependientes (KM55) han comunicado que los pacientes con NIgA tienen niveles más elevados de IgA1-Gd comparados con un grupo de controles sanos y con otros pacientes con biopsia por patología renal (Sun, 2016; Zhang, 2019; Wada, 2018; Bagchi, 2019; Moldoveanu, 2007; Shimozato, 2008; Lin, 2009; Hastings, 2010; Sanders, 2017; Suzuki, 2017; Yanagawa, 2014). Sin embargo, otros autores no han encontrado estas diferencias (Esteve, 2020). De forma similar, la capacidad de IgA1-Gd para discriminar qué pacientes tienen NIgA demostrada en la biopsia renal ha oscilado entre 0,749 y 0,902 (Bagchi, 2019; Moldoveanu, 2007; Yanagawa, 2014). Esta baja capacidad de discriminación, menor del 70%, entre pacientes con y sin NIgA, observada en nuestro estudio, sugiere que la utilidad clínica del test es escasa y que no debería incorporarse a la rutina habitual como criterio diagnóstico. El punto óptimo tenía una sensibilidad de un 76%, pero la especificidad era tan solo del 54%. De forma ilustrativa, en la figura 23 se puede apreciar que los valores

de IgA1-Gd estaban elevados en muchos pacientes con NIgA, pero también que muchos pacientes NIgA tenían valores indistinguibles de IgA1-Gd de aquellos sin NIgA. Este solapamiento en los valores de IgA1-Gd circulante entre los pacientes con y sin NIgA ha sido también destacado por otros autores previamente (Bagchi, 2019; Yanagawa, 2014; Placzek, 2018).

Al estudiar la relación entre IgA1-Gd circulante y los hallazgos histológicos, encontramos que el valor de IgA1-Gd se correlacionaba de forma significativa con dos de los parámetros histológicos incluidos en la clasificación de Oxford sobre los que se ha demostrado su relación con el pronóstico de la enfermedad (Trimarchi, 2017). En nuestro estudio, IgA1-Gd era más elevado en los pacientes con más hiper celularidad mesangial y con más atrofia tubular. En el caso de la atrofia tubular, a mayor severidad de la lesión (T2>T1>T0), los niveles de IgA1-Gd circulantes eran más elevados. Por una parte, se sabe que un mayor nivel de IgA1-Gd circulante se correlaciona con un mayor depósito mesangial de IgA1-Gd (Zhang, 2019; Wada, 2018). De hecho, la exposición de células mesangiales en cultivos a IgA1-Gd se relaciona con un aumento en la secreción de un marcador de respuesta inflamatoria mesangial como es la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) (Nguyen, 2018). Se podría especular que este aumento del depósito local incrementaría la lesión sobre el mesangio y el aumento de su celularidad, por lo cual el nivel de IgA1-Gd circulante se debería correlacionar con una mayor hiper celularidad mesangial. Por otro lado, el daño crónico que refleja la afectación tubular e intersticial podría ser expresión del mayor daño renal mantenido producido por la IgA1-Gd circulante y depositada. Sin embargo, otros autores han comunicado que la IgA1-Gd circulante no se relaciona con las alteraciones histológicas (Zhang, 2019; Bagchi, 2019) o se relaciona con otros apartados de la clasificación de

Oxford (Sugiyama, 2020; Nguyen, 2018). Por ejemplo, Nguyen et al hallaron una correlación entre IgA1-Gd y la glomerulosclerosis segmentaria “S” y la atrofia tubular “T” en un estudio en 33 pacientes con NlgA (Nguyen, 2018). Hasta el momento las series analizadas han sido demasiado pequeñas como para poder extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre IgA1-Gd y MEST-C.

En el análisis de la IgA1-Gd circulante y su relación con las diferentes variables clínicas, observamos que la IgA1-Gd circulante no fue diferente según el sexo del paciente ni se relacionó con la edad, un dato ya observado por otros autores (Zhang, 2019). Sí se observó una relación entre niveles elevados de IgA1-Gd y una peor función renal y niveles más elevados de ácido úrico. Esta relación ya había sido observada previamente (Zhang, 2019; Sugiyama, 2020; Wada, 2018), aunque no en todos los estudios (Bagchi, 2019; Moldoveanu, 2007; Nguyen, 2018), y podría explicarse por la correlación con la lesión histológica crónica a nivel tubular. La falta de relación con el grado de hemoglobinuria, ya demostrada por Zhang et al (Zhang, 2019), y con el grado de proteinuria (Zhang, 2019; Sugiyama, 2020; Wada, 2018; Bagchi, 2019; Nguyen, 2018) podría deberse a que éstos aparecen como consecuencia de toda la cascada de eventos posteriores al primer “hit” que representa la IgA1-Gd, como podrían ser la inflamación, la activación del complemento y el daño podocitario (Suzuki, 2011).

También se analizó la relación entre la IgA1-Gd circulante y la progresión hacia la ERC. El hallazgo más relevante de nuestro estudio fue la influencia negativa que tienen los niveles circulantes elevados de IgA1-Gd sobre la evolución renal. En el estudio univariante, los pacientes con NlgA en el cuartil superior de IgA1-Gd tenían casi tres veces más riesgo de alcanzar el estadio 5 de ERC (Figura 26). Como variable continua,

IgA1-Gd se relacionaba también con una peor evolución, independientemente de otras variables clínicas e histológicas. A pesar de haber llevado a cabo un estudio con un número limitado de pacientes, utilizando 3 métodos pronósticos validados como el histológico de Oxford y las herramientas de predicción clínico-analítico “*IgA nephropathy progression calculator*” (IgANPC) y “*Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy*” (IRPT-IgAN), la IgA1-Gd era capaz de aportar información sobre el pronóstico de la función renal independientemente de ellos. Además, la IgA1-Gd se relaciona con la herramienta pronóstica IRPT-IgAN, lo que apoya que sí hay una relación con las características clínicas con valor pronóstico en la nefropatía IgA.

Utilizando métodos de detección de IgA1-Gd con lectina, técnicamente más complejos, otros autores habían descrito esta relación entre niveles elevados IgA1-Gd circulante y mayor progresión de la ERC (Zhao, 2012; Berthoux, 2012; Hastings, 2013; Caliskan, 2014; Chen, 2019). Así, Maixnerova et al reportaron en 91 pacientes de la República Checa una capacidad de discriminar del 84% en qué pacientes iba a progresar el deterioro de la función renal utilizando el filtrado glomerular inicial, los datos del MEST y la IgA1-Gd circulante (Maixnerova, 2019). En el estudio más amplio realizado, Chen et al observaron en 1210 pacientes con NIgA seguidos durante una mediana de 43 meses una relación no lineal entre los niveles circulantes de IgA1-Gd y el riesgo de progresión, también independientemente del resto de variables (Chen, 2019). Ya utilizando un método independiente de la lectina con KM55 para medir la IgA1-Gd, Bagchi et al no encontraron una relación significativa entre niveles de IgA1-Gd y progresión de la ERC en 136 pacientes hindúes con NIgA (Nguyen, 2018). Nuestro estudio es el primero que utiliza esta metodología para analizar la relación entre IgA1-Gd y progresión de la NIgA en población europea. Aunque la muestra de pacientes con

NIgA es pequeña, los pacientes fueron seguidos de forma prolongada, con una mediana de 48 meses, lo que permite extraer conclusiones sobre el riesgo de progresión de la NIgA.

El tratamiento específico de la NIgA con esteroides y otros inmunosupresores, independiente del control tensional y de la proteinuria con IECA/ARA2, es parcialmente eficaz para limitar la progresión de la nefropatía y tiene efectos secundarios que limitan su aplicación (Rauen, 2020). Respecto a la relación entre el tratamiento inmunosupresor y los valores séricos de IgA1-Gd, en un trabajo publicado en los últimos años se ha observado que el tratamiento con esteroides reduce los niveles de IgA1-Gd (Kim, 2016), mientras que el uso de Rituximab no disminuye los niveles de IgA1-Gd ni los de IgG anti-IgA-Gd, lo que podría explicar su falta de eficacia para tratar esta nefropatía (Lafayette, 2017). Para la utilización de los tratamientos estandarizados para esta enfermedad, así como para poder utilizar los nuevos tratamientos que se han ido desarrollando, es del máximo interés disponer de herramientas que permitan identificar a los pacientes con un mayor riesgo de progresión. Diversos grupos han desarrollado estas escalas de valoración pronóstica que incluían variables histológicas como la clasificación de Oxford o variables clínico-analíticas como la IgANPC (Xie, 2012; Trimarchi, 2017). Recientemente el grupo “International IgA Nephropathy Network” desarrolló una escala de valoración del riesgo incorporando tanto las variables histológicas de Oxford como variables clínico-analíticas con la que se alcanzaba una predicción por encima del 80% del riesgo de descenso de un 50% en el FGe o de llegar a ERC estadio 5 (Barbour, 2019). En nuestro estudio, el valor de IgA1-Gd circulante aportó información con utilidad pronóstica independiente de las variables histológicas y clínico-analíticas.

Dado que la nueva herramienta IRPT-IgAN parece más potente que el IgANPC, en nuestro estudio la IgAGd pierde valor estadístico y se queda en el borde de la significación, pero aun así se mantiene como variable relacionada con el riesgo de mala evolución de la nefropatía IgA, independientemente de un marcador tan robusto y tan demostrado en estudios multicentricos como la IRPT-IgAN.

Si se demuestra su utilidad en estudios con un mayor número de pacientes, añadir el valor de IgA1-Gd circulante medido mediante una tecnología sencilla y reproducible, como es el anticuerpo KM55, a estas escalas de predicción del riesgo podría contribuir a incrementar su precisión pronóstica.

Por último, en nuestro estudio, APRIL no presentó ninguna utilidad para el diagnóstico de NIgA, ni se correlacionó con el valor de IgA1-Gd circulante ni con otras variables clínicas o analíticas. Tan solo se observó un incremento del riesgo de alcanzar el estadio 5 en los pacientes con valores más altos de APRIL circulante en el análisis univariante.

Distintos tipos de estudios apoyan el papel de APRIL en la patogenia de la NIgA. Algunos polimorfismos de APRIL se han relacionado con un mayor riesgo de NIgA, con mayor proteinuria, peor función renal y un mayor riesgo de progresión al estadio 5 (Yu, 2012; Kiryluk, 2014; Han, 2016; Zhong, 2017). APRIL se produce fundamentalmente en las células epiteliales, dendríticas y mieloides de las mucosas y favorece la maduración y proliferación de las células B (He, 2007; Vincent, 2014). La exposición microbiana en las mucosas induce la producción de TLR9 que aumenta la síntesis y liberación de APRIL por las células dendríticas y el consiguiente aumento en la producción de IgA, mayoritariamente IgA1-Gd que será el primer paso para la aparición de la NIgA (Makita, 2020; Takahara, 2019; He, 2007). Estudios en humanos han demostrado que los niveles



circulantes de APRIL eran más elevados en los pacientes con NIgA y se asociaban a los niveles de IgA1-Gd, a una peor histología, peor función renal y proteinuria. La discordancia con nuestros hallazgos puede deberse a el número elevado de pacientes con NIgA incluidos en estos estudios (637, 1000, 99, 166, respectivamente) (Han, 2016; Zhong, 2017; McCarthy, 2011; Zhai, 2016). Por otra parte, nuestro grupo había observado que el riesgo de recurrencia de la NIgA tras el trasplante renal se relacionaba más con el mantenimiento de unos niveles elevados de APRIL a lo largo del tiempo postrasplante que a un valor puntual aislado, como se ha llevado a cabo en este estudio, por lo que los resultados parcialmente contradictorios no son extrapolables (Martín-Penagos, 2019).

Para concluir, el desarrollo del nuevo anticuerpo monoclonal KM55 ha permitido disponer de una metodología asequible y reproducible para medir IgA1-Gd circulante. Aunque su utilidad como marcador no invasivo de NIgA es escasa, la IgA1-Gd circulante se relaciona, de forma independiente de otras variables, con el riesgo de progresión de la NIgA hacia el estadio final de la ERC. Si se confirmara esta relación en estudios más amplios se debería incorporar al resto de herramientas predictivas de que se dispone, ya que la tendencia actual para detectar aquellos pacientes con peor pronóstico en esta entidad es la de asociar diferentes marcadores clínicos, analíticos y anatomopatológicos en una única herramienta predictiva.



## CONCLUSIONES



**CONCLUSIONES:**

- Los patrones histológicos de la clasificación de Oxford de hiper celularidad endocapilar (E) y atrofia/fibrosis tubulointersticial (T), se relacionan de forma significativa con FGe menor de 30ml/min.
- Valores más altos en la escala pronóstica IgANPC se relacionan con un peor pronóstico, progresando, el grupo de mayor riesgo, a un FGe menor de 30ml/min en el 100% de los casos.
- Los pacientes con un mayor número de semilunas en la biopsia renal tienen valores más elevados de la escala pronóstica IgANPC.
- IgANPC es una herramienta útil e independiente de otras variables para la predicción pronóstica de la NIgA.
- Los niveles séricos de APRIL aumentan tras el trasplante de forma temprana, a los 6 meses, y permanecen significativamente elevados durante los primeros años en aquellos pacientes que sufrieron una recurrencia de la NIgA, por lo que podrían servir como marcadores precoces de la misma.

- Los valores de APRIL al 6º mes postrasplante disminuyen más en los pacientes tratados con timoglobulina como inducción del trasplante que en los que no recibieron inducción con timoglobulina.
- La IgA1-Gd circulante está más elevada en los pacientes con NIgA que en los pacientes con otros diagnósticos en la biopsia de riñones nativos.
- El valor de IgA1-Gd se correlaciona significativamente con las variables histológicas de la clasificación de Oxford de celularidad mesangial (M) y atrofia tubulointersticial (T).
- Hay una relación entre el valor de IgA1-Gd y variables clínicas asociadas a mal pronóstico renal como valores más elevados de ácido úrico y peor función renal en el momento de la biopsia.
- Los valores más elevados de IgA1-Gd en pacientes con NIgA en sus riñones nativos, tenían casi tres veces más riesgo de alcanzar el estadio 5 de ERC.
- Los valores de IgA1-Gd pretrasplante no permiten diferenciar en qué pacientes recurre la NIgA tras el trasplante renal.
- El valor de APRIL sérico en el momento de la biopsia del riñón nativo no presentó ninguna utilidad para el diagnóstico de NIgA, ni se correlacionó con el valor de IgA1-Gd circulante ni con otras variables clínicas o analíticas.

- Los valores de BAFF y de defensina pre- y postrasplante no se relacionan con el riesgo de recurrencia de NlgA tras el trasplante renal.





## REFERENCIAS



## 8. Bibliografía:

Ai Z, Li M, Liu W, Foo JN, Mansouri O, Yin P et al.  $\alpha$ -defensin gene copy number increases the risk for IgA nephropathy and renal dysfunction. *Sci Transl Med*. 2016 Jun 29;8(345):345ra88.

Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis*. 1991;18(1):12-9.

Aleyd E, Heineke MH, van Egmond M. The era of the immunoglobulin A Fc receptor Fc $\alpha$ RI; its function and potential as target in disease. *Immunol Rev*. 2015 Nov;268(1):123-38.

Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, Buck KS, Barratt J, Feehally J. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int*. 2001;60(3):969.

Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, Rudd PM, Dwek RA. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:21-50.

Assadi FK. Value of urinary excretion of microalbumin in predicting glomerular lesions in children with isolated microscopic hematuria. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1131.

Bagchi S, Lingaiah R, Mani K, Barwad A, Singh G, Balooni V et al. Significance of serum galactose deficient IgA1 as a potential biomarker for IgA nephropathy: A case control study. *PLoS One*. 2019 Mar 27;14(3):e0214256.

Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ, Levin A, Wald R, Hladunewich MA et al. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013 Nov;84(5):1017-24.

Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K et al. International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019 Jul 1;179(7):942-952.

Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J et al. Oxford Derivation, North American Validation and VALIGA Consortia, Oxford Derivation North American Validation and VALIGA Consortia. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2016;89(1):167.

Barratt J, Bailey EM, Buck KS, Mailley J, Moayyedi P, Feehally J et al. Exaggerated systemic antibody response to mucosal *Helicobacter pylori* infection in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(6):1049-57.

Barratt J, Eitner F, Feehally J, Floege J. Immune complex formation in IgA nephropathy: a case of the 'right' antibodies in the 'wrong' place at the 'wrong' time? *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3620-3.

Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004 May;24(3):197-217.

Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):1934-8.

- Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4):728-35.
- Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2017 Jan;91(1):235-243.
- Ben Mkaddem S, Rossato E, Heming N, Monteiro RC. Anti-inflammatory role of the IgA Fc receptor (CD89): from autoimmunity to therapeutic perspectives. *Autoimmun Rev.* 2013 Apr;12(6):666-9.
- Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol (Paris).* 1968 Sep;74(9):694-5.
- Berger J, Neveu T, Morel-Maroger L and Antoine B. Applications de l'immunofluorescence en nephrologie. *Actualities nephrol H6p Necker.* 1967;172-173.
- Berthelot L, Jamin A, Viglietti D, Chemouny JM, Ayari H, Pierre M, et al. HSP prognosis Group, Monteiro RC, Pillebout E; members of the HSP prognosis Group. Value of biomarkers for predicting immunoglobulin A vasculitis nephritis outcome in an adult prospective cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Sep 1;33(9):1579-1590.
- Berthelot L, Robert T, Vuiblet V, Tabary T, Braconnier A, Dramé M et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int.* 2015 Oct;88(4):815-22.
- Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;22(4):752-61.
- Berthoux F, Suzuki H, Mohey H, Maillard N, Mariat C, Novak J et al. Prognostic Value of Serum Biomarkers of Autoimmunity for Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1943-1950.
- Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Sep;23(9):1579-87.
- Biondo B, Grasso E, Fogoto E, Giordano F, Malturri L. Glomerular morphometry of twenty-three biopsied patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol.* 1995;15(2):99-104.
- Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P, Torres DD, Scolari F, Di Perna M et al. European IgAN Consortium. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet.* 2006 Dec;79(6):1130-4.
- Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):859-64.
- Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, Berthoux F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001 Apr;37(4):720-7.
- Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Jul;16(7):1364-7.

- Bright, R. Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by a Reference to Morbid Anatomy. *Med Chir Rev.* 1831 Jul-Oct;15(30):289-330.
- Caliskan Y, Kiryluk K. Novel biomarkers in glomerular disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Mar;21(2):205-16.
- Cattran DC. Current status of cyclosporin A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1991;35 Suppl 1:S43-7.
- Cattran DC. Is proteinuria reduction by angiotensin-converting enzyme inhibition enough to prove its role in renal protection in IgA nephropathy? *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jun;18(6):1633-4.
- Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009 Sep;76(5):534-45.
- Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin a nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994 Feb;23(2):247-54.
- Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements.* 2012 Jun;2(2):139-274.
- Cerutti A, Cols M, Gentile M, Cassis L, Barra CM, He B et al. Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Nov;1238(1):132-44.
- Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity.* 2008 Jun;28(6):740-50.
- Chábová V, Tesar V, Zabka J, Rychlik I, Merta M, Jirsa M Jr et al. Long term treatment of IgA nephropathy with cyclosporine A. *Ren Fail.* 2000 Jan;22(1):55-62.
- Chacko B, John GT, Neelakantan N, Korula A, Balakrishnan N, Kirubakaran MG et al. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults. *Nephrology (Carlton).* 2005 Oct;10(5):496-503.
- Chang A, Kowalewska J, Smith KD, Nicosia RF, Alpers. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in the setting of IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2006 Dec;66(6):397-404.
- Chen P, Yu G, Zhang X, Xie X, Wang J, Shi S et al. Plasma Galactose-Deficient IgA1 and C3 and CKD Progression in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Oct 7;14(10):1458-1465.
- Chen X, Chen P, Cai G, Wu J, Cui Y, Zhang Y et al. A randomized control trial of mycophenolate mofeil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2002 Jun 25;82(12):796-801. Chinese.
- Cisar JO, Sandberg AL, Abeygunawardana C, Reddy GP, Bush CA. Lectin recognition of host-like saccharide motifs in streptococcal cell wall polysaccharides. *Glycobiology.* 1995 Oct;5(7):655-62.
- Cook HT. Focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy: a result of primary podocyte injury? *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):581-583.

- Coppo R, Amore A. Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int.* 2004 May;65(5):1544-7.
- Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. 2005 Sep-Oct;18(5):503-12.
- Coppo R, Lofaro D, Camilla RR, Bellur S, Cattran D, Cook HT et al. Risk factors for progression in children and young adults with IgA nephropathy: an analysis of 261 cases from VALIGA European cohort. *Pediatr Nephrol.* 2017 Jan;32(1):139-150.
- Coppo R, Mazzucco G, Martina G, Roccatello D, Amore A, Novara R, et al. Gluten-induced experimental IgA glomerulopathy. *Lab Invest.* 1989 Apr;60(4):499-506.
- Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jun;18(6):1880-8.
- Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J et al. VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):828-36.
- D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, Fellin G, Ragni A, Egidi F et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol.* 1987 Dec;7(4):355-8.
- D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, Fellin G, Ferrario F, Barbiano di Belgioioso G et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med.* 1986 Apr;59(228):363-78.
- D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004 May;24(3):179-96.
- D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med.* 1987 Sep;64(245):709-27.
- D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis.* 1992 Oct;20(4):315-23.
- Davin JC, Li Vecchi M, Nagy J, Foidart JM, Foidart JB, Barbagallo Sangiorgi G, et al. Evidence that the interaction between circulating IgA and fibronectin is a normal process enhanced in primary IgA nephropathy. *J Clin Immunol.* 1991 Mar;11(2):78-94.
- Donadio JV Jr, Grande JP, Bergstralh EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Aug;10(8):1772-7.
- Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Jul;17(7):1197-203.
- Emancipator SN. IgA nephropathy: morphologic expression and pathogenesis. *Am J Kidney Dis.* 1994 Mar;23(3):451-62.

- Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Aug;13(8):1984-90.
- Espinosa M, Ortega R, Sánchez M, Segarra A, Salcedo MT, González F et al. Spanish Group for Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 May;9(5):897-904.
- Esteve Cols C, Graterol Torres FA, Quirant Sánchez B, Marco Rusiñol H, Navarro Díaz MI, Ara Del Rey J et al. Immunological Pattern in IgA Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 18;21(4):1389.
- Fagarasan S. Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut. *Curr Opin Immunol*. 2008 Apr;20(2):170-7.
- Feehally J, Farrall M, Boland A, Gale DP, Gut I, Heath S, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;21(10):1791-7.
- Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW et al. NEFIGAN Trial Investigators: Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2117-2127.
- Floege J, van Roeyen C, Boor P, Ostendorf T. The role of PDGF-D in mesangioproliferative glomerulonephritis. *Contrib Nephrol*. 2007;157:153-8.
- Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW et al. Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019 Feb;95(2):268-280.
- Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20(5):463-5.
- Frimat L, Briançon S, Hestin D, Aymard B, Renoult E, Huu TC et al. IgA Nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *L'Association des Néphrologues de l'Est*. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Dec;12(12):2569-75.
- Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18(8):1541-8.
- Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2011 Mar 13;43(4):321-7.
- Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet*. 2000 Nov;26(3):354-7.
- Giannakakis K, Feriozzi S, Perez M, Faraggiana T, Muda AO. Aberrantly glycosylated IgA1 in glomerular immune deposits of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Dec;18(12):3139-46.
- Gommerman JL, Rojas OL, Fritz JH. Re-thinking the functions of IgA(+) plasma cells. *Gut Microbes*. 2014;5(5):652-62.

- Grabar P, Williams CA. Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to flood serum. *Biochim Biophys Acta*. 1953 Jan;10(1):193-4.
- Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;2(1):51-7.
- Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):691-701.
- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis*. 1997 Jun;29(6):829-42.
- Habib R, Niaudet R, Levy M. Schönlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy Renal pathology with clinical and functional correlations, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, Tisher CC, Brenner BM; 1994;427-523.
- Han SS, Yang SH, Choi M, Kim HR, Kim K, Lee S et al. The role of TNF superfamily member 13 in the progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov;27(11):3430-3439.
- Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. *Immun Inflamm Dis*. 2019 Jun;7(2):86-93.
- Hastings MC, Moldoveanu Z, Julian BA, Novak J, Sanders JT, McGlothan KR et al. Galactose-deficient IgA1 in African Americans with IgA nephropathy: serum levels and heritability. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2069-74.
- Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, Berthoux F, Julian BA, Sanders JT et al. Biomarkers in IgA nephropathy: relationship to pathogenetic hits. *Expert Opin Med Diagn*. 2013 Nov;7(6):615-27.
- Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A et al. SHARP Collaborative Group; SHARP Collaborative Group., Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug;25(8):1825-33.
- He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*. 2007 Jun;26(6):812-26.
- Heberden W. *Commentarii de morborum historia et curatione*. London: T. Payne. 1807;pp. iii-vi.
- Hernández JL, Gómez-Román J, Rodrigo E, Olmos JM, González-Vela C, Ruiz JC et al. Bronchiolitis obliterans and IgA nephropathy. A new cause of pulmonary-renal syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):665-8.
- Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2011 Aug;80(3):310-7.
- Hiki Y, Odani H, Takahashi M, Yasuda Y, Nishimoto A, Iwase H et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosilation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2001 Mar;59(3):1077-85.



- Hiki Y, Tanaka A, Kokubo T, Iwase H, Nishikido J, Hotta K et al. Analyses of IgA1 hinge glycopeptides in IgA nephropathy by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Apr;9(4):577-82.
- Hirsch DJ, Jindal KK, Trillo A, Cohen AD. Acute renal failure in Crohn's disease due to IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1992 Aug;20(2):189-90.
- Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Endo Y, Takebayashi S. Mesangial IgA2 deposits and lectin pathway-mediated complement activation in IgA glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2001 Nov;38(5):1082-8
- Hogg RJ, Lee J, Nardelli N, Julian BA, Cattran D, Waldo B et al. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 May;1(3):467-74.
- Horii Y, Iwano M, Hirata E, Shiiki M, Fujii Y, Dohi K et al. Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 1993 Jan;39:S71-5.
- Hou JH, Le WB, Chen N, Wang WM, Liu ZS, Liu D et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jun;69(6):788-795.
- Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen WF. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2000 May;57(5):1818-35.
- Huang ZQ, Raska M, Stewart TJ, Reily C, King RG, Crossman DK et al. Somatic mutations modulate autoantibodies against galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov;27(11):3278-3284.
- Hubert D, Beaufils M, Meyrier A. Néphropathie glomérulaire à immunoglobulines A associée à une colite inflammatoire. A propos de deux observations [Immunoglobulin A glomerular nephropathy associated with inflammatory colitis. Apropos of 2 cases]. *Presse Med*. 1984 Apr 21;13(17):1083-5.
- Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1994 Mar;73(2):79-102.
- Izzi C, Ravani P, Torres D, Prati E, Viola BF, Guerini S, et al. IgA nephropathy: The presence of familial disease does not confer an increased risk for progression. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5):761-9.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
- Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int*. 1985 Dec;28(6):944-50.
- Jolliff CR, Cost KM, Stivrins PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem*. 1982 Jan;28(1):126-8.

- Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, Woodford SY, Gleason K, Wyatt RJ. Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med.* 1985 Jan 24;312(4):202-8.
- Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide: a neglected disease in the United States? *Am J Med.* 1988 Jan;84(1):129-32.
- Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. A neglected disease in the United States? *Am J Med.* 1988 Jan;84(1):129-32.
- Kaartinen K, Syrjänen J, Pörsti I, Hurme M, Harmoinen A, Pasternack A et al. Inflammatory markers and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1285-90.
- Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol.* 2000 Nov;54(5):360-5.
- Kanno Y, Okada H, Yamaji Y, Nakazato Y, Suzuki H et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors slow renal decline in IgA nephropathy, independent of tubulointerstitial fibrosis at presentation. *QJM.* 2005 Mar;98(3):199-203.
- Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J.* 1990 Oct 15;271(2):285-96.
- Kim MJ, Schaub S, Molyneux K, Koller MT, Stampf S, Barratt J. Effect of immunosuppressive drugs on the changes of serum galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. *PLoS One.* 2016 Dec 8;11(12):e0166830.
- Kim YC, Chin HJ, Koo HS, Kim S. Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy. *PLoS One.* 2013 Aug 19;8(8):e71545.
- Kirylyuk K, Julian BA, Wyatt RJ, Scolari F, Zhang H, Novak J et al. Genetic studies of IgA nephropathy: past, present and future. *Pediatr Nephrol.* 2010 Nov;25(11):2257-68.
- Kirylyuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet.* 2012;8(6):e1002765.
- Kirylyuk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet.* 2014 Nov;46(11):1187-96.
- Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Horii A, Tanaka A, Nishikido J et al. Evidence for involvement of IgA1 hinge glycopeptides in the IgA1-IgA1 interaction in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Jun;8(6):915-9.
- Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Nov;9(11):2048-54.

- Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Kitamura K. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1301-7.
- Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research Group on Progressive Renal Diseases. *Am J Kidney Dis*. 1997 Apr;29(4):526-32.
- Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, Shimizu Y, Hirayama K, Usui J et al. Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):121-32.
- Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA et al. A randomized, controlled trial of Rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1306-1313.
- Lai KN, Lai FM, Li PK, Vallance-Owen J. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short term controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Nov 7;295(6607):1165-8.
- Lai KN, Leung JC, Chan LY, Saleem MA, Mathieson PW, Lai FM et al. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Apr;294(4):F945-55.
- Lai KN, Leung JC, Chan LY, Saleem MA, Mathieson PW, Tam KY et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan;24(1):62-72.
- Lai KN, Leung JC, Tang SC. Recent advances in the understanding and management of IgA nephropathy. *F1000Res*. 2016 Feb 11;5:F1000 Faculty Rev-161.
- Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2. 2016 Feb;2:16001.
- Lau KK, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Tomana M, Julian BA, Hogg RJ et al. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2007 Dec;22(12):2067-72.
- Launay P, Grossetête B, Arcos-Fajardo M, Gaudin E, Torres SP, Beaudoin L, et al. Fcalpha receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med*. 2000 Jun 5;191(11):1999-2009.
- Layward L, Allen AC, Hattersley JM, Harper SJ, Feehally J. Low antibody affinity restricted to the IgA isotype in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol*. 1994 Jan;95(1):35-41.
- Layward L, Finnemore AM, Allen AC, Harper SJ, Feehally J. Systemic and mucosal IgA responses to systemic antigen challenge in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993 Dec;69(3):306-13.
- Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1479-85.

Lechner SM, Abbad L, Boedec E, Papista C, Le Stang MB, Moal C et al. IgA1 protease treatment reverses mesangial deposits and hematuria in a model of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep;27(9):2622-9.

Lehrer R I, Lu W.  $\alpha$ -Defensins in human innate immunity. *Immunol Rev*. 2012 Jan;245(1):84-112.

Leinikki PO, Mustonen J, Pasternack A. Immune response to oral polio vaccine in patients with IgA glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*. 1987 Apr;68(1):33-8.

Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):920-3.

Li PK, Ho KK, Szeto CC, Yu L, Lai FM. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese – clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jan;17(1):64-9.

Li PK, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Szeto CC. Treatment of early immunoglobulin A nephropathy by angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med*. 2013 Feb;126(2):162-8.

Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5):751-60.

Li W, Peng X, Liu Y, Liu H, Liu F, He L et al. TLR9 and BAFF: their expression in patients with IgA nephropathy. *Mol Med Rep*. 2014 Sep;10(3):1469-74.

Lin X, Ding J, Zhu L, Shi S, Jiang L, Zhao M. Aberrant galactosylation of IgA1 is involved in the genetic susceptibility of Chinese patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009,Nov; 24 (11):3372-5.

López-Gómez JM, Rivera F. Registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología en 2019: pasado, presente y nuevos retos. *Nefrología (Engl Ed)*. 2020 Jul-Aug;40(4):371-383.

Lv J, Xu D, Perkovic V, Ma X, Johnson DW, Woodward M et al. TESTING Study Group. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1108-16.

Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V et al. TESTING Study Group. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Aug 1;318(5):432-442.

Lv J, Zhang H, Zhou Y, Li G, Zou W, Wang H. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)*. 2008 Jun;13(3):242-6.

Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004 May;65(5):1842-9.

Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, Kiryluk K, Gharavi A, Fremeaux-Bacchi V et al. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul;26(7):1503-12.

Maixnerova D, Ling C, Hall S, Reily C, Brown R, Neprasova M et al. Galactose-deficient IgA1 and the corresponding IgG autoantibodies predict IgA nephropathy progression. *PLoS One*. 2019 Feb 22;14(2):e0212254. doi: 10.1371/journal.pone.0212254.

- Makita Y, Suzuki H, Kano T, Takahata A, Julian BA, Novak J et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020 Feb;97(2):340-349.
- Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jun;49(6):763-75.
- Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Dec;24(12):3694-701.
- Markowitz G. Glomerular disease: Updated Oxford Classification of IgA nephropathy: A new MEST-C score. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Jul;13(7):385-386.
- Martín-Penagos L, Benito A, Oviedo MV, López del Moral C, Martín López J, Gómez Román J et al. ¿Es posible predecir la evolución de la nefropatía IgA? Validamos la calculadora de progresión de nefropatía IgA y su relación con Oxford score en nuestra población. *Nefrología (Engl Ed).* 2019 Sep-Oct;39(5):523-530.
- Martín-Penagos L, Benito-Hernández A, San Segundo D, Sango C, Azueta A, Gómez-Román J et al. A proliferation-inducing ligand increase precedes IgA nephropathy recurrence in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2019 Apr;33(4):e13502.
- Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Ruggiu C, Sanna G et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(3):265-9.
- Matsuda M, Shikata K, Wada J, Sugimoto H, Shikata Y, Kawasaki T et al. Deposition of mannan binding protein and mannan binding protein-mediated complement activation in the glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron.* 1998 Dec;80(4):408-13.
- McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C, Papandile A, Poreci U, Porfilio EA et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011 Oct;121(10):3991-4002.
- McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Feb;26(2):414-30.
- McGuire BM, Julian BA, Bynon JS Jr, Cook WJ, King SJ, Curtis JJ et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):735-41.
- McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol.* 2001 Sep;56(3):193-8.
- Mestecky J, Moro I, Kerr MA, Woof JM. Mucosal immunoglobulins. In Mestecky J, Lamm ME, Strober W, Bienenstock J, McGhee JR, Mayer L, editors, *Mucosal immunology*. 3rd ed. Vol. 1. Amsterdam: Academic Press. 2005. p. 153-181.
- Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007 Jun; 71(11):1148-54.

- Monteiro RC, Moura IC, Launay P, Tsuge T, Haddad E, Benhamou M, et al. Pathogenic significance of IgA receptor interactions in IgA nephropathy. *Trends Mol Med*. 2002 Oct;8(10):464-8.
- Monteiro RC, Van De Winkel JG. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:177-204.
- Monteiro RC. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nefrologia*. 2005;25 Suppl 2:82-6.
- Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol*. 2016 Apr;31(4):523-33.
- Moroni G, Belingheri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P. Immunoglobulin A Nephropathy. Recurrence After Renal Transplantation. *Front Immunol*. 2019 Jun 19;10:1332.
- Murray RK, 2018. Harper's Illustrated Biochemistry Thirty-First Edition. McGraw-Hill Education/Medical; Edición: 31 (23 de mayo de 2018).
- Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, Albanese JJ, Rosen RM, Fein DA et al. IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Hum Pathol*. 2003 Dec;34(12):1235-41.
- Newell GC. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis*. 1987 Mar;9(3):183-90.
- Nguyen C, König K, Tam FWK, Hopfer H, Molyneux K, Binet FI et al. Higher serum galactose-deficient immunoglobulin A1 concentration is associated with stronger mesangial cellular inflammatory response and more severe histologic findings in immunoglobulin A nephropathy. *Clin Kidney J*. 2018 Aug 3;12(2):232-238.
- Noble-Jamieson G, Thiru S, Johnston P, Friend P, Barnes ND. Glomerulonephritis with end-stage liver disease in childhood. *Lancet*. 1992 Mar 21;339(8795):706-7.
- Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, Yanagihara T, Suzuki H, Raska M et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol*. 2007;157:134-8.
- Novak J, Rizk D, Takahashi K, Zhang XW, Bian Q, Ueda H et al. New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Kidney Dis (Basel)*. 2015 May;1(1):8-18.
- Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, Isome M, Kawasaki Y, Suzuki S et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol*. 2005 Sep;64(3):171-9.
- O'Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantigens in immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *J Clin Invest*. 1991 Nov;88(5):1522-30.
- Odum J, Peh CA, Clarkson AR, Bannister KM, Seymour AE, Gillis D et al. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(3):309-12.
- Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, Mattinzoli D, Daha MR, van Kooten C. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Nov;22(11):3191-5.



- Opdenakker G, Rudd PM, Ponting CP, Dwek RA. Concepts and principles of glycobiology. *FASEB J*. 1993 Nov;7(14):1330-7.
- Packham DK. Thin basement membrane nephropathy an IgA glomerulonephritis; can they be distinguished without renal biopsy? *Nephrology (Carlton)*. 2007 Oct;12(5):481-6.
- Park JS, Song JH, Yang WS, Kim SB, Kim YK, Hong CD. Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Feb;4(8):1623-6.
- Placzek WJ, Yanagawa H, Makita Y, Renfrow MB, Julian BA, Rizk DV et al. Serum galactose-deficient-IgA1 and IgG autoantibodies correlate in patients with IgA nephropathy. *PLoS One*. 2018 Jan 11;13(1):e0190967.
- Pouria S, Feehally J. Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Oct;14(10):2279-82.
- Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan;15(1):157-63.
- Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Jun;14(6):1578-83.
- Qi YY, Zhou XJ, Cheng FJ, Zhang H. Elevated Plasma Alfa-Defensins (HNP1-3) Levels Correlated with IgA1 Glycosilation and Susceptibility to igA Nephropathy. *Dis Markers*. 2016;2016:8123138.
- Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1997 Feb;8(2):199-207.
- Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2000 Aug;54(2):174.
- Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B et al. STOP-IgAN Investigators. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2225-36.
- Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M et al. STOP-IgAN investigators. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4):1044-1052.
- Rauterberg EW, Lieberknecht HM, Wingen AM, Ritz E. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA-glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1987 Mar;31(3):820-9.
- Reich HN, Troyanov S, Schollen JW, Cattarn DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Dec;18(12):3177-83.
- Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance. *Kidney Int*. 1991 Dec;40(6):1050-4.
- Rizk DV, Manish K. Saha, Stacy Hall, Lea Novak, Rhubell Brown, Zhi-Qiang Huang et al. Glomerular Immunodeposits of Patients with IgA Nephropathy Are Enriched for IgG Autoantibodies Specific for Galactose-Deficient IgA1. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Oct;30(10):2017-2026.
- Robert T, Berthelot L, Cambier A, Rondeau E, Monteiro RC. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trends Mol Med*. 2015 Dec;21(12):762-775.

- Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Aug;10(8):445-54.
- Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*. 2009 Sep;76(5):546-56.
- Roccatello D, Ferro M, Coppo R, Giraudo G, Quattrocchio G, Piccoli G. Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1995 Nov;10(11):2054-9.
- Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jun;17(6):1724-34.
- Rostoker G, Delprato S, Petit-Phar M, Ben Maadi A, Laurent J, Lang P, et al. IgA antigliadin antibodies as a possible marker for IgA mesangial glomerulonephritis in adults with primary glomerulonephritis. *Engl J Med*. 1989 May 11;320(19):1283-4.
- Russell MW, Sibley DA, Nikolova EB, Tomana M, Mestecky J. IgA antibody as a non-inflammatory regulator of immunity. *Biochem Soc Trans*. 1997 May;25(2):466-70.
- Sanders JT, Hastings MC, Moldoveanu Z, Novak J, Julian BA, Bursac Z et al. Serial Galactose-Deficient IgA1 Levels in Children with IgA Nephropathy and Healthy Controls. *Int J Nephrol*. 2017;2017:8210641.
- Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L et al. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;1(6):1179-86.
- Schena FP, Cerullo G, Rossini M, Lanzilotta SG, D'Altri C, Manno C. Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2020 Oct 20;6(1):91-100.
- Schena FP. Immunogenetic aspects of primary IgA nephropathy. *Kidney Int*. 1995 Dec;48(6):1998-2013.
- Schönlein JL. The general and special pathology and therapeutics of Dr. J.L Schönlein, Professor in Zurich. *Br Foreign Med Rev*. 1846 Jan;21(41):20-39.
- Scolari F, Amoroso A, Savoldi S, Mazzola G, Prati E, Valzorio B et al. Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis*. 1999 May;33(5):857-65.
- Seedat YK, Nathoo BC, Parag KB, Naiker IP, Ramsaroop R. IgA nephropathy in blacks and Indians of Natal. *Nephron*. 1988;50(2):137-41.
- Serino G, Pesce F, Sallustio F, De Palma G, Cox SN, Curci C et al. In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2016 Mar;89(3):683-92.
- Serino G, Sallustio F, Curci C, Cox SN, Pesce F, De Palma G et al. Role of let-7b in the regulation of N-acetylgalactosaminyltransferase 2 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jul;30(7):1132-9.



- Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Cavero T, Mérida E, Rodríguez P et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct;28(10):3089-3099.
- Sharmin S, Shimizu Y, Hagiwara M, Hirayama K, Koyama A. Staphylococcus aureus antigens induce IgA-type glomerulonephritis in Balb/c mice. *J Nephrol*. 2004 Jul-Aug;17(4):504-11.
- Shimozato S, Hiki Y, Odani H, Takahashi K, Yamamoto K, Suqiya S. Serum undergalactosylated IgA1 is increased in Japanese patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jun;23(6):1931-9.
- Shin DH, Lim BJ, Han IM, Han SG, Kwon YE, Park KS et al. Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Mod Pathol* 2016; 29:743.
- Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3520-8.
- Smith SM, Tung KS. Incidence of IgA-related nephritides in American Indians in New Mexico. *Hum Pathol*. 1985 Feb;16(2):181-4.
- Sugiyama M, Wada Y, Kanazawa N, Tachibana S, Suzuki T, Matsumoto K et al. A cross-sectional analysis of clinicopathologic similarities and differences between Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy. *PLoS One*. 2020 Apr 23;15(4):e0232194.
- Sun Q, Zhang Z, Zhang H, Liu X. Aberrant IgA1 Glycosylation in IgA Nephropathy: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016 Nov 21;11(11):e0166700.
- Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest*. 2009 Jun;119(6):1668-77.
- Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1795-803.
- Suzuki H, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Novak J. Autoantibodies Specific for Galactose-Deficient IgA1 in IgA Vasculitis With Nephritis. *Kidney Int Rep*. 2019 Aug 30;4(12):1717-1724.
- Suzuki H, Yasutake J, Makita Y, Tanbo Y, Yamasaki K, Sofue T et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int*. 2018 Mar; 93(3):700-705.
- Suzuki K, Fagarasan S. How host-bacterial interactions lead to IgA synthesis in the gut. *Trends Immunol*. 2008 Nov;29(11):523-31.
- Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int*. 2003 Jun;63(6):2286-94.
- Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, Tsukada H, Arakawa M. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet*. 1994 Jan 1;343(8888):12-6.
- Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jan;15(1):34-42.

- Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001 Apr 15;110(6):434-7.
- Takahara M, Nagato T, Nozaki Y, Kumai T, Katada A, Hayashi T et al. A proliferation-inducing ligand (APRIL) induced hyper-production of IgA from tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy. *Cell Immunol.* 2019 Jul;341:103925.
- Tang SC, Tang AW, Wong SS, Leung JC, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2010 Mar;77(6):543-9.
- Terada Y, Yamada T, Nakashima O, Sasaki S, Nonoguchi H, Tomita K et al. Expression of PDGF and PDGF receptor mRNA in glomeruli in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997 May;8(5):817-9.
- Tomana M, Matousovic K, Julian BA, Radl J, Konecny K, Mestecky J. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int.* 1997 Aug; 52(2):509-16.
- Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999 Jul;104(1):73-81.
- Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M et al. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017 May; 91(5):1014-1021.
- Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jul;18(7):1321-9.
- Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R. Idiopathic IgA Nephropathy: Pathogenesis, Histopathology, and Therapeutic Options. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jul;18(7):1321-9.
- van den Dobbelen ME, van der Woude FJ, Schroeijers WE, van den Wall Bake AW, van Es LA, Daha MR. Binding of dimeric and polymeric IgA to rat renal mesangial cells enhances the release of interleukin 6. *Kidney Int.* 1994 Aug;46(2):512-9.
- Van den Wall Bake AW, Kirk KA, Gay RE, Switalski LM, Julian BA, Jackson S et al. Binding of serum immunoglobulins to collagens in IgAN and HIV infection. *Kidney Int.* 1992 Aug;42(2):374-82.
- Varis J, Rantala I, Pasternack A, Oksa H, Jäntti M, Paunu ES, Pirhonen R. Immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death. *J Clin Pathol.* 1993 Jul;46(7):607-10.
- Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Jun;10(6):365-73.
- Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA.* 2011 Aug 17;306(7):729-36.

- Wada Y, Matsumoto K, Suzuki T, Saito T, Kanazawa N, Tachibana S et al. Clinical significance of serum and mesangial galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. *PLoS One*. 2018 Nov 2;13(11):e0206865.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(10):2800-8.
- Waldherr R, Rambausek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(11):943-6.
- Waldo FB, Britt WJ, Tomana M, Julian BA, Mestecky J. Non-specific mesangial staining with antibodies against cytomegalovirus in immunoglobulin-A nephropathy. *Lancet*. 1989 Jan 21;1(8630):129-31.
- Wang C, Ye Z, Peng H, Tang H, Liu X, Chen Z et al. Effect of aggregated immunoglobulin A1 from immunoglobulin A nephropathy patients on nephrin expression in podocytes. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Apr;14(2):213-8.
- Wang M, Lv J, Chen P, Yu G, Shi S, Liu L et al. Associations of ABO blood type and galactose-deficient immunoglobulin A1 with adverse outcomes in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jan 25;36(2):288-294.
- Wang NS, Wu ZL, Zhang YE, Guo MY, Liao LT. Role of hepatitis B virus infection in pathogenesis of IgA nephropathy. *World J Gastroenterol*. 2003; Sep;9(9):2004-8.
- Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol*. 2006 Jan;208(2):270-82.
- Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol*. 2011 Nov;4(6):590-7.
- Wu MY, Chen CS, Yiang GT, Cheng PW, Chen YL, Chiu HC et al. The emerging role of pathogenesis of IgA nephropathy. *J Clin Med*. 2018 Aug 20;7(8):225.
- Xie J, Kiryluk K, Wang W, Wang Z, Guo S, Shen P et al. Predicting progression of IgA nephropathy: New clinical progression risk score. *PLoS One*. 2012;7(6):e38904.
- Xing Y, Li L, Zhang Y, Wang F, He D, Liu Y et al. C1GALT1 expression is associated with galactosylation of IgA1 in peripheral B lymphocyte in immunoglobulin a nephropathy. *BMC Nephrol*. 2020 Jan 15;21(1):18.
- Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):313-24.
- Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One*. 2014 May 23;9(5):e98081.
- Yang D, Biragyn A, Kwak LW, Oppenheim JJ. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends Immunol*. 2002 Jun;23(6):291-6.
- Yasutake J, Suzuki Y, Suzuki H, Hiura N, Yanagawa H, Makita Y et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1315-21.

- Ye ZC, Wang C, Tang Y, Liu X, Peng H, Zhang H et al. Serum IgA1 from patients with IgA nephropathy up-regulates integrin-linked kinase synthesis and inhibits adhesive capacity in podocytes through indirect pathways. *Clin Invest Med*. 2009 Feb 1;32(1):E20-7.
- Yu XQ, Li M, Zhang H, Low HQ, Wei X, Wang JQ et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2011 Dec 25;44(2):178-82.
- Zhai Y, Qi Y, Long X, Dou Y, Liu D, Cheng G et al. Elevated hsa-miR-590-3p expression down-regulates HMGB2 expression and contributes to the severity of IgA nephropathy. *J Cell Mol Med*. 2019 Nov;23(11):7299-7309.
- Zhai YL, Zhu L, Shi SF, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3099.
- Zhang K, Li Q, Zhang Y, Shang W, Wei L, Li H et al. Clinical Significance of Galactose-Deficient IgA1 by KM55 in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(5):1196-1206.
- Zhao N, Hou P, Lv JC, Moldoveanu Z, Li YF, Kiryluk K et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int*. 2012 Oct;82(7):790-6.
- Zheng N, Fan J, Wang B, Wang D, Feng P, Yang Q et al. Expression profile of BAFF in peripheral blood from patients of IgA nephropathy: Correlation with clinical features and Streptococcus pyogenes infection. *Mol Med Rep*. 2017 Apr;15(4):1925-1935.
- Zhong Z, Feng SZ, Xu RC, Li ZJ, Huang FX, Yin PR et al. Association of TNFSF13 polymorphisms with IgA nephropathy in a Chinese Han population. *J Gene Med*. 2017 Jun;19(6-7).

## ANEXOS



## Original

# ¿Es posible predecir la evolución de la nefropatía IgA? Validamos la calculadora de progresión de nefropatía IgA y su relación con Oxford score en nuestra población

Luis Martín-Penagos<sup>a,\*</sup>, Adalberto Benito<sup>a</sup>, María Victoria Oviedo<sup>b</sup>,  
Covadonga López del Moral Cuesta<sup>a</sup>, Javier Martín López<sup>c</sup>, Javier Gómez Román<sup>c</sup>,  
Raquel López-Mejías<sup>d</sup>, Gema Fernández-Fresnedo<sup>a</sup>, Juan Carlos Ruíz San Millán<sup>a</sup>  
y Emilio Rodrigo Calabia<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL-REDINREN, Santander, Cantabria, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Río Carrión, Palencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>d</sup> Fundación Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Cantabria, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 12 de mayo de 2018

Aceptado el 31 de octubre de 2018

On-line el 20 de marzo de 2019

### Palabras clave:

Nefropatía IgA

Herramientas de predicción  
pronóstica

Oxford score (MEST-C)

IGA Nephropathy Prognostic  
Calculator

## RESUMEN

**Introducción:** La nefropatía IgA es la enfermedad glomerular más frecuente y heterogénea.

Hay estrategias histológicas y clínicas para determinar la progresión a ESRD.

**Valoramos** el significado pronóstico de la clasificación de Oxford/MEST-C y la calculadora de progresión de la NIGA (IgANPC) en nuestra población y relacionamos ambas herramientas. **Material y métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo de biopsias NIGA de 1990 hasta 2015. Se realizó el MEST de las biopsias y se calculó el riesgo de progresión con IgANPC. Se relaciona con la evolución clínica.

**Resultados:** Se analizaron 48 biopsias, 83% varones de 45 años de media.

La correlación entre el MEST-C y el IgANPC score a la biopsia mostró una concordancia entre pacientes con un score IgANPC alto y E1 ( $p = 0,021$ ).

La correlación de Pearson para el porcentaje de semilunas y el IgAPC es estadísticamente significativo ( $p = 0,014$ ) con  $r = 0,357$ .

El 100% de los pacientes clasificados en el grupo 1 de IgANPC mantienen un FGe > 30 ml/min a 10 años, mientras que ninguno de los del grupo 3 presenta un FGe > 30 ml/min a 10 años ( $p = 0,001$ ).

La comparación de log rank para variables del MEST-C score presenta resultados estadísticamente significativos entre E (0,036) y S (0,022), y el tiempo a FGe < 30 ml/min.

También se observa una relación estadísticamente significativa entre T1 y FGe < 30 ml/min. El análisis multivariante con la regresión de Cox para IgANPC y FGe < 30 ml/min muestra una fuerte correlación ( $p = 0,016$ ) entre el grupo de riesgo y FGe < 30 ml/min.

**Conclusión:** IgANPC predice el tiempo hasta FGe < 30 ml/min y añade información independiente del MEST.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luis.martinp@scsalud.es](mailto:luis.martinp@scsalud.es) (L. Martín-Penagos).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.015>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La clasificación de MEST-C score y el IgANPC score son útiles e independientes para la predicción pronóstica; queda validar su uso en la población general.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Is it possible to predict the evolution of IgAN? Validation of the IgA nephropathy progression calculator and its relationship with MEST-C score in our population

### A B S T R A C T

#### Keywords:

IgA nephropathy  
Prognostic prediction tools  
Oxford score (MEST-C)  
IGA Nephropathy Prognostic Calculator

**Introduction:** IgA nephropathy (IgAN) is the most common and heterogeneous glomerular nephropathy. Several strategies have been used to determine the risk of progression to ESRD. We evaluate the prognostic significance and correlate the IgAN progression calculator (IgANPC) and the Oxford/MEST-C score in our population.

**Material and methods:** We performed a retrospective study of biopsied patients with diagnosis of IgA nephropathy from 1990 to 2015. We classified the biopsies using MEST-C score and we correlated the score to clinical evolution. We also calculated the risk of progression with the online IgANPC at the time of the biopsy.

**Results:** We analysed 48 biopsies, 83% of which were men with a mean age of 45 years at the time of the biopsy.

Patients with a biopsy E1 according to MEST-C score had a higher IgANPC score than those with E0 ( $P=.021$ ).

The Pearson's correlation for the percentage of crescents and the IgANPC risk score was statistically significant ( $P=.014$ ) with  $r = 0.357$ .

The percentage of patients with eGFR above 30 ml/min at 10 years was 100% for the low-risk group (group 1 of IgANPC), and 0% for the high-risk group (group 3), log rank  $P=0.001$ .

The log rank comparison for variables of the MEST-C score, presented statistically significant results between E (0.036) and S (0.022) and the eGFR time < 30 ml/min.

A statistically significant relationship was also observed between T1 and eGFR < 30 ml/min. The multivariate Cox regression analysis for IgANPC and eGFR < 30 ml/min demonstrated a strong correlation ( $P=.016$ ) between the risk group and eGFR < 30 ml/min.

**Conclusion:** In our study population, the IgANPC predicts the time to eGFR < 30 ml/min, and adds information independent of the MEST.

The MEST-C classification and IgANPC are useful and independent tools for prognostic prediction, but more studies are needed to validate its use in the general population.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La glomerulonefritis por IgA, descrita por primera vez por Berger y Hinglais en 1968<sup>1</sup>, inicialmente se describe como una enfermedad glomerular muy frecuente, y con un curso benigno<sup>2</sup>; a día de hoy sabemos que no es siempre así.

En la nefropatía por IgA el curso clínico puede ser en ocasiones indolente, pudiendo aparecer durante muchos años la hematuria como única manifestación de la enfermedad y sin progresión en el tiempo, pero un número no despreciable de pacientes, hasta el 40% en algunas series, progresan a lo largo de los años hacia una enfermedad renal crónica, llegando a precisar tratamiento sustitutivo renal tras décadas de presentar la nefropatía. En ocasiones, también se puede producir una enfermedad que progresa en meses o pocos años hacia la enfermedad renal terminal de una forma rápida<sup>3,4</sup>.

Dada esta variabilidad respecto a la progresión y el pronóstico, lo que inicialmente se consideraba una entidad benigna, con un excelente pronóstico, a día de hoy sabemos que no es así, siendo la causa glomerular primaria más frecuente de entrada en diálisis<sup>5,6</sup>.

Esta característica ha hecho que en los últimos años se hayan desarrollado diferentes herramientas pronósticas para predecir el riesgo de enfermedad renal terminal en los pacientes diagnosticados de nefropatía IgA<sup>7</sup>.

Dentro de estas estrategias, las que han demostrado mayor relación con la progresión son las basadas en la histología, como es la clasificación de Oxford/MEST score<sup>8</sup>, cumplimentada en los últimos años por la asociación de las semilunas (en inglés crescents) al score MEST, denominándose MEST-C<sup>9</sup>. Estas técnicas son invasivas, precisando de biopsia renal.

Recientemente, han aparecido herramientas clínicas no invasivas. Una de ellas es la calculadora de progresión de



la nefropatía IgA (IgA nephropathy progression calculator [IgANPC])<sup>10</sup>, únicamente validada en la población china, que incluye 4 parámetros clínicos y analíticos al diagnóstico de la enfermedad.

No obstante, todavía no se dispone de una herramienta validada en la población general para predecir la progresión de esta entidad.

En nuestro estudio pretendemos analizar la capacidad de predicción de la IgANPC en nuestra población, así como su vínculo con la clasificación de MEST-C, relacionando las diferentes variables de MEST-C con esta calculadora.

## Material y métodos

En los últimos 25 años hemos realizado en nuestro centro 866 biopsias de riñones propios. El área de referencia de nuestro hospital para las biopsias renales incluye en la actualidad toda la provincia de Cantabria y al Complejo Hospitalario Río Carrión de Palencia. Hace años incluía también el hospital el Bierzo en León, por lo que también hay un menor número de pacientes con IgA en nuestro estudio de estas regiones.

Se realiza un estudio retrospectivo seleccionando a todos los pacientes biopsiados desde el año 1990 hasta el año 2015; de estos, 108 pacientes tenían un diagnóstico de glomerulonefritis por IgA. Realizamos una recogida de datos analíticos, clínicos y demográficos, descartando aquellos pacientes con un seguimiento incompleto (17 pacientes seguimiento incompleto), aquellos menores de edad (11 de los pacientes biopsiados eran menores de 18 años) y aquellos que no se pudieran obtener los datos necesarios de su historia clínica (32 pacientes del hospital el Bierzo y Río Carrión sin suficientes datos clínicos). Para los datos de los pacientes de Palencia que sí tenían un seguimiento correcto, se contó con la colaboración del Servicio de Nefrología del Hospital Río Carrión. En total analizamos a 48 pacientes.

Además de los datos demográficos relevantes, se recogieron los siguientes parámetros clínicos y bioquímicos en sangre y orina: edad, talla, peso, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica, presencia o no de hematuria macroscópica, creatinina, CKD-EPI, albúmina sérica, ácido úrico, hemoglobina, proteinuria de 24 h, cociente proteínas/creatinina en micción aislada, hemoglobinuria y hematuria en el sedimento urinario, todo ello en el momento de la biopsia, a los 2 años y al final del seguimiento o el momento de iniciar un tratamiento renal sustitutivo (ERCT). También se recogió el momento en el que caía el filtrado glomerular (FG) por debajo de 30 ml/min o se doblaba la cifra de creatinina inicial.

Respecto a los datos anatomopatológicos, se recogieron: el número de glomérulos, el número de glomérulos esclerosados y las variables del MEST, así como el porcentaje de semilunas y la presencia de C4d y C3 por inmunofluorescencia.

Todas las biopsias fueron revisadas y reclasificadas cuando fue necesario, de acuerdo con los criterios de Oxford/MEST-C con ayuda del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro.

Por otro lado, se calculó el riesgo de progresión mediante la calculadora online IgANPC ([http://www.columbiamedicine.org/divisions/gharavi/calc\\_progression.php](http://www.columbiamedicine.org/divisions/gharavi/calc_progression.php)). Esta calculadora

se basa en 4 parámetros, tanto clínicos como bioquímicos, en el momento de la biopsia. Los parámetros en los que se basa son: FG, hemoglobina sérica expresada en g/dl, albúmina sérica expresada en g/dl y PAS expresada en mmHg. Estos datos se recogen de la historia clínica del paciente el día de la realización de la biopsia renal. En función del valor obtenido, se clasifica a los pacientes en riesgo bajo (< -0,887), medio (entre -0,887 y 0,993) o alto (> 0,993), y se registra el valor del resultado de esta calculadora.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron con la media  $\pm$  desviación típica, y las variables cualitativas se expresaron con la frecuencia y el porcentaje.

Para la comparación de los grupos del MEST-C score y el score IgANPC se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. En el caso de la variable T (T0, T1 y T2 para definir el grado de fibrosis y atrofia túbulo-intersticial), se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

El score de la IgANPC como variable continua se relacionó con el porcentaje de semilunas y con el número de glomérulos esclerosados mediante la prueba de correlación de Pearson.

Se aplicó la comparación de log rank para variables del MEST-C score y el tiempo a ERCT.

El análisis estadístico para relacionar las diferentes variables del MEST-C score con el tiempo a ERCT se realizó con la regresión de Cox.

Se realizaron curvas Kaplan-Meier para determinar la influencia del score en la progresión hacia ERCA (FG estimado [FGe] < 30 ml/min).

El paquete informático utilizado para el análisis será SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

## Resultados

En nuestra serie de biopsias renales, la IgA constituye el 12% de las biopsias de riñones propios. La proporción hombres/mujeres fue del 83 y el 17%, respectivamente.

La edad media en el momento de la biopsia fue de 45,29 años, con una desviación típica de 20,8 años.

La cifra media de creatinina fue de 2 mg/dl con un FGe 62,11  $\pm$  43,28 ml/min (tabla 1).

En función del score obtenido con la IgANPC, se clasificó a los pacientes en 3 grupos de riesgo. En el grupo de riesgo bajo estaba el 25%, en el grupo de riesgo intermedio estaba el 27,1% y el 47,9%, en el grupo de riesgo alto.

El 100% de los pacientes clasificados en el grupo de riesgo bajo (grupo 1) de IgANPC mantienen un FGe > 30 ml/min a los 10 años, mientras que solo el 68,6% tiene FGe > 30 ml/min a los 10 años en el grupo de riesgo medio (grupo 2) y ninguno de los del grupo de riesgo alto (grupo 3) presenta un FGe > 30 ml/min a los 10 años (p = 0.001) (fig. 1).

Tras reclasificar las biopsias mediante el MEST-C se aprecia una frecuencia de M1 del 83%, siendo E1 del 35%, S1 del 39,6% y T0 del 47,9%, T1 del 39,6% y T2 del 12,5%.

Se analizó la relación entre el valor de cada variable del MEST-C y la probabilidad de progresión calculada mediante la IgANPC, observando una concordancia entre pacientes con

Tabla 1 – Descripción de las características de la muestra

	Media	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Edad (años)	45,29	44,50	20,375	18	80	28,25	44,5	65,75
N.º glom.	15,36	15,00	8,719	2	38	8,00	15,00	20,00
Glom. esclerosados	2,26	1,00	2,641	0	12	0,00	1,00	3,00
% semilunas	11,45	0,00	20,487	0	78	0,00	0,00	14,00
Creatinina Bx. (mg/dl)	2,06	1,54	0,5291	0,50	7,80	0,90	1,54	2,90
Albúmina sérica (g/dl)	3,69	3,65	0,875	1,6	7,50	3,22	3,650	4,175
FGe Bx. (ml/min)	62,11	51,00	43,287	2,00	165	22	51,00	100,00
PAS (mmHg)	141	139	21,315	100	200	128	139	150
PAD (mmHg)	79,5	80	14,927	50	120	70	80	90

Influencia del score en alcanzar filtrado glomerular estimado menor de 30 ml/min

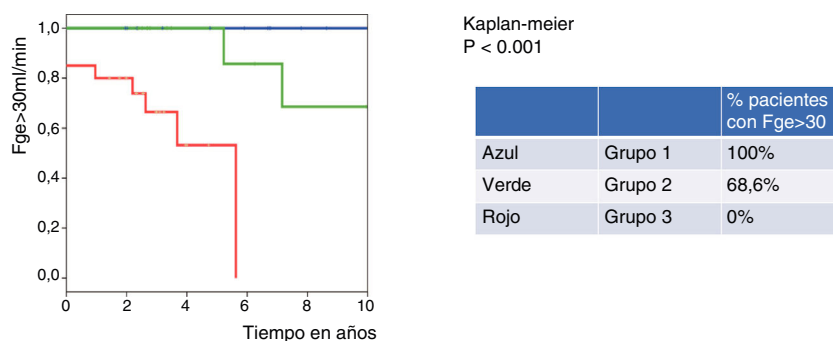


Figura 1 – El grupo 3, con un score más alto, tiene un 100% de probabilidades de alcanzar FGe &lt; 30 ml/min. A mayor grupo de score, mayor probabilidad de ERCA.

Asociación de Hipercelularidad endocapilar (E-Oxford) con IgANPC

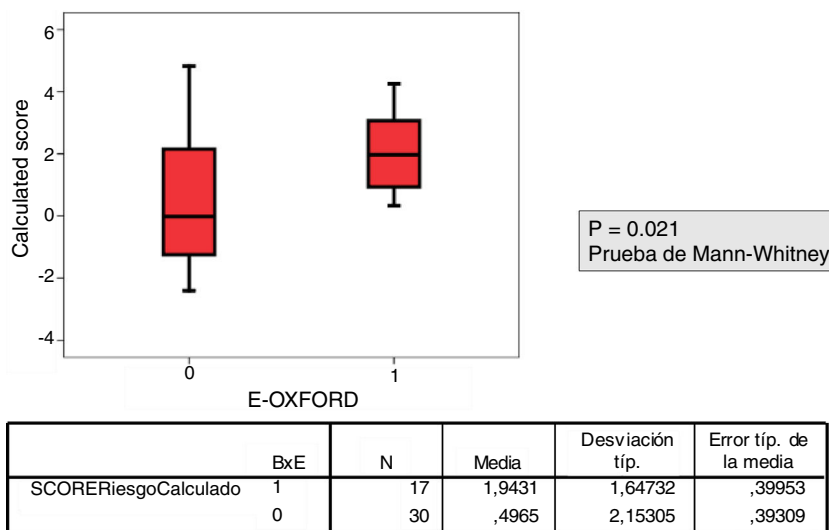


Figura 2 – La variable E1 de la clasificación de Oxford/MEST se relaciona con un valor más alto del score obtenido con la calculadora IgANPC, siendo la asociación estadísticamente significativa.

un score IgANPC alto y E1 estadísticamente significativa ( $p = 0,021$ ). Así mismo encontramos relación entre el score y T ( $p = 0,026$ ), a mayor score, mayor atrofia túbulo-intersticial (figs. 2 y 3).

El resto de las variables del MEST-C no se relacionaron de manera estadística con el score IgANPC.

Cuando analizamos la relación entre el porcentaje de semilunas y el score IgANPC mediante el estudio estadístico de correlación de Pearson, apreciamos un resultado estadísticamente significativo ( $p = 0,014$ ) con  $r: 0,375$ . No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre otras variables (fig. 4).

Asociación de atrofia y fibrosis túbulo-intersticial (T-Oxford) con IgANPC

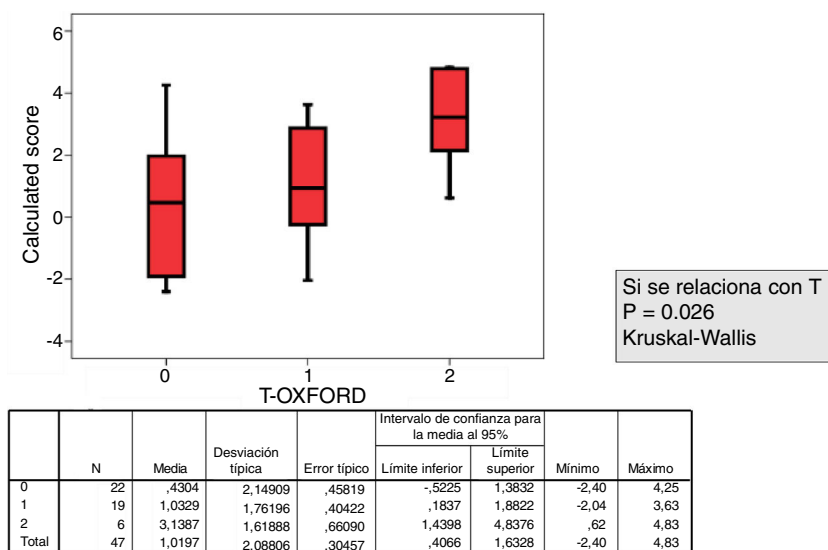


Figura 3 – Respecto a la variable T de la clasificación de Oxford/MEST, con sus 3 posibles valores, T1, T2 y T3, a mayor T (atrofia túbulo-intersticial), mayor score, siendo el resultado estadísticamente significativo.

		SCORERiesgoCalculado	N°GlomSCL	BxSemil
SCORERiesgoCalculado	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	1	,371*	,357*
	N	48	47	47
N°GlomSCL	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,371*	1	,074
	N	47	47	46
BxSemil	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,357*	,074	1
	N	47	46	47

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

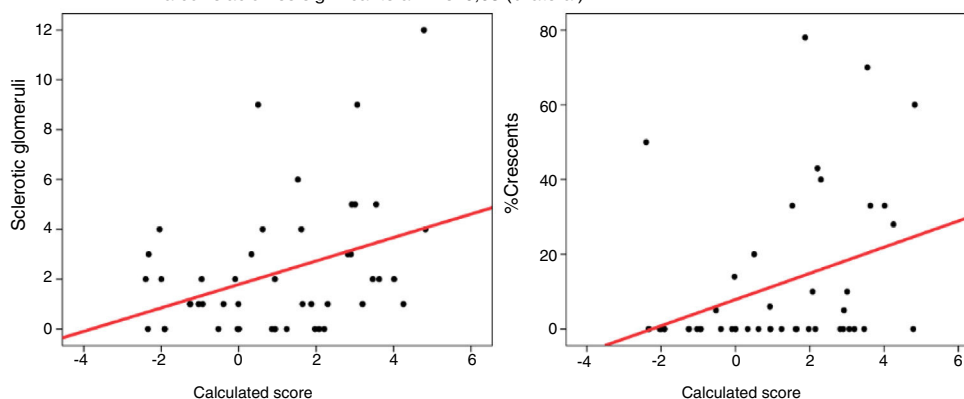


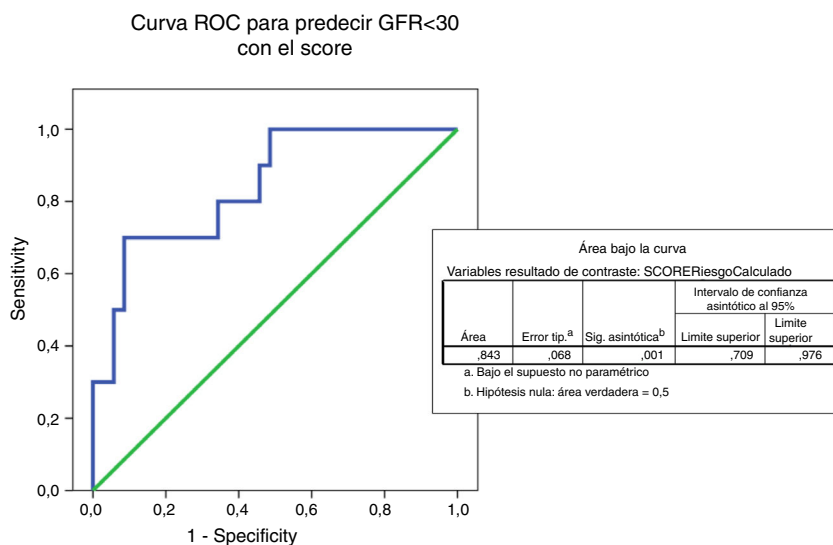
Figura 4 – Correlación de Pearson para esclerosis glomerular y porcentaje de semilunas con IgANPC (calculated score).

Cuando aplicamos la comparación de log rank para variables del MEST-C score, vemos resultados estadísticamente significativos entre E (0,036) y S (0,022), y el tiempo a ESRD.

El análisis estadístico con la regresión de Cox para ESRD es significativo (p = 0,028) entre IgANPC y ESRD, con una HR = 1,864 (IC del 95%, 1,127-3,083). También se observa una relación estadísticamente significativa entre T1 y ESRD (HR = 4,465; IC del 95%, 1,179-16,905).

El análisis multivariante con la regresión de Cox para IgANPC y FGe < 30 ml/min muestra una fuerte correlación (p = 0,016) entre el grupo de riesgo y FGe < 30 ml/min (HR = 13,701; IC del 95%, 1,644-114,209).

Los pacientes con las variables histológicas de E y T más altas (los grupos del MEST de E1 y T2 y T3) mostraron un riesgo más elevado de alcanzar un FGe < 30 ml/min (p = 0,016 y p = 0,001, respectivamente).



**Figura 5** – Curva ROC para analizar la capacidad de la prueba en predecir un FGe menor de 30 ml/min en función del score, con un AUC de 0,843.

El análisis multivariante de la regresión de Cox demostró que el score IgANPC se relaciona de forma independiente con un riesgo más alto de desarrollar un FGe < 30 ml/min (HR = 13,701; IC del 95%, 644-114,209;  $p=0,016$ ).

Mediante la curva ROC se determina la capacidad del IgANPC score para predecir la progresión a FGe < 30, obteniendo un área bajo la curva de 0,843, lo que nos indica que el test es un buen predictor (entre 0,75-0,90) de evolución hacia ERCA (fig. 5)

## Discusión y conclusiones

La glomerulonefritis por IgA es una entidad infradiagnosticada, y muy heterogénea en su evolución. Los factores que más intensamente se han relacionado con la progresión hacia la ERCT son la aparición de proteinuria mayor de 1.000 mg/24 h de forma persistente, la presencia de hipertensión (PA >140/90 mmHg) y la elevación de la creatinina plasmática<sup>11-14</sup>, siendo los pacientes que combinan la elevación de creatinina y la proteinuria los que más riesgo tienen de progresión, presentando ERCT aproximadamente el 15-25% de los pacientes tras 10 años, y el 20-30% de los pacientes tras 20 años de seguimiento<sup>15-18</sup>. También se ha relacionado la persistencia de hematuria con peor pronóstico en diferentes trabajos<sup>19-23</sup>.

Existen evidencias en la actualidad de que muchos pacientes con glomerulonefritis por IgA presentan una glucosilación deficitaria en la molécula de IgA1 y parece que esta alteración puede ser un actor importante en la génesis de esta entidad<sup>24-31</sup>.

Yanagawa et al. demostraron que la determinación de IgG anti-IgA galactosil-deficiente tenía un área bajo la curva ROC de 0,813 para discriminar la nefropatía IgA de otras enfermedades renales crónicas de causa autoinmune<sup>32</sup>. Recientemente, también se ha relacionado la IgA galactosil-deficiente con el pronóstico renal en pacientes con NigA<sup>33-35</sup>.

Distintos grupos han utilizado estos marcadores serológicos para valorar la actividad de la enfermedad y su respuesta a distintos tratamientos. Berthelot et al. demostraron que medir IgA1 galactosil-deficiente, IgG anti-IgA galactosil-deficiente y el complejo CD89-IgA soluble predice la recurrencia tras el trasplante renal<sup>36</sup>. Otros grupos han observado que el tratamiento con esteroides reduce los niveles de IgA1 galactosil-deficiente, mientras que el uso de rituximab no disminuye los niveles de IgA1 galactosil-deficiente e IgG anti-IgA galactosil-deficiente, lo que podría explicar su falta de eficacia para tratar la nefropatía IgA<sup>37,38</sup>. La posibilidad de disponer de un futuro tratamiento de la nefropatía IgA que se vislumbra en algunos modelos animales mediante la proteasa recombinante de IgA1 hace que disponer de estos marcadores serológicos mínimamente invasivos para monitorizar esta nefropatía sea del máximo interés<sup>39</sup>.

Dada la gran frecuencia de diagnóstico de nefropatía IgA es necesario disponer de herramientas que permitan conocer de la forma más acertada posible, y menos invasiva, la probabilidad de progresión de esta enfermedad hacia la ERCT para facilitar la labor del médico a la hora de seleccionar a aquellos pacientes susceptibles de tratar y también para dar una información lo más exacta posible al paciente respecto a su pronóstico en el momento del diagnóstico.

En este sentido, las herramientas pronósticas disponibles en la actualidad son claramente insuficientes y toda aportación es bienvenida.

En nuestro trabajo, no hemos analizado directamente los valores clásicos que se han relacionado con progresión, aunque la creatinina y la hipertensión están incluidos en la IgANPC, ya que el cálculo lo realiza en función del FGe, PAS, albúmina y hemoglobina sérica.

Respecto a la proteinuria, hematuria persistente y otros marcadores que clásicamente se han asociado al pronóstico y al MEST<sup>40-42</sup>, no ha sido materia de análisis en este trabajo.

En el 2014 se publica un trabajo realizado por el grupo VALIGA de la ERA-EDTA firmado por Coppo et al. en *Kidney*

International, donde entre otras cosas se relacionan las diferentes variables del MEST con el pronóstico.

En dicho trabajo se relaciona un mayor valor de las variables M, S y T con un peor pronóstico, y esta asociación es independiente de otras variables. Cuando relacionan los cambios histológicos del MEST con variables clínicas como la proteinuria, la capacidad pronóstica del test aumenta significativamente en el grupo de pacientes no tratados<sup>41</sup>.

Nosotros hemos demostrado en nuestra población que la IgANPC es una herramienta adecuada para predecir el tiempo hasta FGe <30 ml/min, y añade información pronóstica independiente del MEST-C. Además, es una herramienta no invasiva que, a diferencia del MEST-C, no precisa de una biopsia renal para su cálculo. También nos permite dar cifras pronósticas concretas respecto al riesgo de desarrollar ERCT o la necesidad de tratamiento sustitutivo renal, al expresar su resultado en un porcentaje. Esto último permite al clínico informar al paciente de una forma más clara y entendible sobre el pronóstico de su enfermedad, avalándolo una herramienta estandarizada y no únicamente su experiencia profesional.

En los últimos años, se ha optimizado la clasificación de MEST añadiendo el porcentaje de semilunas a este score<sup>9</sup>. En nuestro estudio se confirma lo acertado de esta decisión, ya que relacionamos el grupo de alto riesgo de progresión con un mayor porcentaje de lesiones con proliferación extracapilar en la biopsia.

Podemos concluir que la clasificación de MEST-C score y el IgANPC score son herramientas útiles e independientes para la predicción pronóstica, queda validar su uso en la población general y relacionarlas con los marcadores serológicos disponibles.

### Limitaciones del estudio

Primera, este estudio es un análisis retrospectivo, con los sesgos inherentes a ellos. Sin embargo, es el primer estudio en evaluar y relacionar IgANPC y MEST-C score en nuestra población. Segunda, el número de pacientes analizados es bajo, por lo que los resultados estadísticos obtenidos están limitados a esto. Tercera, nuestros datos se refieren a la población de Cantabria y Palencia, por lo tanto, no pueden ser completamente extrapolables a otras áreas geográficas. Cuarta, el seguimiento clínico de los pacientes fue muy dispar en el tiempo (con una dispersión de 2 años el que menos seguimiento tenía, y 22 años el que más), lo que puede estar relacionado con la ausencia de diferencias en las variables de valoración clínica entre los grupos de estudio.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA








- Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol*. 1968;74:694-5.
- Bodian M, Black JA, Kobayashi N, Lake BD, Schuler SE. Recurrent haematuria in childhood. *Quart J Med*. 1965;34:359-82.
- D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, Fellin G, Ragni A, Egidi F, et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: Clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol*. 1987;7:355-8.
- Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:199-207.
- Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literatura. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73:79-102.
- Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, et al. The incidence of biopsyproven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1364-7.
- Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, Argyle JC, Savino DA. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy —report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:15-20.
- Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*. 2009;76:546-56, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.168>.
- Markowitz G. Glomerular disease: Updated Oxford Classification of IgA nephropathy: A new MEST-C score. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:385-6, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.67>.
- Xie J, Kiryluk K, Wang W, Wang Z, Guo S, Shen P, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: New clinical progression risk score. *PLOS ONE*. 2012;7:e38904.
- Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med*. 2001;110:434.
- Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by 51Cr-EDTA clearance. *Kidney Int*. 1991;40:1050.
- Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, Isono M, Kawasaki Y, Suzuki S, et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol*. 2005;64:171.
- Izzi C, Ravani P, Torres D, Prati E, Viola BF, Guerini S, et al. IgA nephropathy: The presence of familial disease does not confer an increased risk for progression. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:761.
- D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis*. 1992;20:315.
- Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis*. 1991;18:12.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: From a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2800.
- Chacko B, John GT, Neelakantan N, Korula A, Balakrishnan N, Kirubakaran MG, et al. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10:496.
- Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete



- recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:51-7.
20. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:523-33.
  21. Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, Sevillano A, Yuste C, Goicoechea M, et al. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: Data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:472-7.
  22. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Cavero T, Mérida E, Rodríguez P, et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3089-99.
  23. Coppo R, Fervenza FC. Persistent microscopic hematuria as a risk factor for progression of IgA nephropathy: New floodlight on a nearly forgotten biomarker. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2831-4.
  24. Hiki Y, Tanaka A, Kokubo T, Iwase H, Nishikido J, Hotta K, et al. Analyses of IgA1 hinge glycopeptides in IgA nephropathy by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:577-82.
  25. Coppo R, Amore A. Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int.* 2004;65:1544-7.
  26. Giannakakis K, Feriozzi S, Perez M, Faraggiana T, Muda AO. Aberrantly glycosylated IgA1 in glomerular immune deposits of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3139-46.
  27. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007;71:1148.
  28. Monteiro RC, van de Winkel JG. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:177-204.
  29. Berger J, Hinglais NL. Les depots intercapillaires d'IgA IgG. *J Urol Nephrol.* 1968;74:694-5.
  30. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004;24:179-96.
  31. Monteiro RC. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nefrologia.* 2005;25 Suppl 2:82.
  32. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLOS ONE.* 2014;9, e98081.
  33. Zhao N, Hou P, Lv J, Moldoveanu Z, Li Y, Kiryluk K, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int.* 2012;82:790-6.
  34. Coppo R, Fonsato V, Balegno S, Ricotti E, Loiacono E, Camilla R, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 induces mesangial cells to produce platelet-activating factor that mediates nephrin loss in cultured podocytes. *Kidney Int.* 2010;77:417-27.
  35. Nguyen C, König K, Tam FWK, Hopfer H, Molyneux K, Binet FI, et al. Higher serum galactose-deficient immunoglobulin A1 concentration is associated with stronger mesangial cellular inflammatory response and more severe histologic findings in immunoglobulin A nephropathy. *Clin Kidney J.* 2018, 1-7. [sfy068](https://doi.org/10.1093/ckj/sfy068), <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy068>.
  36. Berthelot L, Robert T, Vuiblet V, Tabary T, Braconnier A, Dramé M, et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int.* 2015;88:815-22.
  37. Kim MJ, Schaub S, Molyneux K, Koller MT, Stampf S, Barratt J. Effect of immunosuppressive drugs on the changes of serum galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. *PLOS ONE.* 2016;11, e0166830.
  38. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1306-10.
  39. Lechner SM, Abbad L, Boedec E, Papista C, Le Stang MB, Moal C, et al. IgA1 protease treatment reverses mesangial deposits and hematuria in a model of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2622-9.
  40. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J, et al., Oxford Derivation North American Validation and VALIGA Consortia; Oxford derivation North American Validation and VALIGA Consortia. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89:167-75.
  41. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al., on behalf of the VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86:828-36.
  42. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al., Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: An update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91:1014-21.

## ORIGINAL ARTICLE

# A proliferation-inducing ligand increase precedes IgA nephropathy recurrence in kidney transplant recipients

Luis Martín-Penagos<sup>1</sup> | Adalberto Benito-Hernández<sup>1</sup>  | David San Segundo<sup>2</sup>  |  
Cristina Sango<sup>1</sup> | Ainara Azueta<sup>3</sup>  | Javier Gómez-Román<sup>3</sup>  |  
Gema Fernández-Fresnedo<sup>1</sup> | Marcos López-Hoyos<sup>2</sup>  | Juan C. Ruiz<sup>1</sup>  | Emilio Rodrigo<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Nephrology Service, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Spain

<sup>2</sup>Immunology Service, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Spain

<sup>3</sup>Pathology Service, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Spain

**Correspondence**

Emilio Rodrigo, Nephrology Service, University Hospital "Marqués de Valdecilla", University of Cantabria, Santander, Spain.  
Email: nefrce@humv.es

**Funding information**

Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI14/00378; RedinRen, Grant/Award Number: RD16/0009/0027; IDIVAL

**Abstract**

**Background:** IgA nephropathy (IgAN) may recur in kidney transplant recipients. B-cell-activating factor (BAFF), a proliferation-inducing ligand (APRIL), and  $\alpha$ -defensins are involved in the pathogenesis of native IgAN; however, their role on IgAN recurrence has not been previously analyzed.

**Methods:** Thirty-five patients with IgAN who received a kidney transplant in our center between January 1, 1993, and December 31, 2015, were included. Recurrence was diagnosed and ruled out in 14 and 11 patients, respectively, by indication biopsies. Pre-transplant, 6-month, 1-, 3-, and 5-year sera selected to measure BAFF, APRIL, and defensin by ELISA.

**Results:** Six months post-transplantation, APRIL levels (300.1 vs 1203.8 pg/mL,  $P = 0.033$ ) and the mean APRIL values from 6 months to 3 years (409.8 vs 1258.0 pg/mL,  $P = 0.003$ ) were higher in recurrent patients. Both 6-month APRIL levels (AUC-ROC 0.753,  $P = 0.033$ ) and mean APRIL values (AUC-ROC 0.844,  $P = 0.004$ ) discriminated patients with recurrence risk. By logistic regression, APRIL at 6 months ( $P = 0.044$ ) and mean APRIL ( $P = 0.021$ ) related to the risk of IgAN recurrence independently. Neither BAFF nor defensin related to recurrence.

**Conclusions:** Serum APRIL increased at 6 months and mean APRIL remained higher the first 3 years in patients in whom IgAN was going to recur.

**KEYWORDS**

a proliferation-inducing ligand, B-cell-activating factor, graft loss, IgA nephropathy, kidney transplantation, recurrence

## 1 | INTRODUCTION

After antibody-mediated allograft rejection, glomerular disease recurrence is the second cause of death-censored graft loss in kidney transplant recipients.<sup>1</sup> IgA nephropathy (IgAN) is the most frequent glomerular disease leading to ESRD and may recur in up to 60% of kidney transplant recipients.<sup>2,3</sup> Although, whether IgAN recurrence influenced or not the graft loss was a matter of debate in the past,

later studies have demonstrated that recurrence shortened long-term graft survival.<sup>4</sup> Hence, analyzing risk factors and causes of recurrence is interesting in improving transplant outcome. Among other risk factors such as recipient age and the speed of progression of the native disease, it has been speculated that immunosuppressive therapy can contribute to protecting the allograft of IgAN recurrence.<sup>3,5</sup> Both, steroid maintenance and thymoglobulin induction have been found associated with a lower risk of recurrence.<sup>6-8</sup>

A deeper knowledge on the pathogenesis of native IgAN and some technical advances has allowed to identify some patients with a higher recurrence risk by measuring different molecules, such as galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1).<sup>9,10</sup> Although Gd-IgA1 is a well-known mediator in the first hit that drives to IgAN development, its role on IgAN recurrence after kidney transplantation is controversial.<sup>11,12</sup> Moreover, it is not known why Gd-IgA1 remains elevated only in some transplant recipients and how it is affected by immunosuppressive drugs.

B-cell-activating factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) are proteins of the TNF superfamily that interact through 3 receptors (BAFF-R, TACI, and BCMA) of B cells contributing to their differentiation to memory B cells and plasma cells.<sup>13,14</sup> High expression of both proteins has been reported in autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and appears to be involved in the pathogenesis of IgAN as a stimulus for Gd-IgA1 production.<sup>15-19</sup> On the other hand,  $\alpha$ -defensins are peptides that act as effectors of innate immunity against microorganisms and also have a role on adaptive immunity. The  $\alpha$ -defensins have been found clearly associated with IgAN risk in genetic studies, and elevated plasma  $\alpha$ -defensin levels relate to IgA1 glycosylation and susceptibility to IgAN.<sup>20,21</sup> B-cell-activating factor, APRIL, and/or  $\alpha$ -defensin increase could be the first step to IgA switching and Gd-IgA1 overproduction at mucosal sites. However, the potential role of BAFF, APRIL, and  $\alpha$ -defensins on IgAN recurrence has not been previously analyzed. Our hypothesis is that the serum levels of these proteins could be elevated in those patients who will develop IgAN recurrence. A secondary aim of our study was to analyze whether immunosuppressive drugs affect BAFF or APRIL serum levels.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

From January 1, 1993, to December 31, 2015, 37 patients with ESRD, due to biopsy-proven IgAN, received kidney transplant from a deceased donor at the University Hospital Marqués de Valdecilla in Santander, Spain. One patient who received a multi-organ, kidney, and liver transplant and one patient who suffered early graft loss due to vascular thrombosis were excluded. Initial immunosuppression was mainly based on a calcineurin inhibitor (25 tacrolimus or 9 cyclosporine) plus steroids and an antiproliferative drug (27 mycophenolate mofetil or 5 azathioprine) or an mTOR inhibitor (2 patients). Only one patient received immunosuppression based on an mTOR inhibitor, mofetil mycophenolate, and steroids. Induction therapy was used in nine patients (5 thymoglobulin and 4 basiliximab). Steroid therapy was withdrawn in four patients at 6 months. All patients were followed until death, return to dialysis therapy or re-transplantation. Relevant information about recipient, donor, and transplant characteristics was retrospectively extracted from the prospectively maintained database of renal transplant patients at our center. The diagnosis of acute rejection was biopsy-proven. Death-censored graft loss was defined as return to dialysis therapy or re-transplantation. Recurrence was defined in 14 patients by mesangial IgA deposition on immunofluorescence study of an indication allograft biopsy performed due to worsening renal function and/or microscopic hematuria with or without proteinuria.

Non-recurrence was defined according to clinical (10 patients) and histological (11) criteria by the attendant physician. Median time to IgAN recurrence was 4.3 (1.6, 10.8) years, whereas time to biopsy discarding IgAN recurrence was 5.2 (1.6, 7.2) years. In patients with several biopsies, the last one was chosen to discard recurrence. The study was conducted according to the guidelines as dictated by the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of our hospital.

Serum samples were collected and stored at each outpatient visit as a routine clinical practice in our center. Pre-transplant, 6-month, 1-, 3-, and 5-year sera were selected to measure BAFF, APRIL, and defensin levels by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Soluble BAFF in serum was quantified using RYD-SBLYSOB, Human BAFF/BLyS/TNFSF13B Quantikine (R&D Systems, Inc, Minneapolis, Minn, United States) according to the manufacturer's recommended procedures. Similarly, APRIL was determined by RYD-DY884B Human APRIL/TNFSF13 DuoSet (R&D Systems, Inc, Minneapolis, Minn, United States) and  $\alpha$ -defensin by HNP1-3, Human, ELISA kit Cat. No. HK317-02 (Hycult Biotech, Uden, Netherland). All measurements were performed twice, and mean values were used. Mean APRIL, BAFF, and defensin values were calculated as the arithmetic mean of 6-month, 1-year, and 3-year values. Galactose-deficient IgA (Gd-IgA1) was measured only in pre-transplant sera by a lectin-independent ELISA kit using the novel monoclonal antibody KM55 (IgA1 kit Cat. No 30111694. IBL Int., Hamburg, Germany).

Further, we performed a longitudinal prospective study including 31 kidney transplants, performed in our center between February 21, 2015, and May 10, 2016. Initial immunosuppression was based on tacrolimus and steroids in all patients associated with mycophenolate mofetil (28 patients) or everolimus (one patient). Thymoglobulin was used as induction therapy due to simultaneous pancreas-kidney transplantation (four patients), donation after cardiac death (12), high delayed graft function risk (1), or hypersensitization (3). The aim was to assess the influence of immunosuppressive drugs in BAFF and APRIL levels in serum samples obtained before transplant and at 6 months. Relevant information about recipient, donor, and transplant characteristics was prospectively collected.

We performed the first analysis comparing clinical (10 patients) and histological (11 patients) non-recurrence ("Non-recurrent" group) versus 14 biopsy-proven IgAN recurrent patients ("Recurrent" group). After that, we compared 11 patients with biopsy-proven non-recurrence ("Biopsy-proven non-recurrent" group) versus 14 biopsy-proven IgAN recurrent patients ("Recurrent" group). Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR). Categorical variables were described as relative frequencies. Statistical differences between groups were analyzed by chi-square test for categorical variables and Mann-Whitney *U* test for continuous variables. The ability of APRIL for discriminating IgAN recurrence was analyzed by constructing receiver operating characteristic curves using time-independent C statistics. Youden index was estimated from the ROC curve in order to calculate the optimal threshold value of 6-month APRIL and mean APRIL. These cut-off values were used to transform continuous into dichotomous variables. Univariate analysis and multivariate analysis were carried out by logistic regression



and Cox's regression analysis to assess the association between APRIL, BAFF, and defensin and IgAN recurrence. A *P* value of <5% was reported as statistically significant. Statistical analyses were performed with SPSS, version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Changes in APRIL and BAFF levels in patients with and without recurrent IgAN after kidney transplantation

Among 35 kidney transplant recipients with a previous diagnosis of IgAN, 14 patients suffered recurrence of this disease. Median post-transplant follow-up was 7.3 years, without significant differences

between recurrent and non-recurrent patients. Main patient characteristics of the patients are shown in Table 1. Recurrent patients were more frequently re-transplants (*P* = 0.001).

A proliferation-inducing ligand, BAFF, and defensin values are shown in Table 2. There were no significant differences in pre-transplant Gd-IgA1 between recurrent and non-recurrent patients. Similarly, there were no differences in pre-transplant or post-transplant BAFF and defensin values. By contrast, APRIL values at 6 months were significantly higher in recurrent patients (Figure 1). Of interest, mean post-transplant APRIL values from 6 months to 3 years was also related to a higher recurrence risk (Table 2). Moreover, the increment of APRIL from pre-transplant to 6 months was also significantly higher in recurrent patients. AUC-ROC analysis showed that both 6 months APRIL

**TABLE 1** Patient characteristics of kidney transplant recipients with and without IgA nephropathy recurrence

	All patients (n = 35)	Non-recurrent (n = 21)	Recurrent (n = 14)	<i>P</i>
Recipient age (y)	41 (32, 53)	43 (29, 54)	39 (31, 49)	0.606
Recipient gender (male)	80.0%	81.0%	78.6%	0.863
Donor age (y)	45 (28, 56)	52 (32, 58)	41 (28, 51)	0.342
Mismatches	4 (4, 5)	4 (4, 5)	4 (4, 5)	0.561
CIT (h)	20 (17, 23)	19 (12, 22)	22 (20, 25)	0.056
Peak PRA	0 (0, 7)	0 (0, 2)	0 (0, 47)	0.210
Retransplant	17.1%	0.0%	42.9%	0.001
DGF	20.0%	14.3%	28.6%	0.301
Tacrolimus	71.4%	61.9%	85.7%	0.127
Cyclosporine	25.7%	33.3%	14.3%	0.207
Mycophenolate	77.1%	71.4%	85.7%	0.324
Azathioprine	14.3%	14.3%	14.3%	1.000
mTOR inhibitor	8.6%	14.3%	0.0%	0.139
Thymoglobulin	14.3%	9.5%	21.4%	0.324
Basiliximab	11.4%	14.3%	7.1%	0.515
1-y acute rejection	25.7%	19.0%	35.7%	0.269
1-y creatinine (mg/dl)	1.5 (1.3, 1.9)	1.5 (1.3, 2.1)	1.5 (1.3, 1.8)	0.606
1-y eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	53 (39, 59)	50 (36, 59)	55 (44, 62)	0.454
1-y proteinuria (mg/day)	329 (197, 622)	298 (147, 715)	405 (238, 517)	0.552
1-y hemoglobinuria (+)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0.675
1-y hematuria (RBC/HPF)	0 (0, 6)	0 (0, 8)	0 (0, 1)	0.435
1-y steroid withdrawal	34.3%	38.1%	28.6%	0.561
3-y hemoglobinuria (+)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	1 (0, 2)	0.306
3-y hematuria (RBC/HPF)	4 (0, 9.5)	3 (0, 8)	5 (0, 13)	0.545
3-y steroid withdrawal	51.4%	61.9%	35.7%	0.129
5-y hemoglobinuria (+)	1 (0, 3)	0.5 (0, 2)	3 (1, 4)	0.031
5-y hematuria (RBC/HPF)	5 (0, 12)	3 (0, 6)	15 (5, 40)	0.021
Follow-up time (y)	7.3 (5.1, 11.8)	8.8 (4.9, 12.1)	6.7 (4.8, 12.1)	0.678
Time to recurrence (y)	—	—	4.3 (1.6, 10.8)	—

CIT, cold ischemia time; DGF, delayed graft function; eGFR, estimated glomerular filtration rate, RBC/HPF, red blood cells per high-power microscopic field. Hemoglobinuria scale was from 0 to 4+; mTOR, mammalian target of rapamycin; PRA, panel reactive antibodies.

Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR).

Categorical variables were described as relative frequencies.

	Non-recurrent (n = 21)	Recurrent (n = 14)	P
Pre-transplant Gd-IgA1 (ng/mL)	14438 (8549, 23012)	14441 (10099, 22431)	1.000
Pre-transplant APRIL (pg/mL)	554.0 (30.0, 1028.1)	265.6 (46.7, 1053.0)	0.987
Pre-transplant BAFF (pg/mL)	315 (255, 458)	408 (258, 570)	0.538
Pre-transplant defensin (pg/mL)	6123 (5728, 6894)	5911 (5649, 7775)	0.606
6-mo APRIL (pg/mL)	440.0 (82.6, 848.7)	1203.8 (216.2, 2423.1)	0.037
6-mo APRIL higher tertile	19.0%	57.1%	0.020
6-mo BAFF (pg/mL)	274 (199, 538)	332 (222, 934)	0.278
6-mo defensin (pg/mL)	5384 (5277, 5741)	5623 (5287, 5869)	0.538
1-y APRIL (pg/mL)	828.4 (277.8, 1222.7)	1455.3 (467.4, 2832.4)	0.135
1-y BAFF (pg/mL)	321 (254, 534)	386 (317, 745)	0.263
1-y defensin (pg/mL)	5696 (5445, 6377)	5564 (5337, 5873)	0.309
3-y APRIL (pg/mL)	266.8 (30.0, 1205.7)	807.4 (430.9, 1648.9)	0.152
3-y BAFF (pg/mL)	405 (318, 520)	349 (204, 626)	0.733
3-y defensin (pg/mL)	5551 (5353, 5760)	5491 (5342, 5658)	0.483
5-y APRIL (pg/mL)	713.8 (157.8, 1203.9)	986.0 (625.5, 1652.6)	0.296
5-y BAFF (pg/mL)	272 (203, 413)	374 (231, 491)	0.412
5-y defensin (pg/mL)	5524 (5317, 5992)	5966 (5312, 6749)	0.363
Mean APRIL (pg/mL)	542.5 (248.7, 956.9)	1258.0 (848.7, 2239.1)	0.008
Mean BAFF (pg/mL)	349.8 (271.6, 466.2)	339.0 (285.6, 785.1)	0.610
Mean defensin (pg/mL)	5729.5 (5384.7, 6029.3)	5623.7 (5380.3, 5825.0)	0.512
APRIL increment to 6 mo (pg/mL)	0.0 (-232.4, 257.1)	523.6 (-91.3, 1592.6)	0.031

**TABLE 2** APRIL, BAFF, and defensin values in recurrent and non-recurrent patients

APRIL, a proliferation-inducing ligand; BAFF, B-cell-activating factor; Gd-IgA1, galactose-deficient IgA1.

APRIL increment was calculated subtracting APRIL value at 6 mo from the pre-transplant value.

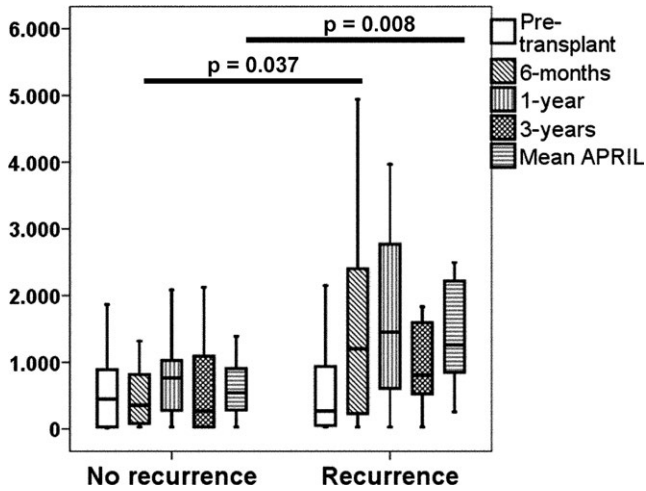
Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR).

Categorical variables were described as relative frequencies.

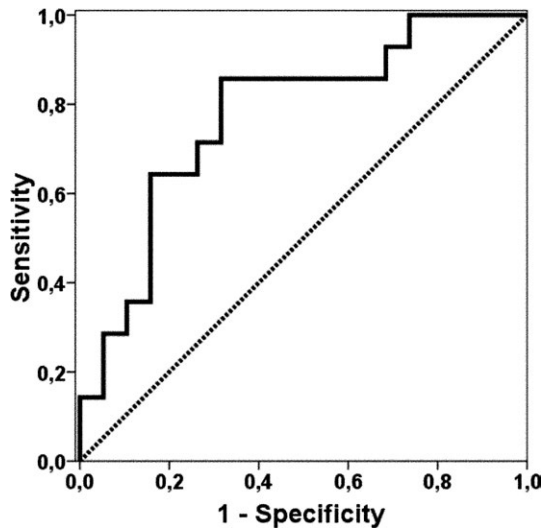
levels (AUC 0.711, 95% CI: 0.518-0.903,  $P = 0.037$ ) and mean APRIL values between 6 months and 3 years (AUC: 0.774, 95% CI: 0.611-0.938,  $P = 0.008$ ) can discriminate those patients with IgAN recurrence after kidney transplantation (Figure 2). Optimal cut-off (870) of 6-month APRIL showed a sensitivity of 64.3% and a specificity of 81.0% for predicting recurrence, whereas the best cut-off of mean APRIL (800) showed a sensitivity of 85.7% and a specificity of 68.4%. Neither APRIL nor BAFF values at 6 months related to GFR, proteinuria, recipient gender and age, and type of immunosuppression (data not shown). Analyzed as continuous variables by logistic regression analysis, both APRIL at 6 months ( $P = 0.042$ ) and mean APRIL value from 6 months to 3 years ( $P = 0.019$ ) related to the risk of IgAN recurrence independently of recipient age, the use of thymoglobulin, and steroid withdrawal at 3 years. Similarly, both variables remained significantly associated to a higher risk of recurrence analyzed as dichotomous variables (APRIL at 6 months OR: 8.99, 95% CI: 1.52-53.28,  $P = 0.015$ ; mean APRIL from 6 months to 3 years OR: 13.63, 95% CI: 2.09-88.55,  $P = 0.006$ ) after adjusting by recipient

age, thymoglobulin use, and steroid withdrawal at 3 years. In univariate Cox regression analysis, 6-month APRIL analyzed as a dichotomous variable (cut-off 870) was significantly associated with a higher risk of recurrence (HR: 5.7, 95% CI: 1.1-28.8,  $P = 0.037$ ) but did not remain significant after adjusting by recipients age, thymoglobulin induction, and steroid withdrawal at 3 years (HR: 3.2, 95% CI: 0.9-11.1,  $P = 0.068$ ). By contrast, dichotomous (cut-off 800) mean APRIL from 6 months to 3 years was significantly associated both in univariate (HR: 8.2, 95% CI: 1.8-37.8,  $P = 0.007$ ) and multivariate analysis (HR: 8.0, 95% CI: 1.6-40.3,  $P = 0.011$ ).

By restricting the analysis only to kidney transplant recipients with (14 patients) and without biopsy-proven recurrence (11 patients), we found similar results. Main patient characteristics of the biopsied patients are shown in Table 3. A proliferation-inducing ligand values at 6 months and the mean APRIL values from 6 months to 3 years were significantly higher in recurrent versus biopsy-proven non-recurrent patients (Table 4). There were no significant differences in BAFF and in defensin throughout the



**FIGURE 1** Evolution of APRIL values (pg/mL) in recurrent and non-recurrent transplant recipients. APRIL at 6 mo ( $P = 0.037$ ) and the mean APRIL values from 6 mo to 3 y ( $P = 0.008$ ) were significantly higher in IgAN recurrent patients



**FIGURE 2** ROC curve of the mean APRIL from 6 mo to 3 y for discriminating IgAN recurrence in the complete cohort (AUC: 0.774, 95% CI: 0.611-0.938,  $P = 0.008$ )

study follow-up (Table 4). AUC-ROC analysis showed that both 6-month APRIL level (AUC: 0.753, 95% CI: 0.557-0.949,  $P = 0.033$ ) and the mean APRIL values between 6 months and 3 years (AUC: 0.844, 95% CI: 0.686-1.000,  $P = 0.004$ ) could discriminate those patients with IgAN recurrence after kidney transplantation (Figure 3). Optimal cut-off (550) of 6-month APRIL showed a sensitivity of 71.4% and a specificity of 72.7% for predicting recurrence, whereas the best cut-off of mean APRIL (700) showed a sensitivity of 85.7% and a specificity of 81.8%. A proliferation-inducing ligand at 6 months ( $P = 0.044$ ) and mean APRIL ( $P = 0.021$ ) were associated to a higher risk of IgAN recurrence after logistic regression analysis, independently of recipient age, thymoglobulin use, and steroid withdrawal at 3 years. Similarly, both variables related to

recurrence risk as dichotomous variables (APRIL at 6 months OR: 9.16, 95% CI: 1.24-67.75,  $P = 0.030$ ; mean APRIL from 6 months to 3 years OR: 40.61, 95% CI: 3.21-513.72,  $P = 0.004$ ). In univariate Cox regression analysis, 6-month APRIL analyzed as a dichotomous variable (cut-off 550) was not significantly associated with a higher risk of recurrence (HR: 2.6, 95% CI: 0.7-8.4,  $P = 0.123$ ). By contrast, dichotomous (cut-off 700) mean APRIL from 6 months to 3 years was significantly associated, both in univariate (HR: 7.8, 95% CI: 1.7-35.8,  $P = 0.008$ ) and multivariate analysis (HR: 8.2, 95% CI: 1.7-39.6,  $P = 0.009$ ).

### 3.2 | Changes in APRIL and BAFF values after kidney transplantation

We prospectively measured serum APRIL and BAFF levels before transplant and at 6 months after kidney transplantation in 33 patients. Two patients were excluded due to the use of thymoglobulin to treat an acute rejection episode after transplantation. Main patient characteristics are shown in Table 5. There were no significant differences between pre-transplant median APRIL values and at 6 months (790.6 (468.1, 1342.1) pg/mL vs 864.4 (448.1, 1413.8) pg/mL,  $P = 0.530$ ). B-cell-activating factor levels at 6 months were significantly lower than pre-transplant (470 (IQR 324, 599) pg/mL at 6 months vs 572 (IQR 449, 720) pg/mL pre-transplant,  $P = 0.034$ ). The 6-month BAFF value related to Prednisone dose at 6 months ( $r = -0.466$ ,  $P = 0.008$ ), but neither to tacrolimus blood levels nor to renal function. Kidney transplant recipients who received thymoglobulin induction showed a higher decrease of APRIL at 6 months ( $P = 0.044$ ), but neither prednisone dose nor tacrolimus blood level related to APRIL values at 6 months.

Patients who did not receive induction with thymoglobulin showed an increase in APRIL levels at 6 months (720.3 (339.3, 960.6) pg/mL vs 955.3 (447.5, 1413.8) pg/mL,  $P = 0.047$ ). By contrast, APRIL levels remained stable in patients who received induction with thymoglobulin (pre-transplant 829.4 (494.3, 1613.5) pg/mL vs 6 months 811.1 (477.4, 1381.5) pg/mL,  $P = 0.575$ ) (Figure 4). Moreover, increment from pre-transplant to 6 months APRIL value was significantly higher in patients not treated with thymoglobulin (Table 5).

Thymoglobulin induction did not modify BAFF levels from pre-transplant to 6 months post-transplantation. The 6-month BAFF levels were not significantly lower in patients who did not receive thymoglobulin (pre-transplant 588 (IQR 490, 630) pg/mL vs 6 months 436 (IQR 333, 542) pg/mL,  $P = 0.05$ ) and, in those who were induced with thymoglobulin, there were noticeably no differences (pre-transplant 543 (IQR 424, 882) pg/mL vs 6 months 539 (IQR 313, 692) pg/mL,  $P = 0.204$ ).

Relevant, the only patient who was treated with rituximab at 2 months after transplantation, due to an antibody-mediated rejection episode, showed an elevation of BAFF levels at 6 months (608 pg/mL) from pre-transplant value (462 pg/mL) and a milder reduction in APRIL levels (pre-transplant 3171.4 pg/mL, 6 months 1670.0 pg/mL).

	Biopsy-proven non-recurrent (n = 11)	Biopsy-proven recurrent (n = 14)	P
Recipient age (y)	34 (25, 53)	39 (31, 49)	0.572
Recipient gender (male)	72.7%	78.6%	0.734
Donor age (y)	50 (27, 53)	41 (28, 51)	0.609
Mismatches	4 (3, 5)	4 (4, 5)	0.687
CIT (h)	18 (3, 19)	22 (20, 25)	0.006
Peak PRA	0 (0, 8)	0 (0, 47)	0.536
Retransplant	0%	43%	0.013
DGF	18.2%	28.6%	0.546
Thymoglobulin	18.2%	21.4%	0.840
Basiliximab	9.1%	7.1%	0.859
1-y acute rejection	18.2%	35.7%	0.332
1-y creatinine (mg/dL)	1.4 (1.3, 2.2)	1.5 (1.3, 1.8)	0.609
1-y eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	52.5 (33.0, 59.5)	55.1 (44.3, 62.0)	0.572
1-y proteinuria (mg/d)	297 (80, 690)	405 (238, 517)	0.494
1-y hemoglobinuria (+)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0.771
1-y steroid withdrawal	36.4%	28.6%	0.678
3-y hemoglobinuria (+)	1 (0, 1)	1 (0, 2)	0.566
3-y steroid withdrawal	45.5%	35.7%	0.622
Follow-up time (y)	9.94 (6.36, 11.8)	6.66 (4.81, 12.09)	0.373
Time to recurrence (y)	-	4.3 (1.6, 10.8)	0.107

CIT, cold ischemia time; DGF, delayed graft function; eGFR, estimated glomerular filtration rate. Hemoglobinuria scale was from 0 to 4+; mTOR, mammalian target of rapamycin; PRA, panel reactive antibodies.

Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR).

Categorical variables were described as relative frequencies.

## 4 | DISCUSSION

The main finding of our study was that serum APRIL levels increase from pre-transplant values as early as at 6 months, and mean APRIL values also remained higher from 6 months to 3 years in patients who will suffer a recurrence of IgAN after kidney transplantation. This increment did not relate to a worse renal function because serum APRIL levels were not associated with GFR. Moreover, patients with a later recurrence did not show any sign of recurrence of a glomerular renal disease at 6 months and 1 year, neither proteinuria nor renal dysfunction at this early stage (Table 1 and Table 3). This finding provides interesting information from two perspectives. On the one hand, a high serum APRIL value detected in patients with previous IgAN, of their native kidneys during the first months after kidney transplantation, may be a potential early marker for a later recurrence of this disease. In this sense, knowing a higher risk of recurrence in a specific patient can help, in the future, to optimize immunosuppressive therapy (eg, by avoiding steroid withdrawal) or favor the use of promising drugs that specifically target APRIL pathway such as atacicept (NCT02808429, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) accessed on September 3, 2018). On the other hand, this early and sustained elevation of APRIL, after kidney transplantation, provides us with more information about the underlying mechanisms that led

to IgAN recurrence and, possibly, the development of IgAN as native disease. While neither BAFF nor  $\alpha$ -defensin seem to have an important role on IgAN recurrence, according to our data, APRIL seems a key molecule promoting IgAN recurrence.

Although statistically significant, ROC curve and sensitivity and specificity analysis suggested that there were patients who had low APRIL levels and still had recurrent IgAN, and patients with high APRIL levels who did not have recurrent IgAN. A possible explanation is that IgAN is a heterogeneous disease and other non-APRIL-dependent pathways can be involved in its pathogenesis and recurrence. Conversely, the fact that the area under the ROC curve was higher for the mean APRIL value from 6 months to 3 years than for 6-month APRIL, pointed out that the cause of recurrence relates more to a sustained stimulus than to an isolated value that can vary due to unknown factors. Obviously, we cannot obtain definitive conclusions from our current study.

Genomewide association studies support the important role of APRIL in IgAN pathogenesis. Some TNFSF13 polymorphisms relate to a higher IgAN risk, higher proteinuria and lower renal function, and a higher risk for ESRD.<sup>20,22-24</sup> Recent advances help recognize how APRIL contributes to IgAN appearance and progression. Together with BAFF, APRIL induces maturation and proliferation of B cells. APRIL is mainly produced by mucosal epithelial cells,

**TABLE 3** Patient characteristics of kidney transplant recipients with biopsy-proven IgAN recurrence versus those with biopsy-proven non-recurrence

**TABLE 4** APRIL, BAFF, and defensin values in kidney transplant recipients with biopsy-proven IgAN recurrence versus those with biopsy-proven non-recurrence

	Biopsy-proven non-recurrent (n = 11)	Biopsy-proven recurrent (n = 14)	P
Pre-transplant Gd-IgA1 (ng/mL)	17232 (8595, 28658)	14441 (10098, 22431)	0.625
Pre-transplant APRIL (pg/mL)	56.7 (30.0, 782.1)	265.6 (46.7, 1053.0)	0.317
Pre-transplant BAFF (pg/mL)	285.7 (193.8, 379.7)	407.5 (258.0, 569.6)	0.166
Pre-transplant defensin (pg/mL)	6269 (5704, 6913)	5911 (5649, 7775)	0.609
6-mo APRIL (pg/mL)	300.1 (54.6, 593.6)	1203.8 (216.2, 2423.1)	0.033
6 mo APRIL higher tertile	9.1%	57.1%	0.046
6-mo BAFF (pg/mL)	201.9 (196.2, 377.0)	332.1 (221.6, 933.6)	0.202
6-mo defensin (pg/mL)	5328 (5234, 5486)	5623 (5287, 5869)	0.202
1-y APRIL (pg/mL)	599.7 (122.8, 1032.4)	1455.3 (467.4, 2832.4)	0.066
1-y BAFF (pg/mL)	279.1 (245.9, 457.4)	386.5 (317.3, 745.2)	0.066
1-y defensin (pg/mL)	5515 (5293, 6405)	5564 (5337, 5873)	0.809
3-y APRIL (pg/mL)	157.3 (30.0, 562.7)	807.4 (430.9, 1648.9)	0.066
3-y BAFF (pg/mL)	347.2 (253.1, 519.8)	349.2 (203.5, 625.6)	0.979
3-y defensin (pg/mL)	5430 (5276, 5709)	5491 (5343, 5658)	0.936
5-y APRIL (pg/mL)	502.0 (30.0, 1004.3)	986.0 (625.5, 1652.6)	0.099
5-y BAFF (pg/mL)	260.4 (195.3, 456.7)	374.3 (230.6, 491.1)	0.512
5-y defensin (pg/mL)	5553 (5340, 6069)	5966 (5320, 6749)	0.468
Mean APRIL (pg/mL)	409.8 (113.6, 640.3)	1258.0 (848.7, 2239.1)	0.003
Mean BAFF (pg/mL)	284.8 (244.4, 456.5)	339.0 (285.6, 785.1)	0.317
Mean defensin (pg/mL)	5395 (5282, 5897)	5624 (5380.3, 5825.0)	0.809
APRIL increment to 6 mo (pg/mL)	0.0 (-189.9, 339.0)	523.6 (-91.3, 1592.6)	0.107

APRIL, a proliferation-inducing ligand; BAFF, B-cell-activating factor; Gd-IgA1, galactose-deficient IgA1.

APRIL increment was calculated subtracting APRIL value at 6 mo from the pre-transplant value.

Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR).

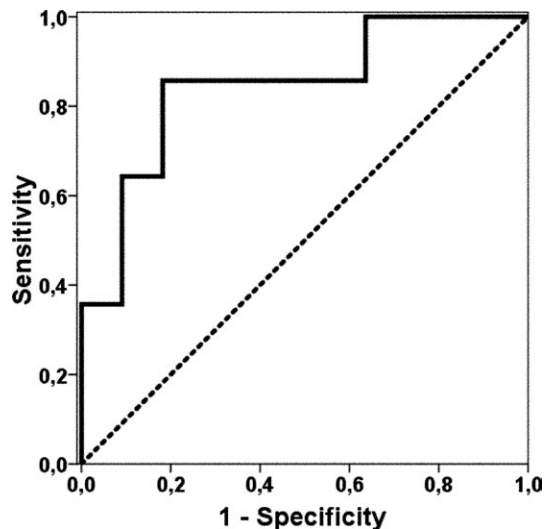
Categorical variables were described as relative frequencies.

myeloid cells, and dendritic cells.<sup>25,26</sup> Microbial exposition in mucous induce TLR9 production that will promote APRIL synthesis and liberation by dendritic cells.<sup>25</sup> In addition, in time, APRIL activation through “transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor” (TACI) will induce IgA class switching on B cells in a T-independent manner, whereas increasing plasma cells survival through “B-cell maturation antigen” (BCMA) receptor.<sup>26,28</sup> Continuous stimulation of B cells favors APRIL production by B cells themselves and, at a lower degree, TACI expression on B-cell surface.<sup>19,27</sup> In the end, APRIL promotes overproduction of IgA, mostly Gd-IgA1, which will be the first hit for the IgAN activation.<sup>19</sup> This role of APRIL has been demonstrated in animal models and in human studies. APRIL deficient mice show a selective deficiency in IgA levels and IgA-mediated responses.<sup>15</sup> In a murine model of IgAN, treatment with an anti-APRIL monoclonal antibody decreased albuminuria, histological damage, and IgA glomerular deposition.<sup>29</sup> Lastly, some studies in humans have demonstrated that serum APRIL levels were higher in patients with IgAN and were also associated with a Gd-IgA1 levels, a more severe histology, and worse renal function and proteinuria.<sup>16,19,23,24</sup> Among them, McCarthy et al<sup>16</sup> demonstrated higher serum APRIL levels measured by ELISA in a subset of patients with IgAN, these being higher levels related

to creatinine and proteinuria. Similar findings were reported in 166 IgAN patients by Zhai et al<sup>19</sup>, who also identified that plasma APRIL level was positively correlated with Gd-IgA1 levels, and by Han et al<sup>23</sup> who discovered that APRIL levels increased the risk of ESRD in 637 patients with IgAN. Moreover, aberrant APRIL overexpression in tonsillar germinal centers of IgAN patients relate to a greater proteinuria.<sup>27</sup> In our study, we demonstrated, for the first time, that APRIL could be an important component in the recurrence of IgAN after kidney transplantation. Of interest, we performed the first study carried out in patients with IgAN with sequential samples and had demonstrated that mean APRIL levels remained high at least from 6 months to 3 years in patients with later recurrence. Furthermore, APRIL levels were elevated long time before the IgAN recurrence diagnosis and before clinical damage.

B-cell-activating factor cytokine shows a high homology to APRIL and both together have a key role on B-cell homeostasis.<sup>15</sup> B-cell-activating factor binds not only to TACI and BCMA like APRIL, but also to BAFF receptor (BAFF-R) of B cells inducing survival signals that, finally, favor antibody-mediated responses.<sup>26,28</sup> Due to this, the role of BAFF has been widely analyzed in autoimmune diseases and in the transplant field.<sup>26,28,30,31</sup> Like APRIL, studies in animal models, as well as in humans, support the idea





**FIGURE 3** ROC curve of the mean APRIL from 6 mo to 3 y for discriminating IgAN recurrence in the biopsied patients (AUC 0.844, 95% CI: 0.686-1.000,  $P = 0.004$ )

that BAFF overproduction influences the pathogenesis of IgAN. McCarthy et al<sup>16</sup> developed a model of BAFF transgenic mice who developed an IgAN-like disease; however, they reported that only APRIL, and not BAFF, levels were high in human patients with IgAN. Two more studies in humans reported relationships between serum BAFF levels and IgAN nephropathy, proteinuria, renal function, and histologic damage.<sup>17,18</sup> Conversely, Zheng et al<sup>32</sup> found lower BAFF levels in IgAN patients. Like in our study, only McCarthy et al<sup>16</sup> analyzed at the same time BAFF and APRIL levels and reported that APRIL was more related to IgAN. Since BAFF and APRIL exert similar actions on B cells, why is APRIL more related to IgAN? A potential hypothesis is that TACI is highly expressed in B cells located in human small intestine close to the mucosal plasma cells that synthesize most IgA.<sup>33</sup> TACI is a positive regulator for APRIL-induced IgA production in collaboration to heparan sulfate proteoglycans and a negative regulator for BAFF-mediated responses *in vitro*.<sup>34</sup> Of note, B-cell differentiation mediated by dendritic cells from patients with lupus nephritis lead to IgG-producing plasma cells if they are exposed to BAFF and to IgA secretion after APRIL exposure.<sup>35</sup> Moreover, mutations that inactivate TACI produce selective IgA deficiency.<sup>36</sup> Through TACI binding, APRIL has been more related to IgA class switching than BAFF. Although the underlying mechanisms are not completely understood, these facts support the more important role of APRIL favoring IgAN development. Similarly, although defensins are a group of small peptides that participate in mucosal innate immunity and can be involved in the first hit for IgAN in the native kidney,<sup>21,22,37</sup> we did not find that  $\alpha$ -defensin participated in IgAN recurrence.

Although kidney biopsy is the gold standard for diagnosis and prognosis of IgAN<sup>38</sup> it cannot be used to assess disease activity due to associated procedural risks. Non-invasive biomarkers are needed to assess activity that can also allow an early diagnosis. In recent years, based on the pathogenesis of IgAN, serum Gd-IgA1

level has been analyzed as a potential biomarker. In fact, an increase of serum Gd-IgA1 in patients with IgAN using a *Helix aspersa* lectin-dependent assay has been reported by different authors and associated with the histologic findings.<sup>39,40</sup> Using this method, two studies have analyzed the predictive value of pre-transplant Gd-IgA1 serum levels for IgAN recurrence with controversial results. Berthelot et al reported that pre-transplant Gd-IgA1 were significantly higher in 38 kidney transplant recipients with recurrence, whereas Berthoux et al did not find any relationship between pre-transplant Gd-IgA1 levels and recurrence in 34 recurrent transplant patients.<sup>9,12</sup> Lack of robustness of *Helix aspersa* lectin assay has led to the development of a more reproducible lectin-independent ELISA method that uses the novel monoclonal antibody KM55.<sup>42</sup> Despite using this new method, we did not find that pre-transplant serum Gd-IgA1 predicted recurrence in our study. In fact, while we found post-transplant APRIL was higher in recurrent patients, none of pre-transplant analyzed biomarkers predicted recurrence. Although all these findings need to be verified in larger studies, we can hypothesize that IgAN recurrence is more related to a post-transplant permanent stimulus from mucosal immunity in a predisposed patient than to pre-transplant factors.

Although both steroid maintenance and thymoglobulin induction have been found to be associated with a lower risk of recurrence, currently there are not any specific therapies to prevent the development of IgAN recurrence and, what is more, to delay its progression.<sup>6,7</sup> After transplantation, it has been demonstrated by a Swiss team that a higher cumulative steroid dose from transplant to 6 months relates to a lower Gd-IgA1 level, suggesting the potential utility of steroids to limit such recurrence. In the same study, neither tacrolimus nor mycophenolate total exposure was associated with a reduction in the levels of Gd-IgA1.<sup>43</sup> Otherwise, despite its effect on B cells, rituximab therapy failed to reduce Gd-IgA1 levels and to improve renal function or proteinuria in a randomized controlled trial of patients with biopsy-proven IgAN.<sup>44</sup> We found no relationship between 6-month APRIL level and either steroid dose or tacrolimus trough level,<sup>3</sup> although we did not analyze total exposure to both drugs as Kim et al did.<sup>4</sup> By contrast, in our study, APRIL at 6 months was lower in patients who received induction with thymoglobulin. This finding can partly explain the potential beneficial effect of thymoglobulin induction to prevent IgAN recurrence, although it can be expected that its influence does not extend beyond the first year after transplantation. Thymoglobulin induces apoptosis in dendritic cells by targeting numerous surface antigens,<sup>45</sup> these cells being the main producers of APRIL. There are new promising drugs that act directly on APRIL (VIS649, <http://www.visterrainc.com/pipeline/VIS649.html> accessed on September 3, 2018) or its receptor TACI (atacept - NCT02808429, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) accessed on September 3, 2018) or indirectly on intestinal mucous as budesonide,<sup>46</sup> which may be useful to treat IgAN and prevent its recurrence.

Our study had several limitations. First, almost half of non-recurrent patients were not biopsied and latent IgAN could not be completely discarded.<sup>47</sup> Protocol biopsies were not routinely

**TABLE 5** Main patient characteristics of prospective transplant cohort

	All patients (n = 31)	Non-thymoglobulin (n = 11)	Thymoglobulin (n = 20)	P
Recipient age (y)	54 (41, 60)	57 (44, 69)	52 (40, 59)	0.298
Recipient gender (male)	58.1%	54.5%	60.0%	0.768
SPK	12.9%	0%	20%	0.112
Donor age (y)	53 (39, 58)	56 (48, 59)	51 (36, 58)	0.427
DCD	38.7%	0%	60%	0.001
Mismatches	4 (3, 5)	4 (2, 5)	4 (3, 5)	0.611
CIT (h)	13 (6, 19)	17 (15, 19)	9 (5, 19)	0.244
cPRA > 50%	12.9%	0%	20%	0.112
Retransplant	16.1%	9.1%	20.0%	0.429
DGF	22.6%	9.1%	30.0%	0.183
1-y acute rejection	9.7%	0%	15%	0.177
1-y creatinine (mg/dl)	1.35 (1.00, 1.80)	1.50 (0.93, 2.10)	1.33 (1.09, 1.80)	0.699
1-y eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	55 (38, 76)	56 (33, 76)	55 (40, 77)	0.555
1-y proteinuria (mg/day)	360 (168, 580)	219 (156, 530)	372 (218, 701)	0.298
1-y SW	23.3%	40%	15%	0.127
Pre-transplant APRIL (pg/mL)	790.6 (468.1, 1342.1)	720.3 (339.3, 960.6)	829.4 (494.3, 1613.5)	0.169
Pre-transplant BAFF (pg/mL)	572.3 (449.1, 720.7)	587.6 (479.6, 629.8)	546.5 (424.2, 882.1)	0.699
6-mo APRIL (pg/mL)	864.4 (448.1, 1413.8)	955.3 (447.5, 1413.8)	811.1 (477.4, 1381.5)	0.951
6-mo BAFF (pg/mL)	470.2 (323.9, 599.1)	436.2 (332.9, 542.0)	539.0 (313.8, 692.3)	0.427
Delta APRIL 6 mo (pg/mL)	94.6 (-426.8, 429.8)	335.5 (123.0, 514.7)	-56.8 (-505.3, 127.7)	0.044
Delta BAFF 6 mo (pg/mL)	-129.1 (-287.5, 42.0)	-129.1 (-272.2, 28.20)	-116.6 (-304.2, 73.1)	0.699

APRIL, a proliferation-inducing ligand; BAFF, B-cell-activating factor; CIT, cold ischemia time; DCD, donation after cardiac death; DGF, delayed graft function; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Gd-IgA1, galactose-deficient IgA1; mTOR, mammalian target of rapamycin; PRA, panel reactive antibodies; SPK, simultaneous pancreas-kidney transplantation; SW, steroid withdrawal.

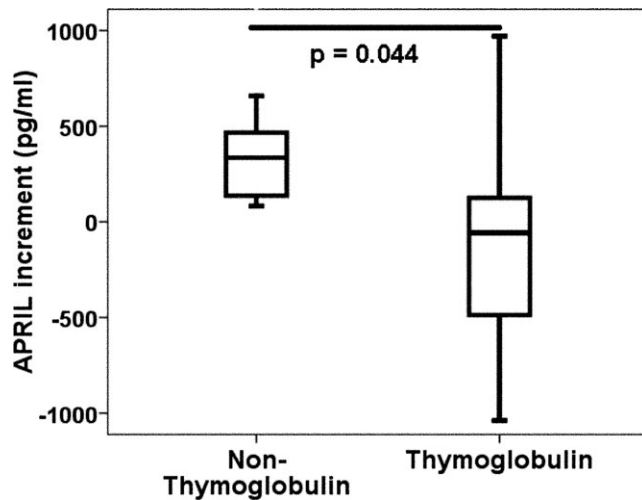
Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR).

Categorical variables were described as relative frequencies.

performed on these patients after transplantation and, in some patients with proteinuria and/or renal dysfunction who were candidates for performing an indication biopsy, this procedure was not carried out due to some contraindications or patient preferences. Second, the analysis of sera of recurrent and non-recurrent IgAN kidney transplant recipient was retrospective, granting it is really difficult to carry out a prospective study in a disease that recurs on the long-term. Third, IgAN kidney transplant recipients were transplanted during a long period of time with changes in the care and therapies of patients, inclusive of different immunosuppressive drug regimens. These variations can influence the recurrence rate of the disease, although the effect is unknown. Fourth, all our patients were Caucasian, and our findings cannot be extrapolated to a different population without subsequent studies. Last, although similar to other single-center studies

previously reported, the sample of IgAN transplant patients was small. Conversely, our study has some strengths. The rate of recurrence was similar to previous studies, reflecting common clinical experience to most transplant centers. Perhaps, the most interesting matter is that we had the opportunity of analyzing serial sera of patients with and without IgAN recurrence that were obtained from pre-transplant to 5 years after transplantation, a study which had not been previously performed in transplant or in native IgAN patients. This fact allowed us to determine BAFF, APRIL, and defensin not only in the pre-transplant or at the time of biopsy—as in most studies—but essentially sequentially. This sequential study is very difficult to carry out in a long-term prospective study.

To conclude, we analyzed the role of some cytokines related to the first pathogenic hit that led to IgAN recurrence in kidney



**FIGURE 4** APRIL increment (pg/mL) from pre-transplant to 6 mo in kidney transplant recipients treated and not treated with thymoglobulin. Patients treated with thymoglobulin showed a decrease in APRIL values at the 6 mo, while APRIL increased in those not treated with thymoglobulin ( $P = 0.044$ )

transplant patients. We found that APRIL, but not BAFF or defensin serum levels increased at 6 months and, that the mean APRIL value remained higher in the first 3 years in patients in whom IgAN was going to recur. Previous studies in native IgAN have highlighted the important role of APRIL in the production of Gd-IgA1 and the pathogenesis of IgAN. If our results are confirmed in further studies, APRIL could be used as a promising early biomarker of IgAN recurrence and as a target of new drugs in reducing recurrence rate.


#### ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partially supported by grants for Fondo de Investigaciones Sanitarias-ISCIII (PI1100990, PI1400378, PI1601585), RedinRen (RD16/0009/0027), and IDIVAL. We are indebted to Ania Szawczukiewicz for her linguistic assistance.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

#### ORCID

Adalberto Benito-Hernández  <https://orcid.org/0000-0002-8733-1878>

David San Segundo  <https://orcid.org/0000-0001-5745-9072>

Ainara Azueta  <https://orcid.org/0000-0002-4281-1472>

Javier Gómez-Román  <https://orcid.org/0000-0002-2849-9435>

Marcos López-Hoyos  <https://orcid.org/0000-0003-0562-427X>

Juan C. Ruiz  <https://orcid.org/0000-0002-7904-8730>

Emilio Rodrigo  <https://orcid.org/0000-0002-2845-5272>

#### REFERENCES

- Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12:388-399.
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368:2402-2414.
- Wyld ML, Chadban SJ. Recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Transplantation.* 2016;100:1827-1832.
- Moroni G, Longhi S, Quaglini S, et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1305-1314.
- Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91:304-314.
- Berthoux F, Deeb SE, Mariat C, Diconne E, Laurent B, Thibaudin L. Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. *Transplantation.* 2008;85:1505-1507.
- Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11:1645-1649.
- Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int.* 2018;31:175-186.
- Berthelot L, Robert T, Vuiblet V, et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int.* 2015;88:815-822.
- Temurhan S, Akgul SU, Caliskan Y, et al. A novel biomarker for post-transplant recurrent IgA nephropathy. *Transplant Proc.* 2017;49:541-545.
- Coppo R, Amore A, Chiesa M, et al. Serological and genetic factors in early recurrence of IgA nephropathy after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2007;21:728-737.
- Berthoux F, Suzuki H, Mohey H, et al. Prognostic value of serum biomarkers of autoimmunity for recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1943-1950.
- Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgett WA, Fairfax KA, Mackay F. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24:203-215.
- Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, antibodies, and more. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:137-154.
- Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, et al. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:3903-3908.
- McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C, et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011;121:3991-4002.
- Li W, Peng X, Liu Y, et al. TLR9 and BAFF: Their expression in patients with IgA nephropathy. *Mol Med Rep.* 2014;10:1469-1474.
- Xin G, Shi W, Xu L-X, Su Y, Yan L-J, Li K-S. Serum BAFF is elevated in patients with IgA nephropathy and associated with clinical and histopathological features. *J Nephrol.* 2013;26:683-690.
- Zhai Y-L, Zhu L, Shi S-F, et al. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy. *Medicine.* 2016;95:e3099.
- Yu X-Q, Li M, Zhang H, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2012;44:178-182.
- Qi Y, Zhou X, Cheng F, Zhang H. Elevated plasma  $\alpha$ -defensins (HNP1-3) levels correlated with IgA1 glycosylation and susceptibility to IgA nephropathy. *Dis Markers.* 2016;2016:8123138.



22. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet.* 2014;46:1187-1196.
23. Han SS, Yang SH, Choi M, et al. The role of TNF superfamily member 13 in the progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3430-3439.
24. Zhong Z, Feng SZ, Xu RC, et al. Association of TNFSF13 polymorphisms with IgA nephropathy in a Chinese Han population. *J Gene Med.* 2017;19:6-7.
25. He B, Xu W, Santini PA, et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity.* 2007;26:812-826.
26. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:365-373.
27. Muto M, Manfroi B, Suzuki H, et al. Toll-like receptor 9 stimulation induces aberrant expression of a proliferation-inducing ligand by tonsillar germinal center B cells in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1227-1238.
28. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:421-434.
29. Kim YG, Alvarez M, Suzuki H, et al. Pathogenic role of a proliferation-inducing ligand (APRIL) in murine IgA nephropathy. *PLoS ONE.* 2015;10:e0137044.
30. Steri M, Orrù V, Idda ML, et al. Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk. *N Engl J Med.* 2017;376:1615-1626.
31. Sango C, Merino D, San Segundo D, et al. B-cell-activating factor levels are associated with antibody-mediated histological damage in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48:2910-2912.
32. Zheng N, Fan J, Wang B, et al. Expression profile of BAFF in peripheral blood from patients of IgA nephropathy: Correlation with clinical features and *Streptococcus pyogenes* infection. *Mol Med Rep.* 2017;15:1925-1935.
33. Fagarasan S, Kinoshita K, Muramatsu M, Ikuta K, Honjo T. In situ class switching and differentiation to IgA-producing cells in the gut lamina propria. *Nature.* 2001;413:639-643.
34. Sakurai D, Hase H, Kanno Y, et al. TAC1 regulates IgA production by APRIL in collaboration with HSPG. *Blood.* 2007;109:2961-2967.
35. Joo H, Coquery C, Xue Y, et al. Serum from patients with SLE instructs monocytes to promote IgG and IgA plasmablast differentiation. *J Exp Med.* 2012;209:1335-1348.
36. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:740-746.
37. Qi YY, Zhou XJ, Cheng FJ, et al. DEFA gene variants associated with IgA nephropathy in a Chinese population. *Genes Immun.* 2015;16:231-237.
38. Suzuki H. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:26-31.
39. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007;71:1148-1154.
40. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS ONE.* 2014;9:e98081.
41. Nguyen C, König K, Tam F, et al. Higher serum galactose-deficient immunoglobulin A1 concentration is associated with stronger mesangial cellular inflammatory response and more severe histologic findings in immunoglobulin a nephropathy. *Clin Kidney Journal.* 2018. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy068>
42. Yasutake J, Suzuki Y, Suzuki H, et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1315-1321.
43. Kim MJ, Schaub S, Molyneux K, et al. Effect of immunosuppressive drugs on the changes of serum galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. *PLoS ONE.* 2016;11:e0166830.
44. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1306-1313.
45. Naujokat C, Berges C, Fuchs D, Sadeghi M, Opelz G, Daniel V. Antithymocyte globulins suppress dendritic cell function by multiple mechanisms. *Transplantation.* 2007;83:485-497.
46. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389:2117-2127.
47. Ortiz F, Gelpi R, Koskinen P, et al. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2553-2558.

**How to cite this article:** Martín-Penagos L, Benito-Hernández A, San Segundo D, et al. A proliferation-inducing ligand increase precedes IgA nephropathy recurrence in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2019;e13502. <https://doi.org/10.1111/ctr.13502>





## Original

# La determinación de IgA1 galactosil deficiente mediante el anticuerpo monoclonal KM55 contribuye a predecir a los pacientes con nefropatía IgA con alto riesgo de progresión a largo plazo

Luis Martín-Penagos<sup>a,\*</sup>, Gema Fernández-Fresnedo<sup>a</sup>, Adalberto Benito-Hernández<sup>a</sup>, Jaime Mazón<sup>a</sup>, Marina de Cos<sup>a</sup>, María Victoria Oviedo<sup>b</sup>, David San Segundo<sup>c</sup>, Marcos López-Hoyos<sup>c</sup>, Javier Gómez-Román<sup>d</sup>, Juan Carlos Ruiz<sup>a</sup> y Emilio Rodrigo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL-REDINREN, Santander, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología del Hospital Río Carrión, Palencia, España

<sup>c</sup> Servicio de inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de SANTANDER. IDIVAL-REDINREN, Santander, España

<sup>d</sup> Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2020

Aceptado el 7 de diciembre de 2020

On-line el 23 de marzo de 2021

### Palabras clave:

Nefropatía IgA

IgA1 Galactosil-deficiente

Gd-IgA

KM55

ELISA independiente de lectinas

MEST-C

Herramientas pronosticas NIGa

APRIL

IgANPC

IRPT-IgAN

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivo:** En torno al 25% de los pacientes con nefropatía IgA (NIGa) progresa hacia el estadio 5 de la enfermedad renal crónica tras años de evolución. En los últimos años se han desarrollado diversas herramientas diseñadas para predecir qué pacientes evolucionan peor. El valor de IgA1 galactosil-deficiente (Gd-IgA1) circulante se ha relacionado con una peor evolución de la NIGa en algunos estudios. También hay varios trabajos que relacionan valores más elevados de APRIL con una peor evolución. Recientemente se ha desarrollado un método que permite medir el valor de Gd-IgA1 circulante de una manera más sencilla que los previamente disponibles. El objetivo de este estudio es analizar la influencia de la Gd-IgA1 circulante, medida por este método, en la progresión de la NIGa.

**Materiales y métodos:** Se seleccionaron 49 pacientes con diagnóstico de NIGa demostrado mediante biopsia renal en nuestro centro, sin haber recibido tratamiento inmunosupresor previo, de los que se dispusiera de suero congelado. La mediana de seguimiento fue de cuatro años. Se midió Gd-IgA1 mediante ELISA independiente de lectina con el anticuerpo monoclonal KM55 (IgA1 kit Cat. No 30111694. IBL Int., Hamburgo, Alemania). Así mismo también se midieron los niveles de APRIL en estos pacientes.

**Resultados:** 19 (38,8%) pacientes alcanzaron ERC estadio 5. El cuarto cuartil de Gd-IgA1 circulante se relacionaba con un mayor riesgo acumulado de llegar a ERC estadio 5 en el análisis de Kaplan-Meier (riesgo al 5 año 39,4% vs. 24,3%; log rank  $p = 0,019$ ). El valor de Gd-IgA1 se relacionaba con un mayor riesgo de ERC estadio 5 (HR 1,147; IC 95%: 1,035-1,270;  $p = 0,009$ ), independientemente del filtrado glomerular, la proteinuria, el porcentaje de glomérulos esclerosados y el valor de esclerosis segmentaria. No encontramos diferencias significativas en los valores de APRIL.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Luis.martinp@scsalud.es](mailto:Luis.martinp@scsalud.es) (L. Martín-Penagos).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.12.011>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusiones:** El valor de Gd-IgA1 circulante medido mediante el anticuerpo monoclonal KM55 se relaciona con una peor evolución de los pacientes con NIgA independientemente de otras variables, por lo que se podría incluir en el estudio de los pacientes para mejorar la predicción del riesgo de progresión de la enfermedad.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Measurement of galactosyl-deficient IgA1 by the monoclonal antibody KM55 contributes to predicting patients with IgA nephropathy with high risk of long-term progression

### A B S T R A C T

#### Keywords:

IgA Nephritis  
Galactose-deficient IgA1  
Gd-IgA  
KM55  
Lectin-independent ELISA  
MEST-C  
IgAN Prognostic tools  
APRIL  
IgANPC  
IRPT-IgAN

**Background and objective:** About 25% of patients with IgA nephropathy (IgAN) progress to stage 5 chronic kidney disease (CKD) after years of evolution. Various tools have been developed in recent years designed to predict which of the patients will had poorer outcomes. The value of circulating galactosyl-deficient IgA1 (Gd-IgA1) has been related to a worse evolution of IgAN in several studies. There are also some publications that relate higher APRIL values with a worse evolution. Recently, a new method has been developed that allows measuring the value of circulating Gd-IgA1 in a simpler way than those previously available. The objective of this study is to analyze the influence of circulating Gd-IgA1, measured by this method, on the progression of IgAN.

**Materials and methods:** Forty-nine patients with a diagnosis of IgAN demonstrated by renal biopsy were selected in our center, without having received prior immunosuppressive treatment, for whom frozen serum was available. The median follow-up was 4 years. Gd-IgA1 was measured by lectin-independent ELISA with the monoclonal antibody KM55 (IgA1 kit Cat. No. 30111694. IBL Int., Hamburg, Germany). Likewise, APRIL levels were also measured in these patients.

**Results:** 19 (38.8%) patients reached stage 5 CKD. The fourth quartile of circulating Gd-IgA1 was related to a higher cumulative risk of reaching stage 5 CKD in the Kaplan–Meier analysis (risk at the 5th year 39.4% vs. 24.3%, log rank  $p=0.019$ ). The Gd-IgA1 value was related to an increased risk of CKD stage 5 (HR 1.147, 95% CI 1.035–1.270,  $p=0.009$ ), regardless of glomerular filtration rate, proteinuria, the percentage of sclerosed glomeruli and the value of segmental sclerosis. We did not find significant differences in the APRIL values.

**Conclusions:** The value of circulating Gd-IgA1 measured by the monoclonal antibody KM55 is related to a worse evolution of patients with IgAN independently of other variables, so it could be included in the study of patients to improve the prediction of the risk of disease progression.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La nefropatía IgA (NIgA) es la glomerulonefritis primaria más común. Identificada inicialmente como una forma benigna, se sabe que hasta un 20-30% de los pacientes llegan al estadio final de la enfermedad renal crónica (ERC) al cabo de 20 años del diagnóstico<sup>1,2</sup>. En algunas series, con seguimiento a muy largo plazo, este pronóstico es todavía más oscuro, llegando incluso a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) hasta el 50% de los pacientes diagnósticos<sup>3-6</sup>. En los últimos años se han ido desarrollando diversas herramientas diseñadas para predecir el curso de la NIgA y conocer qué pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir una peor evolución. Algunas de estas herramientas utilizan datos clínico-analíticos o histológicos o una mezcla de ambos<sup>6-9</sup>. Aunque la eficacia de los

tratamientos previamente ensayados para frenar la progresión de la NIgA es controvertida, se están desarrollando nuevas terapias que potencialmente podrían mejorar el pronóstico de la enfermedad<sup>10-12</sup>. En este sentido sería del máximo interés diferenciar a los pacientes con alto riesgo de progresión, que se podrían beneficiar de tratamientos más agresivos, de aquellos con una evolución más benigna<sup>13</sup>.

Desde 2001 se conoce que el defecto en la galactosilación de la región bisagra de la IgA es el factor principal patogénico que inicia la secuencia de eventos que conducen al desarrollo de NIgA<sup>14</sup>. Diversos estudios relacionan el tener un valor más elevado de IgA1 galactosil deficiente (Gd-IgA1) circulante con una peor evolución de la enfermedad<sup>15-19</sup>. Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta relación<sup>20,21</sup>. Uno de los problemas detectados al realizar estos estudios ha sido la

dificultad para medir de forma fiable y reproducible la Gd-IgA1 circulante. Los métodos empleados, como la espectrometría de masas y el uso de anticuerpos dependientes de lectina (aglutinina de *Helix aspersa*) para su reactividad, son difíciles de llevar a cabo y no están disponibles en muchos centros de investigación y asistenciales. En 2015, Yasutake et al. desarrollaron un anticuerpo monoclonal KM55 que no depende de lectina y que hace que la medida de Gd-IgA1, tanto circulante como sobre tejido, sea más fácil y reproducible<sup>22</sup>. Los estudios previos realizados con este anticuerpo en pacientes con NigA han demostrado que la Gd-IgA1 circulante se relaciona con los hallazgos histológicos, con el depósito glomerular de Gd-IgA1 y con la función renal y la proteinuria en el momento de la biopsia, aunque no de forma consistente<sup>23-26</sup>. No se han realizado estudios que relacionen la medida de Gd-IgA1 por este método con la evolución de la función renal a largo plazo en población no asiática.

Por otro lado, se conoce que el ligando inductor de proliferación («A Proliferation Inducing Ligand», APRIL) participa en la patogénesis de NigA incrementando la producción de Gd-IgA1 en las mucosas<sup>27,28</sup>. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la relación entre Gd-IgA1 y APRIL circulantes en humanos en el momento de la biopsia diagnóstica de NigA y su influencia en la progresión de la nefropatía a largo plazo.

## Material y método

Se seleccionaron de forma retrospectiva las biopsias renales realizadas entre 1990 y 2019 diagnosticadas de nefropatía IgA clasificadas con los criterios de Oxford, de las que se dispusiera de una muestra de suero extraído y congelado antes de la biopsia y antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor y con seguimiento completo del paciente a lo largo de su evolución. Como grupo de comparación se seleccionaron las biopsias renales realizadas entre marzo/2015 y diciembre/2018 por sospecha de proceso glomerular (11 hialinosis focal y segmentaria, cinco nefritis intersticial, cuatro GN membranosa, cuatro GNRP, tres MAT, tres amiloidosis, dos membranoproliferativa, dos nefropatía diabética, dos nefroangioesclerosis y una GN postinfecciosa). Se excluyeron aquellas biopsias de las que no se disponía del suero antes de la biopsia, y también aquellas con diagnóstico de nefritis lúpica por ser un posible factor de confusión a la hora de analizar los valores de Gd-IgA y APRIL. Ningún paciente recibió tratamiento inmunosupresor antes de la biopsia. No se incluyeron pacientes sanos como un segundo grupo control. Se midió Gd-IgA1 mediante ELISA independiente de lectina con el anticuerpo monoclonal KM55 (IgA1 kit Cat. No 30111694. IBL Int., Hamburgo, Alemania). La determinación de APRIL se realizó mediante el kit de ELISA RYD-DY884B Human APRIL/TNFSF13 DuoSet (R&D Systems, Inc., Minneapolis, Minn., EE. UU.).

Se recogieron de la historia clínica los datos demográficos relevantes, así como los siguientes parámetros clínicos y bioquímicos en sangre y orina: edad, género, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica, hemoglobinuria (resultado expresado de forma semicuantitativa, en cruces, mediante el estudio elemental o sistemático de la orina por tiras reactivas automatizadamente), creatinina, filtrado glomerular (FG) estimado por CKD-EPI, ácido úrico, albúmina, hemoglo-

lina y proteinuria de 24 h en el momento de la biopsia. Se definió ERC estadio 5 cuando los pacientes alcanzaban un filtrado glomerular por debajo de 15 mL/min, iniciaban diálisis o se trasplantaban. También se recogió el momento en el que el filtrado glomerular bajaba de 30 mL/min. Respecto a los datos anatomopatológicos, se recogieron el número de glomérulos esclerosados y las variables de la clasificación MEST, incluido el porcentaje de semilunas.

Por otro lado, se calculó el riesgo de progresión a cinco años mediante dos diferentes herramientas online de libre acceso: la calculadora online *IgA Nephropathy Progression Calculator* (IgANPC) de acceso mediante la web <http://www.columbiamedicine.org/divisions/gharavi/calc.progression.php> y la *International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy* (IRPT-IgAN) con acceso mediante la página web [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_499/international-igan-prediction-tool](https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool).

En el caso de la IgANPC se utilizan cuatro parámetros determinados en el momento de la biopsia renal y obtenidos de la historia clínica y de los registros electrónicos del paciente: FG, hemoglobina sérica expresada en g/dL, albúmina sérica expresada en g/dL y PAS expresada en mmHg. Para el cálculo del riesgo a cinco años de alcanzar ERC estadio 5 mediante la otra calculadora pronóstica, la IRPT-IgAN, se recogieron cinco parámetros clínicos como tensión arterial (TA), edad, raza, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), uso de inmunosupresión previa a la biopsia, analíticos como filtrado glomerular estimado (FGe) y proteinuria en el momento de la biopsia y también los datos histológicos obtenidos del MEST-C.

## Análisis estadístico

La diferencia entre los valores de IgA y APRIL entre los distintos grupos se comparó mediante el test U de Mann-Whitney para las variables dicotómicas y mediante el test de Kruskal-Wallis para las variables con más de dos categorías. Se calculó la capacidad discriminativa de Gd-IgA1 y de APRIL para diagnosticar NigA mediante la curva ROC. Se analizó mediante correlación de Spearman la relación entre Gd-IgA1 y el resto de variables continuas. La relación entre las distintas variables y el riesgo de ERC estadio 5 se analizó mediante regresión de Cox univariante y multivariante.

## Resultados

### Capacidad de discriminación de Gd-IgA1 y APRIL

Cuarenta y nueve pacientes con diagnóstico de nefropatía IgA se compararon con 37 pacientes biopsiados con otros diagnósticos (tabla 1). El valor de Gd-IgA1 fue 6.170 (RIC 7.623) ng/mL en los pacientes con NigA y 3.823 (RIC 5.353) ng/mL en los pacientes con otros diagnósticos ( $p = 0,047$ ) (fig. 1). El valor de APRIL fue 1.149 (RIC 1.189) pg/mL en los pacientes con NigA y 1.083 (RIC 916) pg/mL en los pacientes con otros diagnósticos ( $p = 0,239$ ). El área bajo la curva ROC (AUC-ROC) de Gd-IgA1 para predecir NigA fue 0,625 (IC 95%: 0,506-0,745;  $p = 0,047$ ) (fig. 2). El punto de corte óptimo fue 3.900 ng/mL, con una sensibilidad de 75,5%, una especificidad de 54,1%, un valor

Tabla 1 – Características de los pacientes

	NIgA (n = 49)	No NIgA (n = 37)	p
Edad (años)	51,3 ± 15,9	59,5 ± 15,2	0,019
Sexo masculino	79,6%	48,6%	0,003
Creatinina (mg/dl)	2,1 ± 1,3	1,9 ± 1,2	0,496
FG estimado (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	49 ± 31	46 ± 27	0,612
Proteinuria (g/día)	3,0 ± 2,8	3,6 ± 3,8	0,316
Hemoglobinuria (+)	3 ± 1	1 ± 1	< 0,001
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142 ± 21	131 ± 18	0,027
Tensión arterial diastólica (mmHg)	82 ± 13	76 ± 12	0,045
Ácido úrico (mg/dl)	7,2 ± 2,2	7,0 ± 2,5	0,655
%Glomerulos esclerosados	3,2 ± 5,1	-	-
M (0/1)	8/41	-	-
E (0/1)	24/25	-	-
S (0/1)	24/25	-	-
T (0/1/2)	23/20/6	-	-
%Semilunas	14,9 ± 23,6	-	-
Riesgo Calculado a 5 años IgANPC	35 ± 33	-	-
Riesgo Calculado a 5 años IRPT-IgAN	25 ± 20	-	-
Bloqueo SRAA	31 (63%)	-	-
Uso de Esteroides	21 (43%)	-	-
Duración tratamiento Esteroides (meses)	6,8 ± 11,5	-	-
Cualquier inmunosupresor	13 (27%)	-	-

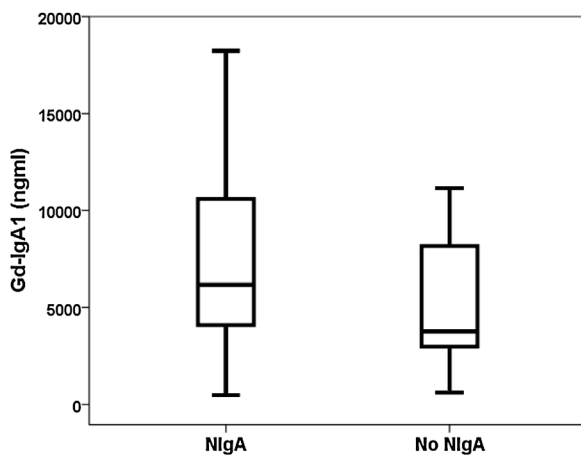


Figura 1 – Distribución de Gd-IgA1 entre los pacientes biopsiados con y sin NIgA.

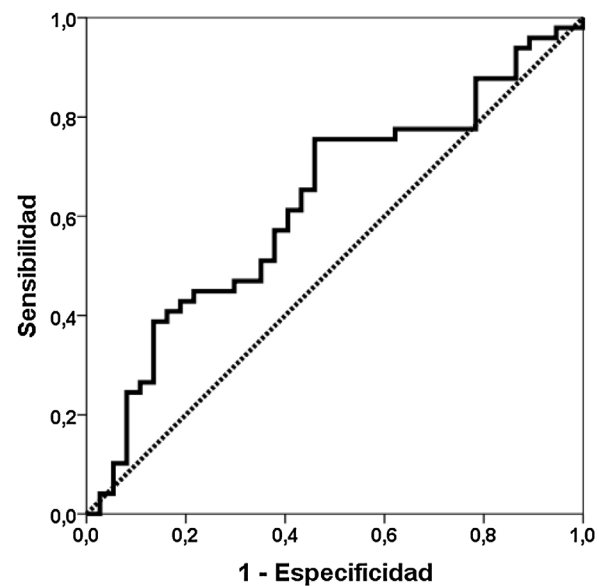


Figura 2 – AUC-ROC de Gd-IgA1 para discriminar NIgA en la biopsia renal.

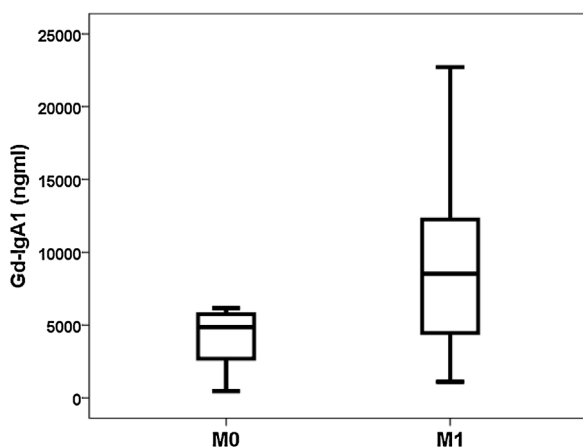
predictivo positivo de 68,5% y un valor predictivo negativo de 62,5%. El AUC-ROC de APRIL para discriminar la presencia de NIgA en la biopsia renal fue 0,575 (IC 95%: 0,454-0,697;  $p = 0,239$ ).

#### Relación entre Gd-IgA1 y APRIL con el resto de variables

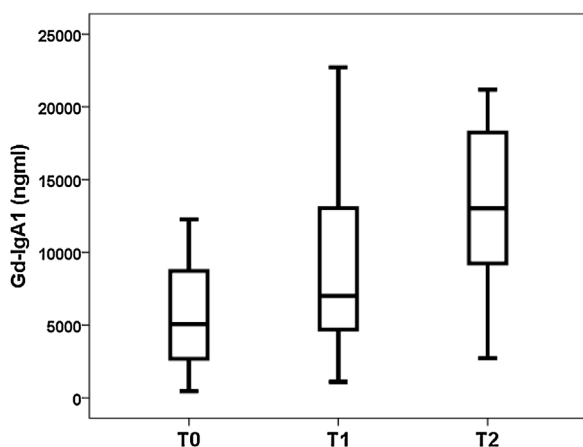
Gd-IgA1 se correlacionaba con M ( $\rho = 0,308$ ;  $p = 0,031$ ) y T ( $\rho = 0,377$ ;  $p = 0,008$ ), pero no se correlacionaba con el resto de parámetros histológicos (porcentaje de glomerulos esclerosados, porcentaje de semilunas, E y S). Respecto a las variables no histológicas, Gd-IgA1 se correlacionaba con la función renal en el momento de la biopsia ( $\rho = -0,308$ ;  $p = 0,034$ ) y con el valor de ácido úrico ( $\rho = 0,322$ ;  $p = 0,029$ ), pero no se correlacionaba con la edad del paciente ( $\rho = 0,020$ ;  $p = 0,890$ ), con la tensión arterial (sistólica  $\rho = -0,115$ ;  $p = 0,432$ ; diastólica  $\rho = -0,225$ ;  $p = 0,120$ ), con la hemoglobinuria ( $\rho = 0,062$ ;  $p = 0,671$ ), con la proteinuria ( $\rho = 0,045$ ;  $p = 0,761$ ) ni con el riesgo

estimado a cinco años ( $\rho = 0,182$ ;  $p = 0,210$ ). Por el contrario, sí se correlacionaba con el riesgo a cinco años calculado mediante IRPT-IgAN ( $\rho = 0,365$ ;  $p = 0,010$ ). Los valores de Gd-IgA1 no eran diferentes en función del sexo del paciente (mujer 5.493 y RIC 6.529 ng/mL vs. varón 6.643 y RIC 8.740 ng/mL;  $p = 0,650$ ), pero sí eran mayores en los pacientes con más afectación histológica en M (M0 4.866 y RIC 3.176 ng/mL vs. M1 8.528 y RIC 8.277 ng/mL;  $p = 0,032$ ) (fig. 3) y en T (T0 5.075 y RIC 6.266 ng/mL vs. T1 7.013 y RIC 8.468 ng/mL vs. T2 13.025 y RIC 11.358 ng/mL;  $p = 0,032$ ) (fig. 4). El valor de APRIL circulante no se correlacionaba con Gd-IgA1 circulante ni con ninguno de los parámetros clínicos, analíticos ni histológicos analizados.





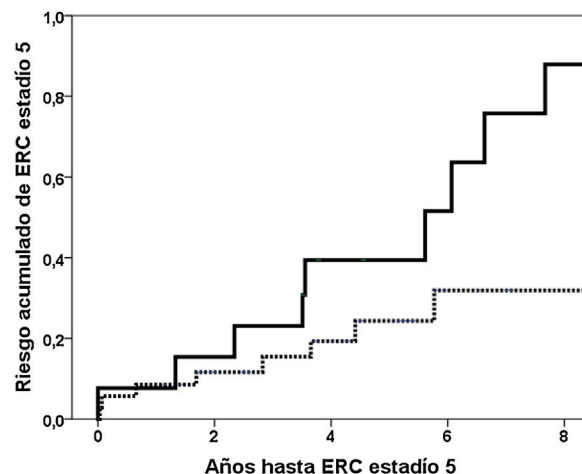
**Figura 3** – Distribución de Gd-IgA1 en función de los valores de M de la clasificación de Oxford en la biopsia renal.



**Figura 4** – Distribución de Gd-IgA1 en función de los valores de T de la clasificación de Oxford en la biopsia renal.

#### Relación entre Gd-IgA1 y la evolución de la NIgA

La mediana de seguimiento hasta alcanzar el estadio 5 o el último seguimiento fue de 4,0 años (percentil 25: 2,0; percentil 75: 5,9 años). 19 (38,8%) pacientes alcanzaron ERC estadio 5 y 22 (44,9%) llegaron al estadio 4. Las variables relacionadas con el riesgo de ERC estadio 5 están reflejadas en la [tabla 2](#). En el modelo 1 incluyendo las variables significativas Gd-IgA1, APRIL, filtrado glomerular, proteinuria, %Glomérulos esclerosados y esclerosis glomerular segmentaria (S), el valor de Gd-IgA1 se asociaba de forma independiente con un mayor riesgo de ERC estadio 5. El cuarto cuartil de Gd-IgA1 circulante se relacionaba con un mayor riesgo acumulado de llegar a ERC estadio 5 en el análisis de Kaplan-Meier (riesgo al 5º año 39,4% vs. 24,3%;  $\log$  rank  $p = 0,019$ ) ([fig. 5](#)). En el segundo modelo englobando los datos clínico-analíticos en la variable riesgo estimado a cinco años, el valor de Gd-IgA1 circulante se relacionaba de forma independiente con un mayor riesgo de ERC estadio 5. En los mismos modelos, sustituyendo la variable continua Gd-IgA1 por variables dicotómicas (cuarto cuartil, tercer tercil) perdía significación estadística.



**Figura 5** – Riesgo acumulado de alcanzar ERC estadio 5 según los valores de Gd-IgA1. La línea continua representa el cuarto cuartil y la discontinua los cuartiles inferiores.

## Discusión

### Capacidad de Gd-IgA1 de discriminar entre pacientes con y sin NIgA

En nuestro grupo de biopsias renales encontramos que la Gd-IgA1 circulante estaba significativamente más elevada en los pacientes con NIgA que en los pacientes con otros diagnósticos en la biopsia renal. Distintos estudios realizados tanto midiendo Gd-IgA1 con anticuerpos dependientes de lectina como no dependientes (KM55) han comunicado que los pacientes con NIgA tienen niveles más elevados de Gd-IgA1 comparados con un grupo de controles sanos y con otros pacientes con biopsia por patología renal<sup>11,23,25,26,29-35</sup>. Sin embargo, otros autores no han encontrado estas diferencias<sup>36</sup>. De forma similar, la capacidad de Gd-IgA1 para discriminar qué pacientes tienen NIgA demostrada en la biopsia renal ha oscilado entre 0,749 y 0,902<sup>26,29,35</sup>. Esta baja capacidad de discriminación, menor del 70%, entre pacientes con y sin NIgA observada en nuestro estudio, sugiere que la utilidad clínica del test es escasa y que no debería incorporarse a la rutina habitual como criterio diagnóstico. El punto óptimo tenía una sensibilidad de un 76%, pero la especificidad era tan solo del 54%. De forma ilustrativa, en la [figura 1](#) se puede apreciar que los valores de Gd-IgA1 estaban elevados en muchos pacientes con NIgA, pero también que muchos pacientes NIgA tenían valores indistinguibles de Gd-IgA1 de aquellos sin NIgA. Este solapamiento en los valores de Gd-IgA1 circulante entre los pacientes con y sin NIgA ha sido también destacado por otros autores previamente<sup>26,35,37</sup>.

### Relación entre Gd-IgA1 circulante y hallazgos histológicos

De forma interesante, encontramos que el valor de Gd-IgA1 se correlacionaba de forma significativa con dos de los parámetros histológicos incluidos en la clasificación de Oxford sobre los que se ha demostrado su relación con el pronóstico de la enfermedad<sup>7</sup>. En nuestro estudio, Gd-IgA1 era más elevado en los pacientes con más hiper celularidad mesangial y con más

Tabla 2 – Variables relacionadas con el riesgo de llegar a ERC estadio 5

	Univariante		Multivariante					
	HR (IC)	p	HR (IC) Modelo 1	p	HR (IC) Modelo 2	p	HR (IC) Modelo 3	p
Gd-IgA1 (µg/ml)	1,092 (1,024-1,165)	0,007	1,147 (1,035-1,270)	0,009	1,141 (1,036-1,257)	0,008	1,102 (1,000-1,214)	0,049
Cuarto Cuartil Gd-IgA1	2,930 (1,149-7,476)	0,024	-	-	-	-	-	-
APRIL (ng/ml)	2,086 (1,114-3,906)	0,022	1,647 (0,632-4,297)	0,307	2,113 (0,857-5,213)	0,104	2,025 (0,824-4,979)	0,124
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,956 (0,931-0,982)	0,001	0,932 (0,894-0,971)	0,001	-	-	-	-
Hemoglobinuria	0,988 (0,680-1,434)	0,949	-	-	-	-	-	-
Proteinuria 24 horas (gramos)	1,317 (1,118-1,551)	0,001	1,410 (1,077-1,845)	0,012	-	-	-	-
Edad	1,026 (0,993-1,060)	0,124	-	-	-	-	-	-
Riesgo Calculado 5 años IgANPC	1,024 (1,010-1,038)	0,001	-	-	1,014 (0,994-1,034)	0,180	-	-
Riesgo Calculado 5 años IRPT-IgAN	1,059 (1,032-1,086)	<0,001	-	-	-	-	1,041 (1,003-1,080)	0,032
%Glomérulos esclerosados	1,124 (1,046-1,209)	0,002	0,978 (0,884-1,082)	0,663	1,064 (0,967-1,172)	0,204	1,007 (0,903-1,123)	0,897
M	2,483 (0,325-18,993)	0,381	-	-	-	-	-	-
E	1,684 (0,619-4,583)	0,307	-	-	-	-	-	-
S	6,678 (1,811-24,622)	0,004	6,678 (1,811-24,622)	0,002	5,857 (1,180-29,075)	0,031	6,015 (1,209-29,936)	0,028
T	1,891 (0,989-3,616)	0,054	-	-	-	-	-	-
%Semilunas	1,014 (0,996-1,031)	0,127	-	-	-	-	-	-
Bloqueo SRAA	0,887 (0,336-2,342)	0,809	-	-	-	-	-	-
Uso de Esteroides (Si)	1,419 (0,525-3,838)	0,491	-	-	-	-	-	-
Duración tratamiento Esteroides (meses)	0,976 (0,930-1,024)	0,323	-	-	-	-	-	-
Cualquier inmunosupresor	0,569 (0,162-2,005)	0,569	-	-	-	-	-	-



atrofia tubular. En el caso de la atrofia tubular, a mayor severidad de la lesión ( $T2 > T1 > T0$ ), los niveles de Gd-IgA1 circulantes eran más elevados. Por una parte, se sabe que un mayor nivel de Gd-IgA1 circulante se correlaciona con un mayor depósito mesangial de Gd-IgA1<sup>23-25</sup>. De hecho, la exposición de células mesangiales en cultivos a Gd-IgA1 se relaciona con un aumento en la secreción de un marcador de respuesta inflamatoria mesangial como es la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1)<sup>38</sup>. Se podría especular que este aumento del depósito local incrementaría la lesión sobre el mesangio y el aumento de su celularidad, por lo cual el nivel de Gd-IgA1 circulante se debería correlacionar con una mayor hiper celularidad mesangial. Por otro lado, el daño crónico que refleja la afectación tubular e intersticial podría ser expresión del mayor daño renal mantenido producido por la Gd-IgA1 circulante y depositada. Sin embargo, otros autores han comunicado que la Gd-IgA1 circulante no se relaciona con las alteraciones histológicas<sup>23,26</sup> o se relaciona con otros apartados de la clasificación de Oxford<sup>24,38</sup>. Por ejemplo, Nguyen et al. hallaron una correlación entre Gd-IgA1 y la glomerulosclerosis segmentaria «S» y la atrofia tubular «T» en un estudio en 33 pacientes con NIGa<sup>38</sup>. Hasta el momento las series analizadas han sido demasiado pequeñas como para poder extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre Gd-IgA1 y MEST-C.

#### Relación entre Gd-IgA1 circulante y variables clínicas y analíticas

El Gd-IgA1 circulante no fue diferente según el sexo del paciente ni se relacionó con la edad, un dato ya observado por otros autores<sup>23</sup>. Sí se observó una relación entre niveles elevados de Gd-IgA1 y una peor función renal y niveles más elevados de ácido úrico. Esta relación ya había sido observada previamente<sup>23-25</sup>, aunque no en todos los estudios<sup>26,29,38</sup>, y podría explicarse por la correlación con la lesión histológica crónica a nivel tubular. La falta de relación con el grado de hemoglobinuria, ya demostrada por Zhang et al.<sup>23</sup>, y con el grado de proteinuria<sup>23,38</sup> podría deberse a que éstos aparecen como consecuencia de toda la cascada de eventos posteriores al primer «hit» que representa la Gd-IgA1, como podrían ser la inflamación, la activación del complemento y el daño podocitario<sup>39</sup>.

#### Relación entre Gd-IgA1 circulante y progresión de la ERC

El hallazgo más relevante de nuestro estudio fue la influencia negativa que tienen los niveles circulantes elevados de Gd-IgA1 sobre la evolución renal. En el estudio univariante, los pacientes con NIGa en el cuartil superior de Gd-IgA1 tenían casi tres veces más riesgo de alcanzar el estadio 5 de ERC (fig. 5). Como variable continua, Gd-IgA1 se relacionaba también con una peor evolución, independientemente de otras variables clínicas e histológicas. A pesar de haber llevado a cabo un estudio con un número limitado de pacientes, utilizando tres métodos pronósticos validados como el histológico de Oxford MEST-C y las herramientas de predicción clínico-analítico *IgA nephropathy progression calculator* (IgANPC) y *Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy* (IRPT-IgAN), la Gd-IgA1 era capaz de aportar información sobre el pronóstico de la función renal independientemente de ellos. Además, la Gd-IgA1

se relaciona con la herramienta pronóstica IRPT-IgAN, lo que apoya que sí hay una relación con las características clínicas con valor pronóstico en la nefropatía IgA. Siendo importante también esta asociación entre la IRPT-IgAN y un marcador patogénico como es la Gd-IgA, no observada con la IgANPC.

Utilizando métodos de detección de Gd-IgA1 con lectina, técnicamente más complejos, otros autores habían descrito esta relación entre niveles elevados de Gd-IgA1 circulante y mayor progresión de la ERC<sup>15-19</sup>. Así, Maixnerova et al. reportaron en 91 pacientes de la República Checa una capacidad discriminatoria del 84% sobre qué pacientes iban a progresar el deterioro de la función renal utilizando el filtrado glomerular inicial, los datos del MEST y la Gd-IgA1 circulante<sup>40</sup>. En el estudio más amplio realizado, Chen et al. observaron en 1.210 pacientes con NIGa seguidos durante una mediana de 43 meses una relación no lineal entre los niveles circulantes de Gd-IgA1 y el riesgo de progresión, también independientemente del resto de variables<sup>19</sup>. Ya utilizando un método independiente de la lectina con KM55 para medir la Gd-IgA1, Bagchi et al. no encontraron una relación significativa entre niveles de Gd-IgA1 y progresión de la ERC en 136 pacientes indios con NIGa<sup>26</sup>. Nuestro estudio es el primero que utiliza esta metodología para analizar la relación entre Gd-IgA1 y progresión de la NIGa en población europea. Aunque la muestra de pacientes con NIGa es pequeña, los pacientes fueron seguidos de forma prolongada, con una mediana de 48 meses, lo que permite extraer conclusiones sobre el riesgo de progresión de la NIGa.

El tratamiento específico de la NIGa con esteroides y otros inmunosupresores, independiente del control tensional y de la proteinuria con IECA/ARA2, es parcialmente eficaz para limitar la progresión de la nefropatía y tiene efectos secundarios que limitan su aplicación<sup>10</sup>. Respecto a la relación entre el tratamiento inmunosupresor y los valores séricos de IgA1-Gd, en un trabajo publicado en los últimos años se ha observado que el tratamiento con esteroides reduce los niveles de IgA1-Gd<sup>41</sup>, mientras que el uso de Rituximab no disminuye los niveles de IgA1-Gd ni los de IgG anti-Gd-IgA, lo que podría explicar su falta de eficacia para tratar esta nefropatía<sup>42</sup>. Para la utilización de los tratamientos estandarizados para esta enfermedad, así como para poder utilizar los nuevos tratamientos que se han ido desarrollando, es de máximo interés disponer de herramientas que permitan identificar a los pacientes con un mayor riesgo de progresión. Diversos grupos han desarrollado estas escalas de valoración pronóstica que incluían variables histológicas como la clasificación de Oxford o variables clínico-analíticas como la IgANPC<sup>6,7</sup>. Recientemente el grupo «*International IgA Nephropathy Network*» desarrolló una escala de valoración del riesgo incorporando tanto las variables histológicas de Oxford como variables clínico-analíticas con la que se alcanzaba una predicción por encima del 80% del riesgo de descenso de un 50% en el FG o de llegar a ERC estadio 5<sup>9</sup>. En nuestro estudio, el valor de Gd-IgA1 circulante aportó información con utilidad pronóstica independiente de las variables histológicas y clínico-analíticas.

Dado que la nueva herramienta IRPT-IgAN parece más potente que el IgANPC, en nuestro estudio la IgAGd pierde valor estadístico y se queda en el borde de la significación, pero aun así se mantiene como variable relacionada con el

riesgo de mala evolución de la nefropatía IgA, independientemente de un marcador tan robusto y tan demostrado en estudios multicéntricos como la IRPT-IgAN.

Si se demuestra su utilidad en estudios con un mayor número de pacientes, añadir el valor de Gd-IgA1 circulante medido mediante una tecnología sencilla y reproducible, como es el anticuerpo KM55, a estas escalas de predicción del riesgo podría contribuir a incrementar su precisión pronóstica.

### Papel de APRIL al diagnóstico de la NIgA

Por otro lado, en nuestro estudio, APRIL no presentó ninguna utilidad para el diagnóstico de NIgA, ni se correlacionó con el valor de Gd-IgA1 circulante ni con otras variables clínicas o analíticas. Tan solo se observó un incremento del riesgo de alcanzar el estadio 5 en los pacientes con valores más altos de APRIL circulante en el análisis univariante.

Distintos tipos de estudios apoyan el papel de APRIL en la patogenia de la NIgA. Algunos polimorfismos de APRIL se han relacionado con un mayor riesgo de NIgA, con mayor proteinuria, peor función renal y un mayor riesgo de progresión al estadio 5<sup>43-46</sup>. APRIL se produce fundamentalmente en las células epiteliales, dendríticas y mieloides de las mucosas y favorece la maduración y proliferación de las células B<sup>47,48</sup>. La exposición microbiana en las mucosas induce la producción de TLR9 que aumenta la síntesis y liberación de APRIL por las células dendríticas y el consiguiente aumento en la producción de IgA, mayoritariamente Gd-IgA1 que será el primer paso para la aparición de la NIgA<sup>27,28,47</sup>. Estudios en humanos han demostrado que los niveles circulantes de APRIL eran más elevados en los pacientes con NIgA y se asociaban a los niveles de Gd-IgA1, a una peor histología, peor función renal y proteinuria. La discordancia con nuestros hallazgos puede deberse al número elevado de pacientes con NIgA incluidos en estos estudios (637, 1.000, 99, 166, respectivamente)<sup>45,46,49,50</sup>. Por otra parte, nuestro grupo había observado que el riesgo de recurrencia de la NIgA tras el trasplante renal se relacionaba más con el mantenimiento de unos niveles elevados de APRIL a lo largo del tiempo postrasplante que a un valor puntual aislado, como se ha llevado a cabo en este estudio, por lo que los resultados parcialmente contradictorios no son extrapolables<sup>51</sup>.

Para concluir, el desarrollo del nuevo anticuerpo monoclonal KM55 ha permitido disponer de una metodología asequible y reproducible para medir Gd-IgA1 circulante. Aunque su utilidad como marcador no invasivo de NIgA es escasa, la Gd-IgA1 circulante se relaciona, de forma independiente de otras variables, con el riesgo de progresión de la NIgA hacia el estadio final de la ERC. Si se confirmara esta relación en estudios más amplios se debería incorporar al resto de herramientas predictivas de que se dispone, ya que la tendencia actual para detectar aquellos pacientes con peor pronóstico en esta entidad es la de asociar diferentes marcadores clínicos, analíticos y anatomopatológicos en una única herramienta predictiva.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368:2402-14, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1206793>.
- Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008;28:4-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.10.001>.
- Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:199-207.
- D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*. 2004;24:179-96.
- Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1541-8, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg207>.
- Xie J, Kiryluk K, Wang W, Wang Z, Guo S, Shen P, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One*. 2012;7:e38904.
- Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017;91:1014-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.003>.
- Martín-Penagos L, Benito A, Oviedo MV, López Del Moral Cuesta C, Martín López J, Gómez Román J, et al. Is it possible to predict the evolution of IgAN? Validation of the IgA nephropathy progression calculator and its relationship with MEST-C score in our population. *Nefrología*. 2019;39:523-30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.015>.
- Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179:942-52, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0600>.
- Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98:1044-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.046>.
- Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Pålsson P, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3237-42, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr052>.
- Myette JR, Kano T, Suzuki H, Sloan SE, Szretter KJ, Ramakrishnan B, et al. A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) targeted antibody is a safe and effective treatment of murine IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2019;96:104-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.031>.
- Barbour SJ, Canney M, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, et al. Improving treatment decisions using personalized risk assessment from the International IgA Nephropathy Prediction Tool. *Kidney Int*. 2020;98:1009-19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.042>.
- Floege J. IgA nephropathy: toward more specific diagnosis (and rescue of snails). *Kidney Int*. 2018;93:542-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.028>.
- Zhao N, Hou P, Lv J, Moldoveanu Z, Li Y, Kiryluk K, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int*. 2012;82:790-6, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.197>.
- Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc*

- Nephrol. 2012;23:1579–87, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012010053>.
17. Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, Berthoux F, Julian BA, Sanders JT, et al. Biomarkers in IgA nephropathy: relationship to pathogenetic hits. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7:615–27, <http://dx.doi.org/10.1517/17530059.2013.856878>.
  18. Caliskan Y, Kiryluk K. Novel biomarkers in glomerular disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:205–16, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.12.002>.
  19. Chen P, Yu G, Zhang X, Xie X, Wang J, Shi S, et al. Plasma galactose-deficient IgA1 and C3 and CKD progression in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1458–65, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.13711118>.
  20. Berthelot L, Jamin A, Viglietti D, Chemouny JM, Ayari H, Pierre M, et al. Value of biomarkers for predicting immunoglobulin A vasculitis nephritis outcome in an adult prospective cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1579–90, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx300>.
  21. Sun Q, Zhang Z, Zhang H, Liu X. Aberrant IgA1 glycosylation in IgA nephropathy: a systematic review. *PLoS One.* 2016;11:e0166700, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166700>.
  22. Yasutake J, Suzuki Y, Suzuki H, Hiura N, Yanagawa H, Makita Y, et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1315–21, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv221>.
  23. Zhang K, Li Q, Zhang Y, Shang W, Wei L, Li H, et al. Clinical significance of galactose-deficient IgA1 by KM55 in patients with IgA nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44:1196–206, <http://dx.doi.org/10.1159/000502579>.
  24. Sugiyama M, Wada Y, Kanazawa N, Tachibana S, Suzuki T, Matsumoto K, et al. A cross-sectional analysis of clinicopathologic similarities and differences between Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy. *PLoS One.* 2020;15:e0232194, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232194>.
  25. Wada Y, Matsumoto K, Suzuki T, Saito T, Kanazawa N, Tachibana S, et al. Clinical significance of serum and mesangial galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. *PLoS One.* 2018;13:e0206865, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0206865>.
  26. Bagchi S, Lingaiah R, Mani K, Barwad A, Singh G, Balooni V, et al. Significance of serum galactose deficient IgA1 as a potential biomarker for IgA nephropathy: a case control study. *PLoS One.* 2019;14:e0214256, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0214256>.
  27. Makita Y, Suzuki H, Kano T, Takahata A, Julian BA, Novak J, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020;97:340–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.022>.
  28. Takahara M, Nagato T, Nozaki Y, Kumai T, Katada A, Hayashi T, et al. A proliferation-inducing ligand (APRIL) induced hyper-production of IgA from tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy. *Cell Immunol.* 2019;341:103925, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103925>.
  29. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007;71:1148–54, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002185>.
  30. Shimozato S, Hiki Y, Odani H, Takahashi K, Yamamoto K, Shiqiyama S. Serum under-galactosylated IgA1 is increased in Japanese patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1931–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm913>.
  31. Lin X, Ding J, Zhu L, Shi S, Jiang L, Zhao M, et al. Aberrant galactosylation of IgA1 is involved in the genetic susceptibility of Chinese patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3372–5, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp294>.
  32. Hastings MC, Moldoveanu Z, Julian BA, Novak J, Sanders JT, McGlothan KR, et al. Galactose-deficient IgA1 in African Americans with IgA nephropathy: serum levels and heritability. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2069–74, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03270410>.
  33. Sanders JT, Hastings MC, Moldoveanu Z, Novak J, Julian BA, Bursac Z, et al. Serial galactose-deficient IgA1 levels in children with IgA nephropathy and healthy controls. *Int J Nephrol.* 2017;2017:8210641, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8210641>.
  34. Suzuki H, Yasutake J, Makita Y, Tanbo Y, Yamasaki K, Sofue T, et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int.* 2018;93:700–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.019>.
  35. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One.* 2014;9:e98081, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098081>.
  36. Esteve Cols C, Graterol Torres FA, Quirant Sánchez B, Marco Rusiñol H, Navarro Díaz MI, Ara Del Rey J, et al. Immunological pattern in IgA nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1389, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21041389>.
  37. Placzek WJ, Yanagawa H, Makita Y, Renfrow MB, Julian BA, Rizk DV, et al. Serum galactose-deficient-IgA1 and IgG autoantibodies correlate in patients with IgA nephropathy. *PLoS One.* 2018;13:e0190967, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190967>.
  38. Nguyen C, König K, Tam FWK, Hopfer H, Molyneux K, Binet FI, et al. Higher serum galactose-deficient immunoglobulin A1 concentration is associated with stronger mesangial cellular inflammatory response and more severe histologic findings in immunoglobulin A nephropathy. *Clin Kidney J.* 2018;12:232–8, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfy068>.
  39. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1795–803, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011050464>.
  40. Maixnerova D, Ling C, Hall S, Reily C, Brown R, Neprasova M, et al. Galactose-deficient IgA1 and the corresponding IgG autoantibodies predict IgA nephropathy progression. *PLoS One.* 2019;14:e0212254, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0212254>.
  41. Kim MJ, Schaub S, Molyneux K, Koller MT, Stampf S, Barratt J. Effect of immunosuppressive drugs on the changes of serum galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. *PLoS One.* 2016;11:e0166830, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166830>.
  42. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1306–13.
  43. Yu XQ, Li M, Zhang H, Low HQ, Wei X, Wang JQ, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011;44:178–82.
  44. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet.* 2014;46:1187–96.
  45. Han SS, Yang SH, Choi M, Kim HR, Kim K, Lee S, et al. The role of TNF superfamily member 13 in the progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3430–9.

46. Zhong Z, Feng SZ, Xu RC, Li ZJ, Huang FX, Yin PR, et al. Association of TNFSF13 polymorphisms with IgA nephropathy in a Chinese Han population. *J Gene Med.* 2017;19:e2966-67.
47. He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J, et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity.* 2007;26:812-26.
48. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:365-73.
49. McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C, Papandile A, Poreci U, Porfilio EA, et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011;121:3991-4002.
50. Zhai YL, Zhu L, Shi SF, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3099.
51. Martín-Penagos L, Benito-Hernández A, San Segundo D, Sango C, Azueta A, Gómez-Román J, et al. A proliferation-inducing ligand increase precedes IgA nephropathy recurrence in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2019;33:e13502, <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.13502>.