

Patogênese e tratamento da glomerulonefrite - uma atualização

Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis - an update

AutoresWilliam G Couser¹¹ University of Washington.**RESUMO**

A presente revisão traz os conceitos mais atuais acerca dos fatores de risco genéticos, eventos etiológicos, respostas nefritogênicas e tratamento dos principais tipos de glomerulonefrite (GN) imunomediada. Tais patologias incluem GN pós-infecciosa, nefropatia por IgA, doença por anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-MBG), vasculite associada a ANCA (VAA) e nefrite lúpica. Apesar da(s) etiologia(s) da maioria dos casos de GN permanecer indefinida, acredita-se que seu início se deva, em grande parte, a insultos ambientais, particularmente na forma de processos infecciosos que deflagram respostas de hospedeiro em indivíduos geneticamente suscetíveis, levando assim a quadros de GN. A concepção mecanicista em torno dessas patologias evoluiu a partir da visão mais antiga de que a maioria seria consequência do aprisionamento glomerular de complexos imunes pré-formados para a percepção atual de que as mesmas, em sua maioria, são doenças autoimunes por natureza mediadas por anticorpos e linfócitos T reativos a auto-antígenos. O tratamento da GN não tem acompanhado os progressos na compreensão de sua patogênese. Os papéis recentemente atribuídos a mediadores mais antigos como complemento e proteínas reguladoras do complemento lançam luz sobre novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: glomerulonefrite; glomerulonefrite por IGA; nefrite; nefrite lúpica.

ABSTRACT

This review updates current concepts of the genetic risk factors, etiologic events, nephritogenic responses and treatment of the major immunologically mediated types of glomerulonephritis (GN). These include post-infectious GN, IgA nephropathy, anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody disease, ANCA-associated vasculitis (AAV) and lupus nephritis. Although the etiology(s) of most GNs remain undefined, many are now believed to be initiated by environmental insults, particularly infectious processes, that trigger host responses in genetically susceptible individuals which lead to GN. Mechanistic concepts of these diseases have evolved from earlier views that most were consequent to glomerular trapping of preformed immune complexes to the current view that most of these diseases are auto-immune in nature mediated by both antibodies and T cells reactive with self-antigens. Therapy of GN has lagged behind advances in understanding pathogenesis. Newly appreciated roles for older mediators like complement and complement regulatory proteins offer new therapeutic targets.

Keywords: glomerulonephritis; glomerulonephritis, IGA; lupus nephritis; nephritis.

Data de submissão: 20/01/2016.

Data de aprovação: 20/01/2016.

Correspondência para:

William G Couser.
University of Washington.
16050 169th AV NE Woodinville,
WA, USA.
CEP: 98072-8949
E-mail: wgc@uw.edu

DOI: 10.5935/0101-2800.20160016

INTRODUÇÃO

A última década testemunhou grandes progressos na compreensão da etiologia e da patogênese da glomerulonefrite (GN). A rápida evolução das tecnologias moleculares, genéticas e de gestão de dados levou ao entendimento de que a maioria das formas imunomediadas da

GN tem um componente autoimune e está associada a fatores de risco genético que determinam como o indivíduo reagirá diante de estímulos ambientais e se tal resposta incluirá elementos que resultem em lesões imunomediadas ao glomérulo (Tabela 1, Figura 1). Revisões recentes feitas por outros autores e pelo presente

autor concentraram-se nas etiologias de cada forma de GN^{1,2} e nos mecanismos subjacentes à doença glomerular em tais entidades.^{3,4} Paralelamente a tais progressos, novas abordagens terapêuticas que incluem o uso de agentes mais específicos e potencialmente menos tóxicos, em particular os agentes biológicos, mostram considerável potencial para o tratamento dessas patologias - alguns dos quais já incluídos nas diretrizes de tratamento.⁵

O objetivo da presente revisão é resumir e atualizar os conceitos da etiopatogênese e do tratamento das principais formas de GN (GN pós-infecciosa, nefropatia por IgA, GN anti-MBG, GN associada a ANCA e nefrite lúpica) refletindo sua evolução na última década. Patologias que cursam primariamente com síndrome nefrótica (alteração mínima/espectro da esclerose focal, nefropatia membranosa, GN membranoproliferativa e nefropatia por C3) não são abordadas. Ao revisar esses tipos de GN, enfatizarei também que as novas formas de se pensar sobre essas patologias nem sempre representam conceitos já firmemente estabelecidos, mas indicam as novas direções do desenvolvimento do conhecimento nessa área.

GN PÓS-INFECCIOSA (GNPI)

PATOGÊNESE DA GN PÓS-INFECCIOSA

Apesar de ainda ser considerada o protótipo da GN aguda, a GN pós-estreptocócica (GNPE) tornou-se doença rara nos países desenvolvidos.⁶ Essa observação foi acompanhada por um aumento na incidência de GN “pós-infecciosa” não-estreptocócica ou GN “relacionada

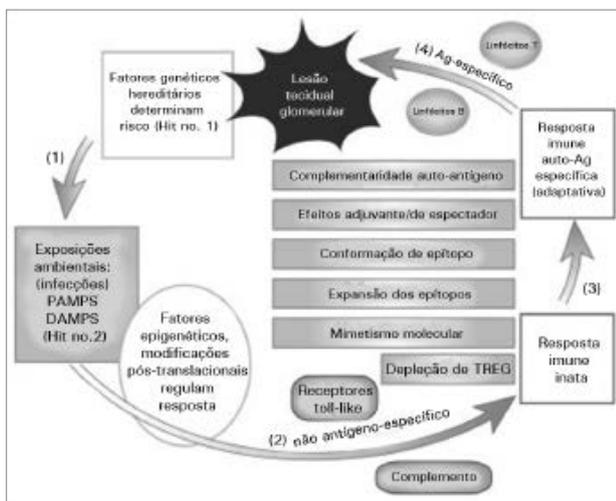
a infecção” (GNRI). Essas entidades cursam mais comumente com insuficiência renal aguda (IRA) ou síndrome nefrótica do que com a típica síndrome nefrítica aguda associada a GNPE, afetando primariamente pacientes idosos do sexo masculino com comorbidades associadas significativas - em especial diabetes, infecção por HIV e malignidade.⁶⁻¹²

Sempre acreditou-se que a patogênese da GNPE refletia os mecanismos originalmente definidos em modelos de doença aguda em coelhos com BSA, envolvendo o aprisionamento glomerular passivo de imunocomplexos circulantes (ICC) compostos por antígenos bacterianos nefritogênicos e anticorpos IgG, ativação do complemento por IgG através da via clássica e atração e ativação de neutrófilos que liberam oxidantes, proteases e armadilhas extracelulares neutrofílicas (NETs), que conjuntamente produzem lesões no tecido glomerular.⁶⁻¹³ Com efeito, a GNPE e outras GNRI são o único grupo de GNs em que antígenos exógenos, sejam componentes dos ICCs passivamente aprisionados ou iniciadores da formação de depósitos imunes *in situ*, ainda são considerados como mediadores essenciais da lesão glomerular, enquanto que na maioria das outras formas de GN o mecanismo subjacente é classificado como primariamente autoimune³ (Tabela 1). Fenômenos autoimunes certamente são observados na GNPE, incluindo fatores reumatóides de IgG e IgM, crioglobulinas, anticorpo anti-DNA, anti-C1q e anti-célula endotelial, anti-C3 convertase (C3Nef), anti-receptor de plasminogênio associado a nefrite e outros.^{1,12} Com efeito, o único estudo com eluatos renais sobre GNPE publicado identificou apenas anticorpos para IgG (fator reumatoide) e nenhum anticorpo para antígenos

TABELA 1 PERFIS SÉRICOS DO COMPLEMENTO E CARACTERÍSTICAS AUTOIMUNES DAS PRINCIPAIS FORMAS DE GN. ACREDITA-SE QUE A MAIORIA DESSAS DOENÇAS TENHAM COMPONENTE AUTOIMUNE EM SUA PATOGÊNESE. (ADAPTADO COM A PERMISSÃO DA REFERÊNCIA 3. COUSER WG. BASIC AND TRANSLATIONAL CONCEPTS OF IMMUNE-MEDIATED GLOMERULAR DISEASES. J AM SOC NEPHROL. 2012;23:381-99.)

Doença	Perfil sérico do complemento	Características autoimunes
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	VA ou MBL normal C1q, baixo C3-C9	Anti-C1q, IgG AECA*, anti-DNA, ANCA, proteína dissulfeto isomerase (PDI), miosina cardíaca
Nefropatia por IgA	Normal	Anti-glicano, célula endotelial, célula mesangial, IgG, C1q
Glomerulonefrite anti-MBG	Normal	Anti-GBM, ANCA (20%), anti-C1q
Glomerulonefrite ANCA-positiva	Normal	Anti-MPO, PR3, cPR3, NET, DNA, célula endotelial, ?HLAMP2
Nefrite lúpica	VC, baixo C1q-C9	Anti-dsDNA, anexina, MPO, PR3, nucleossomo, IgG, C1q, C1s, C1-INH, C4, cardioplipina, MBL, NET, H-ficolina, C3Nef

Figura 1. Visão esquemática dos mecanismos que ligam a exposição inicial a um agente etiológico em um indivíduo geneticamente suscetível a uma resposta autoimune e lesão tecidual glomerular. 1. Fatores de risco hereditários predis põem certos indivíduos a responder a fatores ambientais de formas que podem levar a resposta autoimune nefritogênica (Hit #1). 2. A exposição a agentes etiológicos infecciosos no ambiente (Hit # 2) pode ser modificada por fatores epigenéticos e ativa o sistema imunológico inato através de interações com TLRs e complemento. 3. A conversão de uma resposta imune inata não específica ao antígeno para uma resposta imune adaptativa antígeno-específica dirigida a auto-antígenos específicos pode ocorrer por meio de várias vias que podem operar simultaneamente e em conjunto. Estas incluem defeitos na regulação da autoimunidade natural já existente, mimetismo molecular, expansão de epítopos, mudanças conformacionais dos epítopos, efeitos de espectador/adjuvante e complementaridade auto-antígeno. 4. A resposta imune adaptativa gera linfócitos T e B antígeno-específicos, geralmente dirigidos a antígenos fixos ou “plantados” no glomérulo. Estes reagentes imunológicos, geralmente através de células efetoras inflamatórias e/ou complemento, mediam danos teciduais. (Reproduzido com permissão de Referência 1. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int.* 2014;86:905-14.)



estreptocócicos.¹⁴ Contudo, esses achados não foram frequentes ou consistentes o suficiente para estabelecer uma patogênese autoimune para a GNPE.

Contudo, dados sorológicos e imunopatológicos mais recentes indicam que a patogênese das doenças em questão é mais complexa e envolve primariamente a via alternativa do complemento.^{1,15-17} Há muito entende-se que a C3 é o componente dominante visto em IF, com IgG ocupando papel de menor destaque ou até inexistente, fenômeno este não observado em doenças mediadas por imunocomplexos.^{3,17} Alguns antígenos estreptocócicos nefritogênicos localizados nos glomérulos, tais como as exotoxinas pirogênicas estreptocócicas B (EPEB), podem ativar a via alternativa ou a via da lectina ligadora da manose (MBL) diretamente, independentemente do anticorpo, em processo que pode explicar a co-localização observada entre EPEB e C3^{11,12} e o domínio da C3 em depósitos glomerulares.¹⁶ A ativação do complexo na GNPE também ocorre predominantemente através da via alternativa (VA), enquanto que a ativação do complemento por ICs que contêm IgG normalmente

acontece por meio da via clássica.³ Com efeito, deficiências tanto genéticas como adquiridas de proteínas reguladoras do complemento, como o fator H do complemento (CFH), tem sido relatadas em pacientes “atípicos” com GNPE que apresentam patologia prolongada e progressiva, em vez de remissão completa como é classicamente observado na GNPE pediátrica.¹⁷ Este achado corrobora a consideração de muitos casos de GNPE como parte de um espectro que inclui algumas GNRI C3-dominante e a recentemente identificada “nefropatia por C3,” em vez de como uma tradicional doença tipo do soro mediada por imunocomplexo. Assim, atualmente reconhecemos um espectro de entidades sobrepostas que incluem GNPE clássica, GNRI, GNPE atípica e nefropatia por C3, em que a infecção aparece muitas vezes como evento precipitante, sem que, contudo, a deposição de ICCs ocupe papel importante no mecanismo patológico - papel este desempenhado por anomalias na ativação e regulação do complemento por parte do hospedeiro. Estudos mais aprofundados são necessários para determinar se estes mecanismos mais recentes operam apenas em casos incomuns ou se os mesmos desempenham um papel mais generalizado na GNPE.

TRATAMENTO DA GN PÓS-INFECCIOSA

As diretrizes atuais para o tratamento de GNPE e de outras glomerulonefrites associadas a infecção incluem apenas cuidados de apoio na GNPE e tratamento da infecção em curso na GNRI.⁶⁻⁹ Embora alguns defendam o uso de pulsoterapia com corticoides em pacientes com GNPE que apresentam IRA e lesões glomerulares crescentes, poucos são os dados que corroboram o benefício desta abordagem, especialmente em pacientes com infecções bacterianas em curso. No entanto, em resposta às mudanças de conceitos em torno da patogênese da doença descritas acima, alguns pacientes refratários a corticoterapia tratados com eculizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-C5 que inibe a ativação de C5, auferiram benefícios significativos.¹⁸

Os futuros progressos nesta área passam pela identificação de biomarcadores que facilitem a identificação de pacientes que provavelmente não terão recuperação espontânea completa e pelo tratamento precoce de tais indivíduos com produtos biológicos, tais como inibidores do complemento, de modo a interromper o curso da inflamação e de suas consequências a longo prazo. A observação de que o risco de longo prazo para DRC e doença cardiovascular associada eleva-se significativamente em pacientes que tiveram GNPE e que sofreram recuperação clínica espontânea “completa”

indica a possibilidade de que a intervenção terapêutica precoce pode vir a ser benéfica, mesmo naqueles indivíduos que atualmente são tratados apenas com cuidados de suporte.¹⁹ Estas observações mais recentes aumentam as esperanças de que a vacinação protetora contra padrões moleculares nefritogênicos bacterianos e virais possa vir a ser uma opção nos próximos anos para indivíduos geneticamente suscetíveis que habitam áreas endêmicas.

Devido ao prognóstico favorável da GNPE, não há dados sobre doença recorrente em aloenxertos renais.

NEFROPATIA POR IGA (NIGA)

PATOGÊNESE DA NIGA

A última década assistiu a grandes avanços na compreensão da patogênese da NIGA, a forma mais comum de GN no mundo, ainda que o progresso nesta doença tem sido dificultado pela falta de um bom modelo animal causado por mecanismos semelhantes aos definidos na forma humana da patologia.^{20,21} Achados recentes indicam que a IgA glomerular depositada é a IgA1, normalmente originada na mucosa, que uma fração da IgA1 é sub-glicosilada na região de dobradiça de tanto pacientes como familiares livres de doença, e que muitos pacientes apresentam resposta com anticorpo anti-IgA1 sub-glicosilado (anticorpo anti-glicano) correlacionada a atividade da doença, desfecho e recidiva.^{20,21} Por fim, o anticorpo anti-glicano de IgG é dirigido para o sítio de sub-glicosilação na região de dobradiça da IgA1, local que apresenta mimetismo molecular com alguns antígenos bacterianos tais como TN.²¹

Mais de 100 genes associados a risco aumentado de NIGA já foram identificados e relacionados ao sistema imunológico inato, provavelmente responsáveis pela hematúria imediata comumente observada após infecções do trato respiratório superior ou gastrointestinais em pacientes com NIGA, autoimunidade (alelos HLA), função de barreira da mucosa e sistema do complemento.²⁰⁻²² Embora ainda mal definida, parece provável a existência de uma conexão entre o sistema gastrointestinal e seu tecido linfóide associado à mucosa, a microbiota intestinal, o sistema imune inato e o desenvolvimento de NIGA.²³ A predominância de depósitos de IgA em alguns casos GN pós-infecciosa IgA-dominante após infecção por estafilococos aureus resistente a metilicina,²⁴ o aparecimento ocasional de antígenos de estafilococos no mesângio em NIGA,²⁵ assim como a observação de que os anticorpos IgG anti-glicanos apresentam mimetismo molecular com antígenos bacterianos TN, de todo corroboram a existência de um papel para uma etiologia

infecciosa envolvendo os sistemas imunes inato e da mucosa. Outras causas não infecciosas de inflamação intestinal e disfunção da barreira tais como doença intestinal inflamatória, gliadina ou outras intolerâncias alimentares podem ser igualmente etiológicas.²³

Embora haja ICCs com IgA1 deficiente de galactose e IgG, IgA ou IgM na circulação, não há boa correlação entre estes e as características clínicas ou patológicas da doença. Ainda não está claro se os depósitos mesangiais de IgA refletem basicamente os imunocomplexos pré-formados aprisionados da circulação, tal como sugerem alguns estudos^{20,21} ou a formação *in situ* de imunocomplexos devido à incapacidade dos receptores hepáticos e esplênicos de asialoglicoproteína de depurar do soro estas moléculas de alto peso molecular deficientes em glicanos, com conseqüente absorção no mesângio glomerular, onde servem como antígenos “implantados” para a formação de imunocomplexos.³ Enfim, fica cada vez mais claro que, apesar da IgA ser um mau ativador da via clássica do complemento em relação à IgG, a ativação do complemento através da MBL ou da via alternativa ocorre na NIGA, observada pelo aumento da deposição glomerular de C3c de curta duração e pelos níveis séricos aumentados de produtos da ativação do complemento correlacionados a atividade da doença e desfechos.²⁶⁻²⁸ O ataque subléptico de C5b-9 a células mesangiais ativa sua proliferação e superprodução de oxidantes, proteases, citocinas (TGFβ), fatores de crescimento (PDGF) e material de matriz extracelular, que conjuntamente resultam em GN proliferativa focal típica com expansão da matriz mesangial característica da NIGA (3). Assim, a NIGA junta-se à maioria das outras formas de GN que ocorrem como conseqüência de uma resposta autoimune geneticamente determinada a agentes ambientais provavelmente predominantemente infecciosos.^{1,3}

TRATAMENTO DA NIGA

Devido à sua frequência, uma série de iniciativas terapêuticas foram estudadas para a NIGA. O recente desenvolvimento e validação de um sistema de classificação histológica, a classificação Oxford-MEST, facilitará futuros ensaios clínicos e a seleção de pacientes para tratamento.²⁹ Os benefícios do bom controle da pressão arterial e da redução da excreção urinária de proteína para < 500 mg/dia com seis meses de tratamento conservador com inibidores da ECA e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina estão firmemente estabelecidos como o único tratamento necessário para mais de 75% dos pacientes.^{4,30}

Corticoterapia oral para pacientes com TFG > 30 ml/min e proteinúria > 750 mg/dia após seis meses de tratamento com inibidores da ECA/BRA retarda a progressão e reduz a incidência de DRT.³⁰⁻³² Evidências recentes sugerem que a administração de corticosteroides de forma a ter apenas o intestino delgado como alvo com absorção sistêmica mínima (budesamida) é também benéfica na redução da proteinúria, além de potencialmente retardar a progressão da doença.³³

Embora imunossupressão adicional (azatioprina, ciclofosfamida ou MMF) tenha reduzido as taxas de excreção de proteína de indivíduos com NÍgA em alguns estudos, nenhum benefício na preservação da função renal foi demonstrado. Assim, estes agentes não são geralmente recomendadas, exceto em casos raros de pacientes com doença crescêntica rapidamente progressiva.^{30,32} Vários estudos não conseguiram identificar com clareza os benefícios de óleo de peixe ou da amigdalectomia para a NÍgA progressiva, embora o óleo de peixe em doses > 3,3 g/dia seja recomendado em algumas diretrizes.^{4,30} Não há dados confiáveis sobre a eficácia de agentes biológicos como rituximabe e eculizumabe, ou PDGF e inibidores de TGFβ para NÍgA, embora vários estudos sobre o assunto estejam em andamento.^{5,30}

A recidiva histológica da NÍgA ocorre em até 30% dos enxertos renais, mas geralmente se manifesta apenas como deposição mesangial de IgA por IF. Casos de recidiva apresentam manifestações clínicas significativas em cerca de 13% dos casos e tem impacto mínimo sobre a sobrevida do enxerto a longo prazo em comparação a outras glomerulonefrites recorrentes.³⁴

GN ANTI-MBG

PATOGÊNESE DA GN ANTI-MBG

Embora rara, a doença por anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-MBG) continua a ser o protótipo da doença autoimune no homem. A doença é responsável por cerca de 12% dos pacientes norte-americanos com GN crescêntica rapidamente progressiva. Mais de 80% dos pacientes tem formação de crescentes em > 50% dos glomérulos.³⁵ Muito do que sabemos sobre a patogênese imunológica das doenças glomerulares agudas e inflamatórias tem origem nos estudos com modelos animais para a doença anti-MBG (“nefrite nefrotóxica,” NTN) desenvolvida a partir da transferência de IgG anti-MBG heterólogo para várias espécies diferentes (coelho, ovelha, macaco, rato, camundongo, cobaia).^{3,36,37}

A etiologia da doença permanece desconhecida, embora infecções anteriores - bacterianas e virais - tenham sido frequentemente observadas, e mimetismo molecular

entre MBG e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) de várias bactérias, especialmente o *Clostridium botulinum*, tenha sido demonstrado.^{1,38} A exposição a toxinas pulmonares tais como hidrocarbonetos, formaldeído e fumaça de cigarro, bem como a algumas drogas, também têm sido vista como etiológica, baseado primariamente em vários relatos de caso. A doença ocorre com maior frequência em associação com GN membranosa e vasculite associada a ANCA (VAA), e 20-30% dos pacientes com GN anti-MBG na maioria das séries são também positivos para ANCA.^{37,39} Os mecanismos moleculares responsáveis pelas associações entre anti-MBG e GN membranosa ou VAA ainda são desconhecidos.^{39,40}

Há uma forte associação com HLA DRB1-1501, que está presente em mais de 80% dos pacientes com doença anti-MBG e aumenta o risco para a doença por mais de oito vezes. Esta é a associação mais forte entre HLA e qualquer doença autoimune reconhecida até a presente data. DBR1-0701 tem efeito protetor.⁴¹

O antígeno nefritogênico no homem é um fragmento de 14 aminoácidos do domínio de NC1 do colágeno tipo IV com alguma reatividade observada também com colágeno de tipo III.⁴² O antígeno é sequestrado e deve passar por uma mudança conformacional para se tornar acessível aos anticorpos ou linfócitos T circulantes.⁴² O que induz esta alteração conformacional, e se ela ocorre antes ou após a indução de uma resposta imunológica à MBG não é sabido, embora um papel para a lesão oxidante tenha sido proposto.⁴² Foi demonstrado que os anticorpos IgG1 e IgG3 anti-MBG que ativam o complemento pela via clássica e os linfócitos T helper, predominantemente os linfócitos Th17 reativos com epítomos de linfócitos T MBG, são capazes de transferir a doença glomerular independentemente um do outro e que os dois mecanismos provavelmente são ativos na espécie humana.^{3,43} Uma variante de IgG4 da doença anti-MBG, muitas vezes com ensaios ELISA negativos para o anticorpo, foi recentemente descrita em mulheres jovens que, paradoxalmente, apresentam doença grave com bons desfechos.⁴⁴ Anticorpo para um peptídeo complementar na cadeia alfa III do colágeno tipo IV apresentou características nefritogênicas experimentalmente e presença na espécie humana, semelhante ao caso do cPR3 na VAA (veja abaixo). Porém, o papel patogênico destes anticorpos no homem não foi estabelecido.⁴⁵ Há vários relatos de pacientes com testes positivos para anticorpo anti-MBG sem presença de doença pulmonar ou renal. São os chamados “anticorpos anti-MBG naturais.”⁴⁶ Na maioria destes pacientes, a especificidade do anticorpo

é semelhante à dos pacientes com doença clínica ativa. Alguns autores acreditam que a perda de regulação destes anticorpos naturais pode levar a títulos muito mais elevados e patogenicidade.⁴⁶ No entanto, alguns pacientes também apresentam anticorpos para componentes aparentemente não nefritogênicos da MBG.⁴⁶

O papel da ativação do complemento, através das vias clássica e alternativa, na mediação da porção induzida pelo anticorpo da doença foi bem estabelecido experimentalmente e sugerida no homem por deposição glomerular de componentes de ambas as vias clássica e alternativa e níveis séricos e urinários aumentados de produtos da ativação do complemento correlacionados a gravidade da doença e desfecho.^{47,48}

TRATAMENTO DA GN ANTI-MBG

O tratamento bem-sucedido da doença anti-MBG exige o pronto reconhecimento da entidade antes que a creatinina sérica ultrapasse cerca de 5,7 mg/dl, a anúria se estabeleça ou a diálise se faça necessária.⁴⁹⁻⁵¹ Embora a creatinina sérica de corte para o tratamento bem-sucedido de 5,7 seja arbitrária, não restam dúvidas de que a GN anti-MBG rapidamente progressiva seja uma emergência médica e de que a necessidade de tratamento seja urgente. O regime de tratamento recomendado consiste em corticosteroides, inicialmente em pulsoterapia endovenosa com 1000 mg três vezes ao dia, ciclofosfamida oral e troca de plasma, geralmente realizada diariamente ou em dias alternados durante duas a três semanas até que o anticorpo anti-MBG não seja mais detectado soro.⁵²⁻⁵⁴ Imunoabsorção e troca de plasma com dupla filtração podem remover anticorpos um pouco mais eficientemente do que a troca de plasma convencional, embora o impacto sobre o desfecho destes tratamentos mais caros e menos disponíveis não tenha sido estabelecido.^{55,56} Sete relatos de caso bem-sucedidos de depleção de linfócitos B utilizando rituximabe foram publicados com pacientes que recuperaram a função renal após serem submetidos a diálise,⁵⁷⁻⁶⁰ mas o tempo necessário para a depleção de linfócitos B e redução dos níveis de anticorpos que ocorrem com rituximabe (2-4 semanas) nesta doença rapidamente progressiva que exige intervenção terapêutica imediata tornam esta uma opção menos atraente de terapia de indução primária.

O transplante é uma opção segura e eficaz se o anticorpo anti-MBG não tiver sido detectado por seis meses e se doença pulmonar ativa não estiver presente.^{34,52,61}

Na ausência de ANCA, a doença anti-MBG raramente recorre, talvez por causa da forte recuperação das populações de linfócitos T reguladores. Por conseguinte, terapia imunossupressora de manutenção não é recomendada.⁵²

Contudo, se o paciente for um dos 20-30% e indivíduos com positividade dupla para anticorpos anti-MBG e ANCA, a recorrência dos sintomas de vasculite é comum e a imunossupressão de manutenção como descrito abaixo para VAA deve ser instituída.^{37,40,52}

VASCULITE ASSOCIADA A ANCA (VAA)

PATOGÊNESE DA VAA

As atuais classificações patológicas das vasculites associadas ao ANCA (VAA) que normalmente acometem o glomérulo incluem a poliangiíte microscópica (PAM), a granulomatose com poliangiíte (GPA, anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) e a granulomatose eosinofílica (anteriormente doença de Churg-Strauss).⁶² No entanto, recentes estudos de associação por varredura genômica indicaram que pacientes com anti-MPO e anti-PR3 tem genótipos diferentes que se correlacionam melhor com a especificidade do anticorpo ANCA do que com as manifestações clínicas de PAM ou GPA, sugerindo que clínicos e ensaios de tratamento clínico devam utilizar estes parâmetros genéticos ou sorológicos em vez de PAM e GPA para definir subgrupos de VAA para fins de tratamento.⁶³ As manifestações renais de todas estas vasculites de pequenos vasos positivas para anticorpos ANCA incluem frequentemente GN necrosante focal sem depósitos imunológicos glomerulares significativos (“pauci-imune”), crescentes em mais de 50% dos glomérulos e progressão rápida em muitos casos.^{40,62} Cerca de 10-20% dos pacientes com PAM típica ou granulomatose eosinofílica são negativos para ANCA nos testes ELISA convencionais (veja abaixo).⁶⁴⁻⁶⁶

Há evidências consideráveis de que as infecções, tanto bacterianas como virais, sejam agentes etiológicos comuns na VAA, conforme originalmente descrito na associação com infecção pelo vírus Ross River (revisto em ¹). Exposições ambientais não infecciosas a drogas (hidralazina, propiltiouracila e recentemente cocaína adulterada com levamisol) também tem sido citadas.^{1,64-66} Vários mecanismos pelos quais uma resposta imune inata inicial à infecção pode ser transformada em uma resposta imune adaptativa antígeno-específica foram identificados na VAA, incluindo mimetismo molecular, complementaridade de auto-antígeno e conformação de epítomos.^{1,3} A resposta autoimune resultante a MPO (ou PR3) inclui tanto componentes humorais (ANCA) como de linfócitos T.^{1,3, 64-66}

O papel do anticorpo anti-MPO na mediação da VAA foi estabelecido por estudos *in vitro* e *in vivo*.^{3,64-66} A MPO normalmente localiza-se nos grânulos primários

dos neutrófilos, mas muda-se para a superfície celular em resposta a citocinas inflamatórias tais como IL1 e TNF. Estas citocinas também aumentam a expressão de moléculas de adesão leucocitária nos neutrófilos e nas células endoteliais capilares, facilitando assim a localização de neutrófilos nos capilares glomerulares.⁶⁶ A IgG anti-MPO então se liga à MPO na superfície dos neutrófilos, levando à ativação da célula e à liberação de vários mediadores inflamatórios, incluindo oxidantes, proteases, a própria MPO e armadilhas extracelulares neutrofílicas (NETs).^{3,65,66} As NETs contêm proteína MPO (ou PR3) e DNA numa teia de histona/cromatina, e são consideradas os principais efetores da lesão mediada por neutrófilos e podem circular, apresentar antígenos ao sistema imunológico, promover a hipercoagulabilidade e ativar a via alternativa do complemento.⁶⁶⁻⁶⁹ Um modelo murino *in vivo* de vasculite associada a ANCA foi utilizado para confirmar o papel de neutrófilos e complemento na VAA. A maioria dos estudos indica que C5a e seu receptor são componentes de suma importância.^{66,69,70}

Outros estudos também confirmaram a capacidade de linfócitos T sensibilizados para MPO de mediar a GN necrosante focal com crescentes em modelos animais com localização de MPO na parede capilar^{3,71} e presença elevada de linfócitos T reativos com MPO em pacientes com VAA.⁷² Por fim, a MPO livre, presente em quantidades significativas nos glomérulos na VAA,⁷³ pode reagir com um haleto e causar a halogenação das estruturas glomerulares, produzindo graves lesões teciduais de forma independente dos anticorpos ou linfócitos T.⁷⁴ No homem é provável que os três mecanismos de lesão relacionados à MPO (anticorpos, linfócitos T e lesão direta mediada pela MPO) se manifestem, com os anticorpos possivelmente desempenhando um papel mais importante na localização/ativação de neutrófilos e na ativação do complemento, enquanto que os linfócitos T contribuem para a necrose focal e formação de crescentes.^{3,75}

Cerca de 10-20% dos pacientes com PAM clinicamente típica e granulomatose eosinofílica são ANCA-negativos nos exames comerciais convencionais.^{64,65} Várias observações podem explicar este fato. Um anticorpo ANCA diferente dirigido para HLAMP2 e antígeno presente tanto nos neutrófilos como nas células endoteliais foi relatado em 67% dos pacientes com VAA examinados em um laboratório,⁷⁶ em achado não confirmado por outros.⁷⁷ Este anticorpo reconhece o antígeno da fímbria bacteriana FimH, o que fortalece o argumento a favor da etiologia de mimetismo infeccioso/molecular nesses pacientes, e transfere a doença em roedores, corroborando, assim, o mecanismo do

anticorpo anti-endotelial para a VAA.⁷⁶ Outras variantes da ANCA que podem ser relevantes incluem os anticorpos reativos com epítomos em MPO que são bloqueados pela ceruloplasmina circulante, o que explicaria alguns dos resultados de ANCA-negativo observados nos exames.⁷⁸ Por fim, a cerca de 30% dos pacientes apresentam um anticorpo anti-idiotípico dirigido para um anticorpo não patogênico contra a cadeia anti-sense de PR3 (PR3 complementar, ou cPR3) (complementaridade de auto-antígeno).^{79,80} Estes anticorpos anti-idiotípicos são reativos com PR3 e com padrões moleculares associados a patógenos de diversas bactérias que podem ser etiológicas para VAA.⁷⁹ As funções destas variantes de ANCA na mediação da GN em VAA estão atualmente sob investigação.

TRATAMENTO DE VAA

O tratamento da VAA, como o tratamento da nefrite lúpica (ver abaixo), é dividido em etapas de indução e manutenção.^{81,82} Apesar de seu papel putativo na patogênese da VAA, os anticorpos ANCA geralmente não são biomarcadores confiáveis para atividade da doença.⁸³ No entanto, estudos recentes sugerem que conversão significativa do acometimento renal de negativo para positivo ou elevação nos níveis ANCA são preditores de recidiva,^{84,85} e que geralmente recidivas importantes não ocorrem em pacientes ANCA-negativos. Um estudo sugere que os sentimentos subjetivos dos pacientes acerca da atividade de sua doença são um melhor preditor de recidiva do que os biomarcadores disponíveis.⁸⁶

Corticosteroides continuam a ser o medicamento de referência em ambas as fases do tratamento, sendo geralmente administrados inicialmente como pulsoterapia endovenosa (1000 mg) por três dias, seguida de uma dose oral de 1 mg/kg for 3-4 meses e com redução gradativa da dose à razão de 5-10 mg/dia ou através da administração do medicamento dia sim dia não.^{52,64,65} A corticoterapia deve ser continuada em baixas doses após a remissão até o desaparecimento dos sinais de atividade da doença, sem a administração de imunossuppressores.

A adição de um fármaco citotóxico, geralmente a ciclofosfamida, melhorou os desfechos em comparação ao tratamento com corticosteroides apenas.^{87,88} A terapia de indução padrão com corticosteroides e ciclofosfamida resulta em taxa inicial de remissão de cerca de 80% após um ano, taxa de recidiva de 50% e taxa de mortalidade de 25% em cinco anos.⁸⁹ Ensaios terapêuticos recentes tentado diminuir a dose de ciclofosfamida para reduzir a ocorrência de eventos adversos, definir abordagens não-esteroides para minimizar a exposição a corticosteroides e

identificar tratamentos alternativos que sejam tão ou mais eficazes com menos efeitos adversos.^{65,66} Ciclofosfamida endovenosa e oral exibiram desfechos comparáveis de curto prazo com o regime endovenoso utilizando baixas doses totais de ciclofosfamida (CYCLOPS),⁹⁰ mas à custa de uma taxa de recidiva um pouco maior.⁹¹ Ensaios recentes (RAVE, RITUXIVAS) compararam a depleção de linfócitos B com rituximabe (500-1000 mg EV a cada duas semanas X4) com indução com ciclofosfamida oral e endovenosa e relataram níveis de eficácia comparáveis (e incidência comparável de eventos adversos significativos).⁹²⁻⁹⁴ Os resultados do RAVE foram mantidas até 18 meses⁹⁵ no subgrupo de pacientes com acometimento renal grave.⁹⁶ Na maioria dos ensaios, a resposta dos pacientes MPO-ANCA à imunossupressão (remissão sustentada em 70-80%) foi melhor do que a observada em pacientes PR3-ANCA (30% com remissão sustentada), além de apresentarem menores taxas de recidiva.^{81,82} Devido ao início imediato de ação e a vasta experiência com o medicamento, a maioria dos médicos prefere a ciclofosfamida como primeira escolha para terapia de indução em pacientes com doença crescêntica severa e aguda.⁹⁷ Atualmente o rituximabe é o medicamento de escolha para pacientes com recidivas frequentes, indivíduos com doença mais branda, especialmente se fertilidade ou risco de malignidade são variáveis significativas, e para as pessoas para quem a indução com ciclofosfamida não é eficaz, para os que atingem a exposição acumulada máxima ao fármaco (cerca de 36 gramas) ou que sofrem recidivas após a indução com ciclofosfamida.⁹⁸

O papel da troca de plasma na terapia de indução para VAA não é claro.⁹⁹ Um ECR em estágio inicial em que troca de plasma foi somada ao tratamento medicamentoso convencional com corticosteroides/imunossupressores em pacientes com doença grave (creatinina sérica > 5,8 mmol/L ou em diálise por menos de duas semanas) (estudo MEPEX) mostrou melhores resultados de curto prazo no grupo de troca de plasma após três e 12 meses,¹⁰⁰ achado este confirmado pela meta-análise de todos os estudos existentes.^{91,93} Entretanto, apesar do seguimento de longo prazo ter confirmado uma redução na ocorrência de doença renal terminal (DRT), nenhum benefício de sobrevida foi observado no grupo de troca de plasma.^{99,101} Esperemos que o estudo PEXIVAS, sendo realizado com pacientes com doença menos grave, esclareça esta questão.¹⁰²

A fase de manutenção do tratamento da VAA é concebido para evitar recidivas, claramente associadas com desfechos piores.¹⁰³ O estudo IMPROVE demonstrou

que azatioprina é mais eficaz do que micofenolato mofetil (MMF) na manutenção da remissão, em regime mantido por 12-18 meses (com baixas doses de corticosteroides).¹⁰³ Por conta do melhor prognóstico dos pacientes MPO-ANCA, apenas corticosteroides em baixas doses podem ser utilizados como terapia de manutenção em indivíduos em remissão completa sem anticorpos ANCA.¹⁰³ No entanto, estudos recentes demonstraram superioridade do rituximabe em relação a AZA como terapia de manutenção em VAA, além de relatarem reduções acentuadas na recidivas quando rituximabe, geralmente dado na indução a cada 4-6 meses, é também administrado na terapia de manutenção.^{104,105} Em um estudo observacional com 172 pacientes, a sobrevida de longo prazo dos pacientes com VAA mantidos em tratamento com rituximabe a cada quatro meses foi igual à da população em geral.¹⁰⁶ Embora as diretrizes do KDIGO recomendem tratar novamente os pacientes recidivantes com o mesmo esquema utilizado na indução, a tendência de aumento do uso de agentes de depleção de linfócitos B e diminuição do uso da terapia imunossupressora padrão para indução e manutenção na VAA provavelmente continuará a se manifestar, à medida que estudos mais bem controlados, com seguimento mais prolongado e agentes bloqueadores ou de depleção de linfócitos B mais eficazes forem lançados. Terapia imunossupressora para GN não deve ser continuada por mais de quatro meses depois que o paciente necessita de diálise, uma vez que a recuperação da função renal é extremamente rara e a incidência de eventos adversos é elevada.⁵²

Transplante é uma opção segura e eficaz para VAA quando os sinais de doença ativa estiverem ausentes por 12 meses ou mais, de modo a permitir a recuperação da terapia imunossupressora para a doença original.^{61,107} A taxa de recidiva é de cerca de 9% e pode ser renal, sistêmica ou ambas, e não há relatos na literatura de alteração da sobrevida do enxerto.⁶¹ Não há parâmetros sorológicos que impeçam o transplante ou prevejam a ocorrência de recidiva, incluindo níveis elevados de anticorpos ANCA.⁵²

NEFRITE LÚPICA

PATOGÊNESE DA NEFRITE LÚPICA

A nefrite lúpica (NL) é uma outra forma de GN autoimune em que os conceitos de patogênese e tratamento mudaram ao longo da última década.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Estudos de associação por varredura genômica identificaram mais de 50 fatores de risco genéticos (polimorfismos) em LES, incluindo SNPs envolvidos na sinalização de IFN1/NFKB, sinalização de linfócitos B, sinalização de

linfócitos T, via clássica do complemento e mecanismos de apoptose/depuração de detritos/imunocomplexos que garantem baixos níveis de DNA nos compartimentos extracelulares.¹¹¹⁻¹¹³ Com algumas exceções, tais como PDGF e ABIN1, até o momento nenhum fator de risco genético específico para NL foi consistentemente identificado.¹¹⁴

Os fatores etiológicos no LES são diversos e incluem infecção viral, especialmente por EBV, certos fármacos e exposição a luz UV.^{1,108,109} Há uma notável semelhança entre o ambiente imunológico no LES e o ambiente estimulado por infecções virais que iniciam as vias de sinalização de interferon tipo I (IFN- α) resultando em uma “assinatura” da expressão gênica específica observada em infecções virais e no LES.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Com efeito, foi demonstrado que o IFN- α é essencial para o desenvolvimento do LES em modelos animais espontâneos e induzidos.^{117,118}

Independentemente da etiologia, dados substanciais associam defeitos nos mecanismos de clearing de células apoptóticas a apresentação de nucleossomos contendo DNA com revestimento catiônico de histonas para o sistema imunológico provocando resposta autoimune.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ A resposta anti-DNA e anti-nucleossômica dos linfócitos B leva à formação de depósitos imunes nos glomérulos que contêm esses componentes nucleossômicos. Estudos de anticorpos eluídos a partir de glomérulos de pacientes com NL proliferativa revelam que estes se dirigem principalmente contra os componentes das NETs - nucleossomos, DNA e histonas.¹¹⁹ Não se sabe se em humanos estes depósitos refletem o aprisionamento passivo de ICCs pré-formados ou a formação *in situ* de depósitos provavelmente iniciada pela ligação do componente altamente catiônico da histona dos nucleossomos aos sítios aniônicos glomerulares para servir como antígenos “plantados”. No entanto, o grau de inflamação induzida pelos depósitos sugere uma origem *in situ*.³ Depósitos mesangiais e subendoteliais em doença proliferativa Classe II-IV provavelmente tem origem semelhante. Existe também evidência de que alguns anticorpos anti-DNA podem reagir diretamente com as células glomerulares e outros componentes (e que alguns anticorpos não-DNA-específicos na NL sejam direcionados aos componentes glomerulares) e causar doença.¹¹¹

Acredita-se que a lesão glomerular provocada por estes depósitos seja principalmente mediada pelo complemento, como indicam a ativação da via clássica, da MBL e da via alternativa em função dos níveis de componentes do complemento e produtos de ativação no

soro, urina e tecido de biópsia.^{121,122} Embora as medições dos níveis séricos de componentes do complemento e dos níveis de uma variedade de auto-anticorpos, incluindo anti-nucleossomos, anti-DNA e anti-C1q, sejam frequentemente anormais, tais estudos não conseguiram estabelecer com clareza qualquer um destes biomarcadores como medidores confiáveis de atividade da doença em pacientes com NL. Relatos recentes sugerem que os níveis de anti-C3b podem identificar pacientes com tendência a exacerbação da atividade da doença renal.¹²³

Cerca de 10-20% dos pacientes com NL terão lesões glomerulares membranosas ou Classe V.¹²⁴ Estes pacientes são significativamente diferentes daqueles com mais lesões proliferativas em áreas como patologia, manifestações clínicas e, provavelmente, patogênese. Clinicamente, os pacientes com lesão Classe V são frequentemente jovens mulheres que se apresentam com síndrome nefrótica, sem necessariamente apresentarem de início os parâmetros sorológicos sugestivos de LES.^{108,109} Em comparação à nefropatia membranosa (NM) primária, em que os depósitos imunes são exclusivamente sub-epiteliais, na nefropatia lúpica membranosa os depósitos de IgG são compostos de IgG1-3 em vez de IgG4, como no caso da NM primária, contem outras classes de imunoglobulinas incluindo IgM, IgA e IgE, podem ser normalmente encontrados em sítios subendoteliais e mesangiais em vez de exclusivamente no espaço sub-epitelial, além de serem acompanhados por estruturas túbulo-reticulares *viral-like*.^{125,126} Além de distinguir esses pacientes daqueles com NM primária, é também importante distingui-los de indivíduos com podocitopatia lúpica, na qual pacientes com lúpus apresentam síndrome nefrótica grave não explicável pela escassez de depósitos de complexos imunes na biópsia.¹²⁷ Atualmente acredita-se que estes pacientes tenham uma variante da síndrome nefrótica de lesão mínima (SNLM) sobreposta a uma NL relativamente discreta.¹²⁷ Não sabemos se a SNLM em alguns pacientes com lúpus ocorre por coincidência ou relação patogênica.

TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA

Como na VAA discutida acima, o tratamento da nefrite lúpica é convencionalmente considerado em termos de etapas de indução e manutenção.^{128,129} A abordagem terapêutica também é baseada nos achados da biópsia renal categorizados segundo a classificação ISN/RPA de 2004, embora algumas modificações e atualizações deste sistema tenham propostas recentemente.^{130,131} Contudo, a concordância entre os resultados da biópsia renal e

os achados clínicos da NL é imperfeita, com 33% dos pacientes avaliados como em remissão clínica completa apresentando sinais de doença ativa na biópsia e 62% dos indivíduos avaliados como com doença inativa pela biópsia ainda apresentando sinais de doença ativa.¹³² As diretrizes atuais de tratamento são formuladas e publicadas por três grupos principais: as diretrizes do US KDIGO,⁵² do *American College of Rheumatology*¹³³ e as recomendações do *Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* (EULAR/ERA-EDTA) para o manejo da nefrite lúpica adulta e pediátrica,¹³⁴ com apenas pequenas diferenças entre si.¹²⁹

Todas as diretrizes recomendam que os pacientes com sinais de acometimento renal recebam inibidores da ECA/BRA para controlar a pressão arterial e reduzir a excreção de proteínas na urina ao nível mais baixo possível, em modalidade de tratamento que comprovadamente reduz significativamente a proteinúria e diminui o risco de doença renal ativa uma década mais tarde.^{52,135} O estudo LUMINA demonstrou que o tratamento de pacientes com hidroxiquina, fármaco geralmente recomendado para todos os pacientes, reduz a probabilidade de desenvolvimento de doença renal terminal, proteinúria e taxa de filtração glomerular < 50 ml/min.^{52,129,136} As recomendações de corticoterapia iniciam-se a partir de doença Classe II e proteinúria superior a 3,0 g/dia e estendem-se a todos os pacientes com doença mais grave.^{52,129,133,134} Os corticosteroides são geralmente iniciados com pulsoterapia de metil prednisona, 500-1000 mg/dia em dias alternados, durante três dias, seguido de prednisona oral ou equivalente, 1 mg/kg/dia ou 2 mg/kg em dias alternados, reduzindo-se a dose lentamente a 5-10 mg/dia durante cerca de três meses e continuando a dose até que uma resposta completa sustentada seja alcançada e mantida sem a administração de imunossuppressores.^{52,129} Embora a maioria dos pacientes com NL ativa necessite de imunossupressão adicional, um curso curto de monoterapia com corticosteroides em alguns pacientes com doença leve é aceitável.

A adição de imunossupressão, principalmente ciclofosfamida, tem provado ser mais eficaz na supressão da atividade da doença e na preservação da função renal (mesmo quando a função renal inicial é reduzida) e no tratamento de episódios agudos do que corticosteroides sozinhos, embora 4-5 anos de seguimento sejam necessários para demonstrar benefício.¹³⁷ Ciclofosfamida endovenosa é tão eficaz quanto ciclofosfamida oral com dose cumulativa menor.¹³⁸ O regime de ciclofosfamida atualmente mais utilizado é o protocolo “Euro-lupus,”

que prescreve 500 mg de ciclofosfamida dada seis vezes a cada duas semanas (cerca de 3.5 gms) antes de se passar para uma droga menos tóxica como a azatioprina para manutenção.¹³⁸ Entretanto, para os pacientes com doença aguda grave, muitos clínicos ainda preferem começar a indução com dose mais elevada, seguindo o protocolo do NIH (500-1000 mg/m²/mês por seis meses; cerca de 8,5 Gms), que foi melhor estudado em tais pacientes.^{128,129} A troca de plasma não conquistou um lugar no tratamento da NL grave, exceto quando há componente da microangiopatia trombótica ou síndrome antifosfolípide.¹³⁹

Na busca permanente por medicamentos com eficácia equivalente ou superior e menor toxicidade do que a ciclofosfamida, estudos ao longo da última década tem focado principalmente na micofenolato mofetil (MMF), estabelecendo o MMF como um medicamento oral de eficácia (e taxa de eventos adversos) semelhante à ciclofosfamida,¹⁴⁰ mas com popularidade muito maior entre os pacientes, por evitar a queda de cabelo e a toxicidade para a medula óssea associados à terapia com ciclofosfamida. O MMF, normalmente usado para indução com dose de 2,5-3,0 g/dia, tem eficácia equivalente à ciclofosfamida na indução da remissão a curto prazo (50-60%)¹⁴⁰ e resultados confirmados em várias populações, incluindo adolescentes e pacientes com doença inicial grave e eGFR < 30 ml/min.^{141,142} No entanto, o MMF não tem uma taxa de eventos adversos significativamente mais baixa do que a ciclofosfamida, e parece estar associado com menor tempo até recidiva e maior taxa de recidiva a longo prazo.^{143,144} Assim, a maioria dos clínicos ainda prefere induzir a remissão inicial na NL grave (doença Classe IV ou > 15% crescentes na biópsia, depósitos subendoteliais por ME, proteinúria > 2 g/dia e diminuição da TFG em pacientes caucasianos) com corticosteroides/ciclofosfamida usando os protocolos Euro-Lupus ou NIH.¹⁴⁴ O MMF é a terapia de indução preferencial para pacientes com doença discreta ou recidivante, assim como para indivíduos negros, asiáticos, pacientes com problemas de fertilidade, sujeitos para quem a ciclofosfamida não teve eficácia ou que estejam se aproximando do limite de exposição cumulativa a longo prazo para a ciclofosfamida, fator associado a risco aumentado de malignidade (cerca de 36 gramas).^{109,144} Com seleção adequada, cerca de 80% dos pacientes com NL pode alcançar a remissão a longo prazo.^{109,138,144} Estudos recentes demonstraram que tacrolimus é equivalente a MMF em pacientes asiáticos com NL como terapia de indução (embora recidivas e progressão possam ocorrer a taxas mais elevadas do que

com MMF), indicando uma nova opção para os pacientes que não conseguem tolerar ou que não respondem a ciclofosfamida ou MMF.¹⁴⁵

Diferentemente da VAA, em que dois ensaios clínicos randomizados demonstraram que a depleção de linfócitos B não é inferior a ciclofosfamida endovenosa em terapia de indução (veja acima), na NL dois ensaios não conseguiram mostrar qualquer vantagem do rituximabe quando o medicamento foi adicionado à terapia convencional com MMF ou ciclofosfamida.^{146,147} Contudo, a meta-análise de vários ensaios de rituximabe em NL indica benefício com taxas de resposta superiores a 80% em pacientes refratários com NL e taxa de recidiva de cerca de 24%.¹⁴⁸ A comunidade do lúpus permanece otimista com relação ao papel que será identificado para a depleção de linfócitos B na NL por estudos maiores e melhores.^{148,149} Enquanto isso, alguns clínicos estão empregando rituximabe para indução, especialmente em pacientes mais jovens do sexo feminino. O medicamento também é comumente usado como terapia de resgate em pacientes que não respondem à indução com ciclofosfamida ou MMF, que tem recidiva ou contraindicações para seu uso.¹⁴¹

Outra possível indicação de um futuro papel para o rituximabe na NL surgiu do estudo “Rituxilup,” em que os pacientes (40% classe III-IV, 43% classe V) foram tratados com 500 mg de pulsoterapia com corticosteroides e duas infusões de rituximabe separadas por um período de duas semanas seguido por terapia de manutenção com MMF sem corticosteroides orais.¹⁵¹ Os resultados (86% com remissão completa ou parcial e taxa de recidiva de 24% após um ano) são comparáveis aos obtidos com indução com ciclofosfamida ou MMF no estudo ALMS e foram melhores para os pacientes com doença classe V.¹⁵¹ Ensaios clínicos randomizados mais definitivos sobre este regime sem corticosteroides estão em andamento.

Cerca de 50% dos pacientes com NL que alcançam remissão inicial após protocolos de indução com ciclofosfamida/corticosteroides ou MMF/corticosteroides sofrem recidiva.^{128,129,140,144} Não há parâmetros sorológicos que prevejam a recidiva com melhor precisão do que os parâmetros clínicos convencionais. Redução da Uprot para < 1,0 g/dia no prazo de seis meses (ou < 0,8 g em 12 meses) é preditor para Scr < 1,4 após 10 anos.¹⁵² O seguimento de longo prazo dos indivíduos incluídos no estudo ALMS comparando corticosteroides/ciclofosfamida com corticosteroides/MMF para indução incluiu a comparação de MMF e azatioprina como terapia de manutenção para prevenir recidiva. Os resultados mostraram uma clara vantagem do MMF sobre a azatioprina como terapia de manutenção em toda

a coorte, mas equivalência dos dois medicamentos em pacientes brancos.¹⁵³ Há poucos dados sobre a duração adequada da terapia imunossupressora de manutenção na NL, mas a maioria das diretrizes recomenda pelo menos um ano após a remissão completa e 3-4 anos após remissão parcial.^{52,129}

Os dados disponíveis sugerem que a resposta dos pacientes com NL Classe V à terapêutica de indução com ciclofosfamida/corticosteroides e MMF/corticosteroides é aproximadamente a mesma após seis meses, mas inferior ao alcançado em lesões mais proliferativas.¹⁵⁴ As recomendações atuais ditam que os pacientes com lesões Classe V puras, menos de 3,0 g de proteinúria e função renal estável devem ser tratados com terapia de suporte antiproteinúrica, reservando a indução com ciclofosfamida ou MMF apenas para pacientes que não respondam ao tratamento mais conservador com proteinúria > 3,0 g ou evidência de queda progressiva da TFG.^{128,129} A resposta ao rituximabe dos pacientes com NL membranosa no estudo Rituxilup (37% de remissão completa após um ano) sugere um possível papel para a depleção de linfócitos B nestes pacientes, mas dados adicionais advindos de ensaios clínicos são necessários.¹⁵¹

Transplante é uma opção segura e eficaz para pacientes com DRT secundária a NL se os sinais de doença ativa e evidência de síndrome antifosfolípide estiverem ausentes.^{34,61,155} Cerca de 50% dos pacientes exibem sinais de recidiva na biópsia, mas a maioria destes são de classe I ou II, sem qualquer associação com manifestações clínicas ou efeito significativo sobre a sobrevivência do enxerto.⁶¹ Vários fatores de risco para NL recidivante foram identificados, incluindo idade, sexo feminino, etnia africana ou não-hispânica, doador vivo com parentesco e presença de anticorpos antifosfolípide.

Na presença de algum desses sinais ou de sinais destacados de trombose na biópsia, o transplante deve ser prorrogado por seis meses e terapia com anticoagulantes iniciada e mantida.^{34,61,155} Não há outras contraindicações sorológicas para o transplante ou preditores de recidiva na NL.

CONCLUSÕES

A última década testemunhou um rápido progresso na compreensão dos mecanismos patogênicos que causam a GN. O papel da disfunção da proteína reguladora do complemento na GN relacionada a infecção e outras modalidades da doença, mecanismos autoimunes como anticorpos anti-glicano na NlgA, anticorpos ANCA e complemento na VAA e nucleossomos na NL, foram esclarecidos recentemente e todos tem implicações

terapêuticas. O esclarecimento dos fatores genéticos que determinam quais indivíduos apresentarão respostas nefritogênicas a insultos ambientais específicos e quais estarão protegidos, bem como uma melhor compreensão dos eventos etiológicos da GN, fortalecem ainda mais a esperança de que futuros tratamentos possam não só ser dirigidos seletivamente para eventos imunológicos nefritogênicos específicos em tempo real, mas também que os eventos adversos que acompanham a aplicação de tais terapias possa ser minimizada. Tratamentos biológicos mais recente, seletivos e menos tóxicos, como a depleção de linfócitos B e inibição do complemento, começam a encontrar seu uso clínico em várias formas de GN. Estes agentes, e uma série de outros mais recentes ainda em desenvolvimento, prometem finalmente afastar o tratamento destas doenças renais importantes da dependência exclusiva dos corticosteroides e imunossupressão generalizada, rumo a uma nova era de terapias renais personalizadas e sem corticosteroides, com agentes mais seguros e mais eficazes do que os medicamentos que tem sido os pilares da terapia há meio século.

REFERÊNCIAS

- Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* 2014;86:905-14. PMID: 24621918 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.49>
- Kronbichler A, Kerschbaum J, Mayer G. The Influence and Role of Microbial Factors in Autoimmune Kidney Diseases: A Systematic Review. *J Immunol Res* 2015;2015:858027. PMID: 26078982 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/858027>
- Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:381-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011030304>
- Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritis. *Lancet*, 2016 (in press)
- Karras A, Jayne D. New biologics for glomerular disease on the horizon. *Nephron Clin Pract* 2014;128:283-91. PMID:25402272 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000368593>
- Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:259-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.44>
- Stratta P, Musetti C, Barreca A, Mazzucco G. New trends of an old disease: the acute post infectious glomerulonephritis at the beginning of the new millennium. *J Nephrol* 2014;27:229-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-013-0018-z>
- Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:187-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010060611>
- Naicker S, Fabian J, Naidoo S, Wade S, Paget G, Goetsch S. Infection and glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007;29:397-414. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-007-0088-x>
- Natarajan G, Ramanathan S, Jeyachandran D, Balasubramanian T, Srinivasa Prasad ND, Thanigachalam D. Follow-up study of post-infectious glomerulonephritis in adults: analysis of predictors of poor renal outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:1210-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.144254>
- Rodríguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int* 2007;71:1094-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002169>
- Rodríguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1855-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008010092>
- Dixon FJ, Feldman JD, Vazquez JJ. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1961;113:899-920. PMID: 13723140 DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.113.5.899>
- Rodríguez-Iturbe B, Rabideau D, García R, Rubio L, McIntosh RM. Characterization of the glomerular antibody in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1980;92:478-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-92-4-478>
- Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:165-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1554-6>
- Sorger K, Gessler U, Hübner FK, Köhler H, Schulz W, Stühlinger W, et al. Subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis. Synopsis of clinical and pathological features. *Clin Nephrol* 1982;17:114-28. PMID: 7067173
- Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 2013;83:293-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.384>
- Sharma A, Rosales IA, Gorstein SV, Vasilyev A, Colvin RB, Smith RN. Successful Eculizumab Treatment of Atypical Postinfectious Glomerulonephritis/C3 Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;25 Abstract Suppl:501A.
- Hoy WE, White AV, Tipiloura B, Singh G, Sharma SK, Bloomfield H, et al. The multideterminant model of renal disease in a remote Australian Aboriginal population in the context of early life risk factors: lower birth weight, childhood post-streptococcal glomerulonephritis, and current body mass index influence levels of albuminuria in young Aboriginal adults. *Clin Nephrol* 2015;83:75-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP83S075>
- Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2015;88:974-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.252>
- Robert T, Berthelot L, Cambier A, Rondeau E, Monteiro RC. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trends Mol Med* 2015;21:762-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2015.10.003>
- 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. PMID:25305756 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3118>
- Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:360-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu343>
- Nasr SH, D'Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c18-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000324180>
- Worawichawong S, Girard L, Trpkov K, Gough JC, Gregson DB, Benediktsson H. Immunoglobulin A-dominant postinfectious glomerulonephritis: frequent occurrence in nondiabetic patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Hum Pathol* 2011;42:279-84. PMID: 2111456 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2010.07.009>
- 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;17:1724-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005090923>

27. 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;26:1503-12.
28. Daha MR, van Kooten C. Role of complement in IgA nephropathy. *J Nephrol* 2015 Nov 13. [Epub ahead of print] DOI:http://dx.doi.org/10.1007/s40620-015-0245-6
29. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016;89:167-75. PMID: 26759049 DOI:http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.322
30. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:320-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.59
31. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225-36. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415463
32. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, et al. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2248-58. DOI:http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014070697
33. Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Pählsson P, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3237-42. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr052
34. Menn-Josephy H, Beck LH Jr. Recurrent glomerular disease in the kidney allograft. *Front Biosci (Elite Ed)* 2015;7:135-48.
35. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164-77. PMID: 12631105 DOI:http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
36. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014;48-49:108-12. PMID: 24456936 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.024
37. Cui Z, Zhao MH. Advances in human antiglomerular basement membrane disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:697-705. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.89
38. Arends J, Wu J, Borillo J, Troung L, Zhou C, Vigneswaran N, et al. T cell epitope mimicry in antiglomerular basement membrane disease. *J Immunol* 2006;176:1252-8. PMID: 16394016 DOI:http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.1252
39. Kambham N. Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol* 2012;19:111-24. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0b013e318248b7a1
40. Jia XY, Hu SY, Chen JL, Qu Z, Liu G, Cui Z, et al. The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014;85:945-52. DOI:http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.364
41. Phelps RG, Rees AJ. The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyzing susceptibility to autoimmunity. *Kidney Int* 1999;56:1638-53. DOI: http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00720.x
42. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010;363:343-54. PMID: 20660402 DOI:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0910500
43. Wu J, Hicks J, Borillo J, Glass WF 2nd, Lou YH. CD4(+) T cells specific to a glomerular basement membrane antigen mediate glomerulonephritis. *J Clin Invest* 2002;109:517-24. DOI: http://dx.doi.org/10.1172/JCI13876
44. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, Selga D, Mölne J, Wieslander J, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63:289-93. PMID: 24189476 DOI:http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.032
45. Reynolds J, Preston GA, Pressler BM, Hewins P, Brown M, Roth A, et al. Autoimmunity to the alpha 3 chain of type IV collagen in glomerulonephritis is triggered by 'autoantigen complementarity'. *J Autoimmun* 2015;59:8-18. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.01.003
46. Cui Z, Wang HY, Zhao MH. Natural autoantibodies against glomerular basement membrane exist in normal human sera. *Kidney Int* 2006;69:894-9. PMID: 16518348 DOI: http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000135
47. Ma R, Cui Z, Liao YH, Zhao MH. Complement activation contributes to the injury and outcome of kidney in human anti-glomerular basement membrane disease. *J Clin Immunol* 2013;33:172-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9772-2
48. Ma R, Cui Z, Hu SY, Jia XY, Yang R, Zheng X, et al. The alternative pathway of complement activation may be involved in the renal damage of human anti-glomerular basement membrane disease. *PLoS One* 2014;9:e91250. DOI:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091250
49. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42. PMID: 11388816 DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009
50. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:219-27. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00005792-198507000-00003
51. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Jayne D, Farrington K. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(5):814-21. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu399
52. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
53. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82:840-56. PMID: 22895519 DOI:http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.280
54. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J* 2015;8:143-50.
55. Zhang YY, Tang Z, Chen DM, Gong DH, Ji DX, Liu ZH. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrol* 2014;15:128. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-128
56. Biesenbach P, Kain R, Derfler K, Perkmann T, Soleiman A, Benharkou A, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *PLoS One* 2014;9:e103568. DOI:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0103568
57. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, Daryanani I, Ledson T, Banerjee A, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM* 2012;105:195-7. PMID: 21258056 DOI: http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcr001
58. Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis* 2002;61:922-4. PMID: 12228164 DOI:http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.10.922
59. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case-based review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:567-72. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.10.007
60. Touzot M, Poisson J, Faguer S, Ribes D, Cohen P, Geffray L, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun* 2015;60:74-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.04.003

61. Sprangers B, Kuypers DR. Recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:126-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2013.07.004>
62. 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;65:1-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37715>
63. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214-23. PMID: 22808956 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1108735>
64. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides—advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:653-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.158>
65. Kallenberg CG. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S11-4.
66. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:463-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.103>
67. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:990-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013060606>
68. Wang H, Wang C, Zhao MH, Chen M. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways. *Clin Exp Immunol* 2015;181:518-27. PMID: 25963026 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12654>
69. Kallenberg CG, Heeringa P. Complement system activation in ANCA vasculitis: A translational success story? *Mol Immunol* 2015;68:53-6.
70. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:955-63. PMID: 12370273 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI0215918>
71. Ghali JR, Holdsworth SR, Kitching AR. Targeting IL-17 and IL-23 in Immune Mediated Renal Disease. *Curr Med Chem* 2015;22:4341-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867322666151030163022>
72. Nogueira E, Hamour S, Sawant D, Henderson S, Mansfield N, Chavele KM, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2209-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp783>
73. O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA, Elgass KD, McMillan PJ, Longano A, et al. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1030-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.202>
74. Johnson RJ, Couser WG, Chi EY, Adler S, Klebanoff SJ, et al. New mechanism for glomerular injury. Myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *J Clin Invest* 1987;79:1379-87. PMID: 3033023 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI112965>
75. Couser WG, Johnson RJ. What is myeloperoxidase doing in ANCA-associated glomerulonephritis? *Kidney Int* 2015;88:938-40.
76. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008;14:1088-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.1874>
77. Roth AJ, Brown MC, Smith RN, Badhwar AK, Parente O, Chung Hc, et al. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:545-55. PMID: 22021709 DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011030273>
78. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013;123:1773-83. PMID: 23549081 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI65292>
79. Preston GA, Pendergraft WF 3rd, Falk RJ. New insights that link microbes with the generation of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: the theory of autoantigen complementarity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:217-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000165886.93427.b1>
80. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, Hewins P, Wolberg AS, Yang JJ, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2421-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008030270>
81. Zand L, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Treatment of ANCA-associated vasculitis: new therapies and a look at old entities. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:182-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2014.01.009>
82. Pendergraft WF 3rd, Falk RJ. Understanding the role of rituximab in ANCA GN: regressing toward the mean. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:771-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014100997>
83. Fussner LA, Specks U. Can antineutrophil cytoplasmic antibody levels be used to inform treatment of pauci-immune vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:231-40.
84. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, Winkens B, Peters J, van Paassen P, et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:537-42. PMID: 25324502 DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013111233>
85. Specks U. Accurate relapse prediction in ANCA-associated vasculitis—the search for the Holy Grail. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:505-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014080817>
86. Tomasson G, Davis JC, Hoffman GS, McCune WJ, Specks U, Spiera R, et al. Brief report: The value of a patient global assessment of disease activity in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheumatol* 2014;66:428-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38248>
87. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;284:938-42. PMID: 5551803 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197104292841703>
88. Fauci AS, Wolff SM, Johnson JS. Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;285:1493-6. PMID: 5127139 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197112302852701>
89. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, et al.; European Vasculitis Study Group. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:542-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.33361>
90. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al.; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004>
91. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Höglund P, Westman K, Flossmann O, et al.; EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60. PMID: 22128076 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200477>
92. Jayne D, Rasmussen N. Twenty-five years of European Union collaboration in ANCA-associated vasculitis research. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:i1-i7.
93. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32. PMID: 20647199 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
94. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>

95. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417-27. PMID: 23902481 DOI:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213277
96. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al.; Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:976-85. DOI: http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014010046
97. Con: Kronbichler A, Jayne DR. Should all patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1075-81.
98. Pro: Specks U Pro: Should all patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1083-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv217
99. Szpirt WM. Plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis-a 25-year perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:i146-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv051
100. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al.; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007010090
101. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013;84:397-402. DOI:http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.131
102. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al.; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-73
103. Hiemstra TE, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1658
104. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80. DOI:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404231
105. Kattah AG, Fervenza FC, Roccatello D. Rituximab-based novel strategies for the treatment of immune-mediated glomerular diseases.. *Autoimmun Rev* 2013;12:854-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.002
106. Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:736-44. DOI: http://dx.doi.org/10.2215/CJN.07340713
107. Moroni G, Torri A, Gallelli B, Quaglini S, Pozzi C, Banfi G, et al. The long-term prognosis of renal transplant in patients with systemic vasculitis. *Am J Transplant* 2007;7:21333-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01904.x
108. Liu Y, Anders HJ. Lupus nephritis: from pathogenesis to targets for biologic treatment. *Nephron Clin Pract* 2014;128:224-31. PMID: 25401461 DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000368581
109. Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:502-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000089
110. van der Vlag J, Berden JH. Lupus nephritis: role of antinucleosome autoantibodies. *Semin Nephrol* 2011;31:376-89. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.009
111. Munroe ME, James JA. Genetics of Lupus Nephritis: Clinical Implications. *Semin Nephrol* 2015;35:396-409. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.002
112. Yang W, Lau YL. Solving the genetic puzzle of systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1735-48. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-2947-8
113. Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhargava T, et al.; International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2859-70. DOI: http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013050446
114. Caster DJ, Korte EA, Nanda SK, McLeish KR, Oliver RK, et al. ABIN1 dysfunction as a genetic basis for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1743-54. DOI: http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013020148
115. Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev* 2013;12:523-36. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.003
116. Seredkina N, Van Der Vlag J, Berden J, Mortensen E, Rekvig OP. Lupus nephritis: enigmas, conflicting models and an emerging concept. *Mol Med* 2013;19:161-9. DOI: http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2013.00010
117. Kulkarni OP, Anders HJ. Lupus nephritis. How latest insights into its pathogenesis promote novel therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:457-65. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328354c877
118. Boackle SA. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:561-8. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328363eb4e
119. Bruschi M, Galetti M, Sinico RA, Bonanni A, Radice A, Tinca A, et al. Glomerular Autoimmune Multicomponents of Human Lupus Nephritis In Vivo (2): Planted Antigens. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1905-24. DOI:http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014050493
120. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis - the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol* 2015;6:475. DOI: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00475
121. Giles BM, Boackle SA. Linking complement and anti-dsDNA antibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 2013;55:10-21. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s12026-012-8345-z
122. Birmingham DJ, Hebert LA. The Complement System in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol* 2015;35:444-54. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.006
123. Birmingham DJ, Bitter JE, Ndukwe EG, Dials S, Gullo TR, Conroy S, et al. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:47-53. DOI:http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03990415
124. Moroni G, Quaglini S, Gravello L, Gallelli B, Leoni A, Messa P, et al. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:642-51. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.08.002
125. Song YS, Min KW, Kim JH, Kim GH, Park MH. Differential diagnosis of lupus and primary membranous nephropathies by IgG subclass analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1947-55. DOI:http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04800511
126. Sam R, Joshi A, James S, Jen KY, Amana F, Hart P, et al. Lupus-like membranous nephropathy: Is it lupus or not? *Clin Exp Nephrol* 2015;19:395-402.
127. Rezende GM, Viana VS, Malheiros DM, Borba EF, Silva NA, Silva C, et al. Podocyte injury in pure membranous and proliferative lupus nephritis: distinct underlying mechanisms of proteinuria? *Lupus* 2014;23:255-62.
128. Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:46-61. DOI:http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2014.215

129. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2015. pii: gfv102. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv102>
130. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
131. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, et al. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2938-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015040384>
132. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic vs clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2015. pii: gfv296. [Epub ahead of print]
133. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Dai- kh DI, Fitzgerald JD, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797-808. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21664>
134. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-82. PMID: 22851469 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940>
135. Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus-results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1093-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken208>
136. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al.; Lumina Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LIX, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24538>
137. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9. PMID: 3511372
138. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4. PMID: 19155235 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.102533>
139. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2016;15:38-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.010>
140. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al.; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
141. Sundel R, Solomons N, Lisk L; Aspreva Lupus Management Study (ALMS) Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus* 2012;21:1433-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312458466>
142. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DR. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis* 2013;61:710-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.11.042>
143. Koo HS, Kim YC, Lee SW, Kim DK, Oh KH, Joo KW, et al. The effects of cyclophosphamide and mycophenolate on end-stage renal disease and death of lupus nephritis. *Lupus* 2011;20:1442-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311416034>
144. Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM, et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis-should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:147-53.
145. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016;75:30-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206456>
146. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33. PMID: 20039413 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27233>
147. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34359>
148. Weidenbusch M, Römmele C, Schrötle A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:106-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs285>
149. Reddy V, Jayne D, Close D, Isenberg D. B-cell depletion in SLE: clinical and trial experience with rituximab and ocrelizumab and implications for study design. *Arthritis Res Ther* 2013;15:S2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3910>
150. Mok CC. Current role of rituximab in lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015;18:154-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12463>
151. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202844>
152. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.39026>
153. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al.; ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95. PMID: 22087680 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014460>
154. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;77:152-60. PMID: 19890271 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.412>
155. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, Ortega LM, Tozman EC, Li H, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1200-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009101093>