

Original

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

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

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL-REDINREN, Santander, Cantabria, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Río Carrión, Palencia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^d Fundación Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de mayo de 2018

Aceptado el 31 de octubre de 2018

On-line el 20 de marzo de 2019

Palabras clave:

Nefropatía IgA

Herramientas de predicción
pronóstica

Oxford score (MEST-C)

IGA Nephropathy Prognostic
Calculator

RESUMEN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Autor para correspondencia.

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

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

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

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

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

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

A B S T R A C T

Keywords:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introducción

La glomerulonefritis por IgA, descrita por primera vez por Berger y Hinglais en 1968¹, inicialmente se describe como una enfermedad glomerular muy frecuente, y con un curso benigno²; a día de hoy sabemos que no es siempre así.

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

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

Esta característica ha hecho que en los últimos años se hayan desarrollado diferentes herramientas pronósticas para predecir el riesgo de enfermedad renal terminal en los pacientes diagnosticados de nefropatía IgA⁷.

Dentro de estas estrategias, las que han demostrado mayor relación con la progresión son las basadas en la histología, como es la clasificación de Oxford/MEST score⁸, cumplimentada en los últimos años por la asociación de las semilunas (en inglés crescents) al score MEST, denominándose MEST-C⁹. Estas técnicas son invasivas, precisando de biopsia renal.

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

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

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

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

Material y métodos

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

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

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

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

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

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

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

Análisis estadístico

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

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

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

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

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

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

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

Resultados

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 1 – Descripción de las características de la muestra

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

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

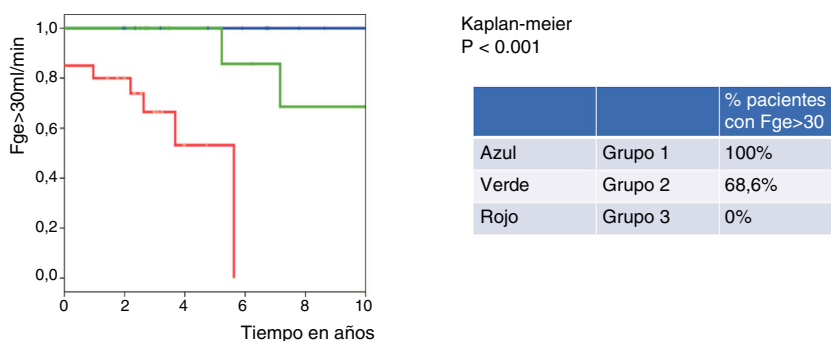


Figura 1 – El grupo 3, con un score más alto, tiene un 100% de probabilidades de alcanzar FGe < 30 ml/min. A mayor grupo de score, mayor probabilidad de ERCA.

Asociación de Hipercelularidad endocapilar (E-Oxford) con IgANPC

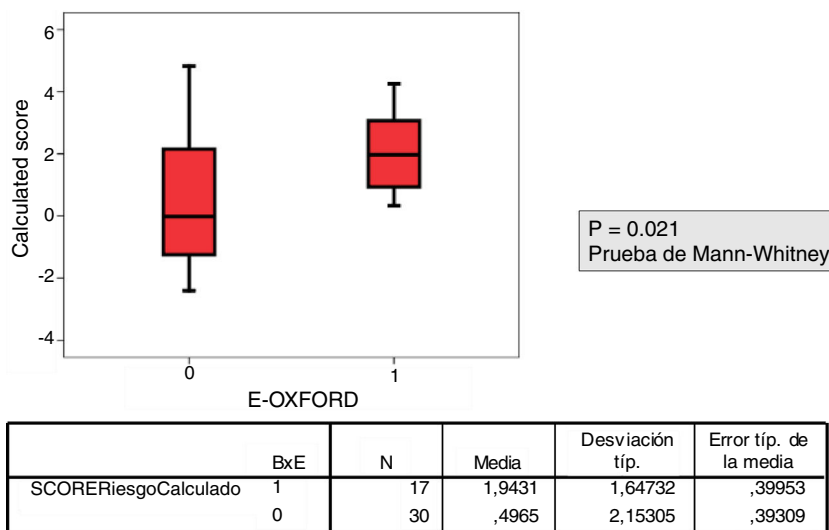


Figura 2 – La variable E1 de la clasificación de Oxford/MEST se relaciona con un valor más alto del score obtenido con la calculadora IgANPC, siendo la asociación estadísticamente significativa.

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

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

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

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

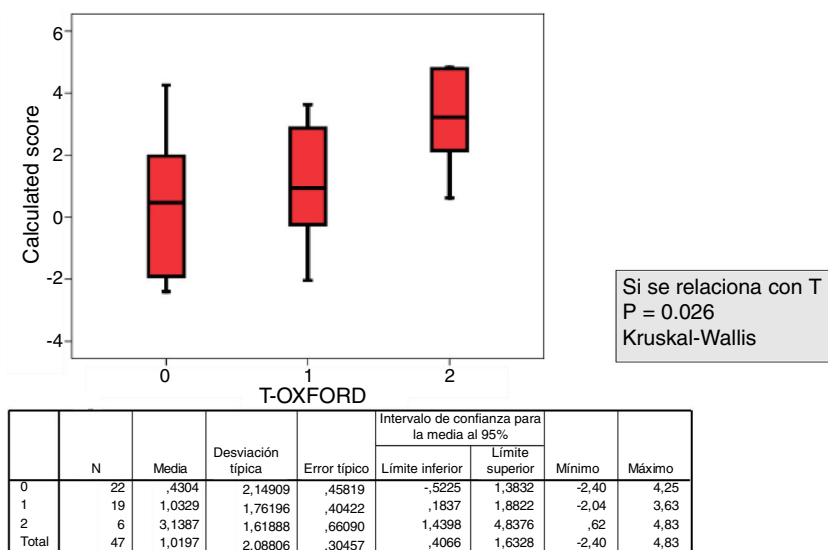


Figura 3 – Respecto a la variable T de la clasificación de Oxford/MEST, con sus 3 posibles valores, T1, T2 y T3, a mayor T (atrofia túbulo-intersticial), mayor score, siendo el resultado estadísticamente significativo.

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

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

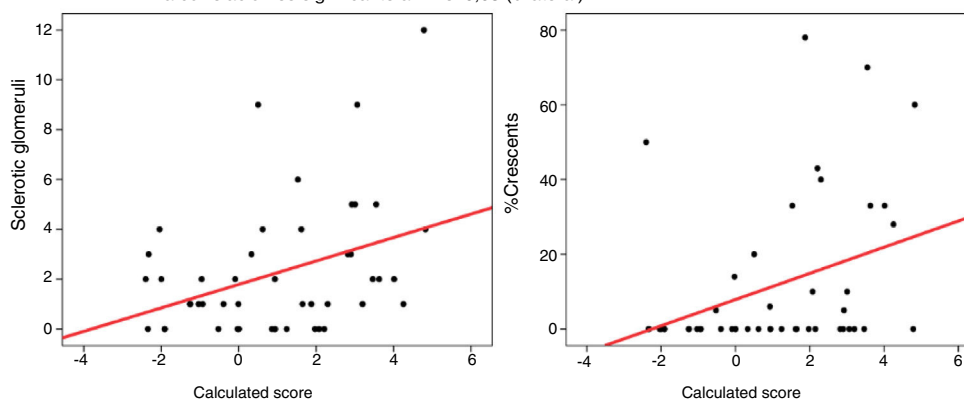


Figura 4 – Correlación de Pearson para esclerosis glomerular y porcentaje de semilunas con IgANPC (calculated score).

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

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

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

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

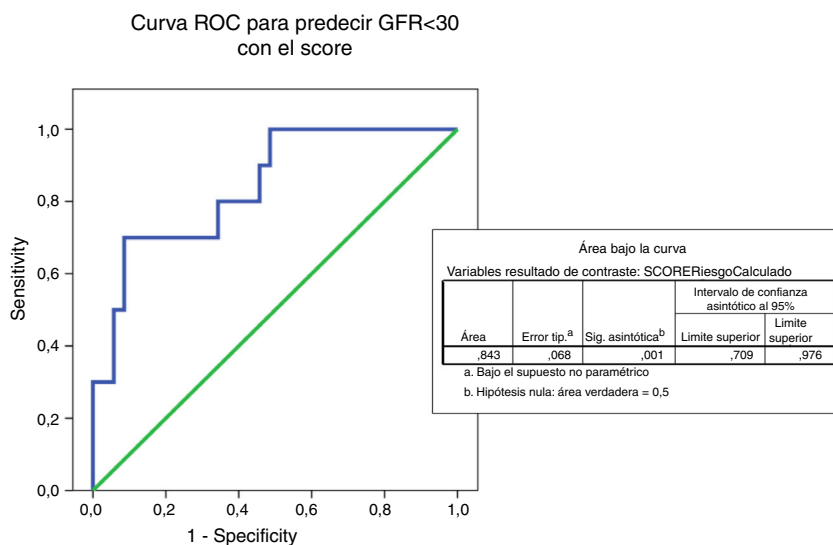


Figura 5 – Curva ROC para analizar la capacidad de la prueba en predecir un FGe menor de 30 ml/min en función del score, con un AUC de 0,843.

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

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

Discusión y conclusiones

La glomerulonefritis por IgA es una entidad infradiagnosticada, y muy heterogénea en su evolución. Los factores que más intensamente se han relacionado con la progresión hacia la ERCT son la aparición de proteinuria mayor de 1.000 mg/24 h de forma persistente, la presencia de hipertensión (PA >140/90 mmHg) y la elevación de la creatinina plasmática¹¹⁻¹⁴, siendo los pacientes que combinan la elevación de creatinina y la proteinuria los que más riesgo tienen de progresión, presentando ERCT aproximadamente el 15-25% de los pacientes tras 10 años, y el 20-30% de los pacientes tras 20 años de seguimiento¹⁵⁻¹⁸. También se ha relacionado la persistencia de hematuria con peor pronóstico en diferentes trabajos¹⁹⁻²³.

Existen evidencias en la actualidad de que muchos pacientes con glomerulonefritis por IgA presentan una glucosilación deficitaria en la molécula de IgA1 y parece que esta alteración puede ser un actor importante en la génesis de esta entidad²⁴⁻³¹.

Yanagawa et al. demostraron que la determinación de IgG anti-IgA galactosil-deficiente tenía un área bajo la curva ROC de 0,813 para discriminar la nefropatía IgA de otras enfermedades renales crónicas de causa autoinmune³². Recientemente, también se ha relacionado la IgA galactosil-deficiente con el pronóstico renal en pacientes con NigA³³⁻³⁵.

Distintos grupos han utilizado estos marcadores serológicos para valorar la actividad de la enfermedad y su respuesta a distintos tratamientos. Berthelot et al. demostraron que medir IgA1 galactosil-deficiente, IgG anti-IgA galactosil-deficiente y el complejo CD89-IgA soluble predice la recurrencia tras el trasplante renal³⁶. Otros grupos han observado que el tratamiento con esteroides reduce los niveles de IgA1 galactosil-deficiente, mientras que el uso de rituximab no disminuye los niveles de IgA1 galactosil-deficiente e IgG anti-IgA galactosil-deficiente, lo que podría explicar su falta de eficacia para tratar la nefropatía IgA^{37,38}. La posibilidad de disponer de un futuro tratamiento de la nefropatía IgA que se vislumbra en algunos modelos animales mediante la proteasa recombinante de IgA1 hace que disponer de estos marcadores serológicos mínimamente invasivos para monitorizar esta nefropatía sea del máximo interés³⁹.

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

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

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

Respecto a la proteinuria, hematuria persistente y otros marcadores que clásicamente se han asociado al pronóstico y al MEST⁴⁰⁻⁴², no ha sido materia de análisis en este trabajo.

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

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

En dicho trabajo se relaciona un mayor valor de las variables M, S y T con un peor pronóstico, y esta asociación es independiente de otras variables. Cuando relacionan los cambios histológicos del MEST con variables clínicas como la proteinuria, la capacidad pronóstica del test aumenta significativamente en el grupo de pacientes no tratados⁴¹.

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

En los últimos años, se ha optimizado la clasificación de MEST añadiendo el porcentaje de semilunas a este score⁹. En nuestro estudio se confirma lo acertado de esta decisión, ya que relacionamos el grupo de alto riesgo de progresión con un mayor porcentaje de lesiones con proliferación extracapilar en la biopsia.

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

Limitaciones del estudio

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

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

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