CAPÍTULO 5.

Nefropatía por Inmunoglobulina A (IgA).

Actualización año 2022

Metodología:

Se analizan las Guías KDIGO para tratamiento de enfermedades glomerulares 2021.

[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext)

Realizamos la revisión bibliográfica generada posterior a la última revisión de las Guías Nacionales, reuniones periódicas vía zoom para su análisis y discusión, una vez definida la nueva propuesta se presenta para discusión y definición al PPTG (Programa de prevención y tratamiento de las Glomerulopatías) y posteriormente a la comunidad nefrológica. Una vez acordada la nueva Guía se realizan las modificaciones al texto (agosto-noviembre 202 y junio- julio 2022).

Coordinación del grupo: Dra P Parnizari.

Integrantes: Dres. J Cabrera, P Parnizari, C Recalde, L Orihuela, N Tolstoy, M Banchemo, D Luna, R Mizraji, J Santiago, A Guerisoli, F Yandian, L Gadola.

Este capítulo describe las recomendaciones para el tratamiento de la Nefropatía IgA en adultos.

5.1: Introducción.

Este capítulo describe las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Nefropatía IgA. La nefropatía IgA se caracteriza por presentar depósitos glomerulares, dominantes o codominantes, de IgA². Es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo y también en Uruguay³⁻⁶. Su incidencia es variable, siendo particularmente elevada en el este asiático y baja en África. La presentación clínica y la histopatología renal también tienen una amplia variación, por lo que se plantea que, probablemente se trate de una “familia de enfermedades”. Su tratamiento es debatido^{7,8}. Esta variabilidad clínica e histológica se traduce en las diferentes evoluciones posibles, pudiendo ser asintomática como lo demuestra el hallazgo casual en autopsias o en donantes de riñón⁵, tener resolución espontánea, o evolucionar en forma crónica, en algunos casos hasta Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), generalmente a los 10 a 20 años del diagnóstico.

- **Comentario.** Las alteraciones urinarias mínimas (AUM: proteinuria menor a 0,5 g/día con microhematuria y función renal normal) son una forma frecuente de presentación de la Nefropatía IgA, y en Uruguay fueron el 15%. Si bien hay diferentes conductas posibles⁹, sugerimos que, si las AUM persisten más allá de 6 meses, se realice una biopsia renal para establecer el diagnóstico. Se sugiere mantener el seguimiento prolongado de estos pacientes ya que, si bien generalmente la evolución es benigna, algunos pacientes pueden desarrollar mayor proteinuria, HTA y deterioro de función renal a largo plazo.

5.2: Diagnóstico y evaluación inicial

5.2.1: Se debe descartar una causa secundaria en todos los pacientes con diagnóstico histológico de Nefropatía IgA. (Sin grado).

- **Comentario:** El hallazgo de una causa secundaria de Nefropatía IgA es infrecuente, pero debería descartarse: cirrosis, hepatitis e infección por HIV con serologías, así como enfermedad celíaca. Otras enfermedades poco frecuentes se buscarán según sospecha clínica: cirrosis, hepatitis, enfermedad celíaca e infección por HIV y otras enfermedades poco frecuentes, como dermatitis herpetiforme, artritis seronegativa, carcinoma, linfoma, tuberculosis o lesiones intestinales inflamatorias (Crohn o colitis ulcerosa)¹⁰⁻¹⁶. Se ha discutido si las formas secundarias de nefropatía IgA comparten vías patogénicas con la otra enfermedad subyacente o, si diferentes mecanismos patogénicos conducen a alteraciones similares. La prevalencia de nefropatía IgA secundaria es difícil de establecer, dado que algunas asociaciones parecerían coincidencias. Sin embargo, varias patologías, incluyendo la cirrosis, las enfermedades intestinales inflamatorias, infecciones y enfermedades autoinmunes (Tabla 5.1) pueden causar depósitos de IgA y daño renal constituyendo nefropatías con depósitos de IgA, que en ocasiones presentan algún aspecto distintivo. El hígado tiene un papel fundamental en el aclaramiento de las moléculas de IgA, lo que explicaría su aumento y depósito renal en el curso de hepatopatías, asociado a una O-Glicosilación aberrante, algo diferente a la observada en la IgA primaria. Existe evidencia que vincula las alteraciones de la flora y de la permeabilidad de la mucosa intestinal con el aumento de los niveles circulantes de IgA y depósitos mesangiales, aunque existen datos contradictorios. Se ha observado que algunas citoquinas liberadas durante la infección mucosa crónica (ej. IL-6) alterarían la actividad de glicosil-transferasas, lo que favorecería la síntesis de IgA1-galactosa deficiente, a predominio en la médula ósea, por lo que aumentaría su nivel plasmático. Se ha descrito, también, una asociación con enfermedad celíaca y, a nivel experimental y clínico, se ha observado asociación entre dieta libre de gluten, descenso de proteinuria y de niveles plasmáticos y depósitos renales de IgA, aún en pacientes no celíacos. Existiría una conexión intestino-riñón, basada en factores genéticos, microbianos y dietéticos que inducirían modificaciones funcionales de la mucosa intestinal y del sistema inmune que favorecerían el aumento de niveles plasmáticos y depósito renal de IgA. También se ha demostrado una mayor incidencia de Nefropatía IgA en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y una disminución de los depósitos mesangiales de IgA luego del tratamiento específico de la enteropatía, por lo que se plantea un nexo patogénico. Asimismo, se han reportado asociaciones a infecciones y enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, reportes de riesgo elevado en grandes cohortes de pacientes con artritis

reumatoidea y psoriasis, en tanto que para la asociación con otras enfermedades autoinmunes se han reportado casos aislados. Futuras investigaciones podrán aclarar si, como algunos estudios sugieren, la presencia de IgA1 galactosa-deficiente y/o autoanticuerpos anti-glicanos tienen un rol patogénico en estas nefropatías como en la NIGa primaria. El tratamiento no está aún bien definido, con la probable excepción de la propuesta de dieta libre de gluten y el tratamiento específico de cada patología asociada, **entre otros motivos por la dificultad que existe para definir asociación- causalidad, por lo que, en cada caso el tratamiento deberá ser individualizado.**

5.2.2: No se dispone de estudios séricos ni biomarcadores urinarios validados para el diagnóstico clínico específico de nefropatía IgA (Sin grado)

5.3: Se debe evaluar el riesgo de progresión de ERC.

5.3.1: Se sugiere control inicial y evolutivo de presión arterial, proteinuria y medida de filtrado glomerular (Sin grado). ^{1,17-25}

5.3.2: Se deben analizar las lesiones histológicas para evaluar el pronóstico y clasificarlo según score MEST-C (Sin grado).

- **Comentario.** Presenta una gran variabilidad clínica e histológica, pudiendo ser asintomática como lo demuestra el hallazgo casual en autopsias o en donantes de riñón², tener resolución espontánea, o evolucionar en forma crónica, en algunos casos hasta Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), generalmente a los 10 a 20 años del diagnóstico. Esta larga, y a veces benigna evolución, ha dificultado los ensayos clínicos terapéuticos, pues los pacientes deben controlarse durante períodos prolongados, para poder identificar las formas graves. Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones del mundo muestran un riesgo de ingreso a tratamiento sustitutivo renal (TSR) cercano al 20% a los 10 años¹⁶. El pronóstico vital de los pacientes también se vería comprometido, como muestra un estudio noruego, en el que la mortalidad de los pacientes con nefropatía IgA fue el doble que en la población general ajustada a edad y sexo⁹. Múltiples estudios han tratado de identificar los factores de riesgo de progresión a ERCT, y se han elaborado scores clínicos y/o histológicos para definir el pronóstico y optimizar el tratamiento^{10,11}. La Clasificación de Oxford²¹ ha demostrado el valor pronóstico de las lesiones histológicas (proliferación mesangial (M) y endocapilar (E), esclerosis glomerular (S) y daño tubulointersticial (T), y posteriormente la presencia de semilunas (C), pero aún no se ha definido una elección de tratamiento basada en los hallazgos histológicos. En los últimos años, se realizaron estudios multicéntricos internacionales, multi-étnicos, que validaron modelos de pronóstico²⁵⁻²⁸ (riesgo de descenso de 50% del filtrado glomerular o requerimiento de tratamiento de sustitución renal) basados en datos clínicos, de laboratorio e histológicos (MEST-C) y se configuró una aplicación virtual

que permitiría definir un score de riesgo basados en las características al momento del diagnóstico (https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool), pero no existe consenso en utilizar esta herramienta para decidir el tratamiento individual²⁶⁻²⁸.

5.3.3: Se sugiere incluir el estudio del sedimento urinario, en particular la microhematuria, en el control evolutivo (Sin grado)

- **Comentario.** En un estudio retrospectivo español²⁹ con 116 pacientes con Nefropatía IgA la desaparición de la microhematuria (observada en 46% de los pacientes) se asoció a un descenso significativamente menor del filtrado glomerular (FG) (de -6.45 ± 14.6 a 0.18 ± 2.56 ml/min por 1.73 m^2). Además, el pronóstico renal fue significativamente peor en quienes asociaban proteinuria mayor a 0.75 g/día y microhematuria.

5.4: Tratamiento.

5.4.1: Tratamiento antiproteinúrico y antihipertensivo.

5.4.1.1: Se recomienda tratamiento con IECA o ARAII, si la proteinuria es mayor de 0.5 g/día (1B), con control de presión arterial, hasta alcanzar la máxima dosis tolerada,

5.4.1.2: Se sugiere aumentar la dosis según tolerancia, con el objetivo de lograr proteinuria menor de 1 g/día (2C).

5.4.1.3: Se sugiere que el objetivo de presión arterial en esta nefropatía sea menor de $130/80 \text{ mmHg}$ si la proteinuria es menor de 1 g/d o menor de $125/75 \text{ mmHg}$ si la proteinuria es mayor de 1 g/día . (Sin grado).

5.4.1.4: Se sugiere asociar otra medicación anti-hipertensiva según evolución para lograr este objetivo, incluyendo anti-aldosterónicos por su efecto en disminuir proteinuria y enlentecer la progresión de ERC (Sin grado).

- **Comentario:** Varios autores han identificado factores de riesgo de progresión: sexo masculino, edad, creatininemia mayor a 1 mg/dl , proteinuria mayor a 1 g/d e HTA, pero en el análisis multivariado sólo los 2 últimos se correlacionan con un peor pronóstico, al igual que en otras glomerulopatías. Reich²² destaca la importancia de la proteinuria sostenida en el tiempo y observan que si la inicial es $\leq 1 \text{ g/d}$ y permanece en este rango el pronóstico será mejor que si aumenta, en tanto que, si al inicio es mayor a 3 g/d , pero remite a $\leq 1 \text{ g/d}$, el pronóstico será igual que en el grupo que inició en este rango. Otros autores asocian criterios clínicos e histológicos para calcular el riesgo de progresión, como Berthouix²³ que en una cohorte francesa, utiliza 3 factores de riesgo (proteinuria $> 1 \text{ g/d}$, PA $> 140/90 \text{ mmHg}$ y daño histológico) para calcular un score de riesgo renal que predice la muerte o ingreso a TSR a 10 o 20 años. Investigadores japoneses desarrollaron también modelos de estimación pronóstica¹⁹ que han sido avalados por un estudio noruego²⁴, pero aún sin amplia aceptación. En la cohorte uruguaya, los resultados apoyan

el valor pronóstico de estos factores, pero sólo la creatininemia de 2.5 mg/dl o mayor fue significativa en el análisis multivariado, coincidente con varios autores³⁰, lo que probablemente marca un “punto de no retorno”. La asociación de IECA/ARAII es aún motivo de controversia. En una población joven con FG mayor a 30 ml/min/1.73 m², si es necesario para optimizar el control de presión arterial y disminuir la proteinuria, podría indicarse el doble bloqueo³¹, con los controles correspondientes de creatininemia y potasemia, o de preferencia, antagonistas de aldosterona (espironolactona³² o eplerenona³³) que también han demostrado eficacia en disminuir la proteinuria y enlentecer la progresión de la ERC, por lo que podrían utilizarse, con los controles correspondientes

5.4.1.4: Se sugiere optimizar el tratamiento para enlentecer la progresión de ERC con la asociación de iSGLT2 en pacientes con FGe entre 25 – 75 ml/min (Sin grado).

- **Comentario:** Dado la evolución a ERC observada en esta glomerulopatía, es conveniente optimizar medidas generales (dieta ejercicio, evitar nefrotóxicos, tabaquismo y obesidad). Publicaciones recientes plantean incluir en el tratamiento farmacológico de ERC de cualquier causa, los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa2 (iSGLT2), recientemente descrito para dapagliflozina, que demostraron, también en no diabéticos, disminuir la progresión de la ERC, los eventos cardíacos y la mortalidad de causa renal y cardiovascular (sin grado, a la espera de resultados de nuevos estudios que apoyen estos hallazgos)³⁴

5.4.2: Tratamiento corticoideo.

5.4.2.1: La mejor evidencia disponible apoya el uso de corticoides en determinadas condiciones, realizando una correcta valoración de la potencial toxicidad. Se sugiere que los pacientes con proteinuria persistente ≥ 1 g/día, a pesar de 3 a 6 meses de tratamiento con IECA o ARAII optimizado, presión arterial controlada en rango objetivo (según 5.3.1.3), y filtrado glomerular > 50 ml/min/1.73 m², sean considerados para recibir corticoides por 6 – 9 meses, luego de un adecuado balance riesgo-beneficio y de analizar con el paciente los eventuales efectos adversos y su gravedad. (Sin grado) Se sugiere que los pacientes con nefropatía IgA que presenten proliferación endocapilar (E1), sean tratados con corticoides vía oral (Sin grado).

- Prednisona 0.5-0,8 mg/kg/día por 2 meses y luego reducción progresiva hasta completar un tiempo total de 6 a 9 meses¹.

- o Budesonide TRF 15 mg/día vía oral por 9 meses³⁵

5.4.2.2: Se consideran contraindicaciones para administración de corticoides el filtrado glomerular establecido menor a 30 ml/min/1.73 m² (no se incluyen las GNRP).

5.4.2.3: Se deben considerar factores de riesgo para la administración de corticoides y ponderar riesgo-beneficio de su uso en las siguientes situaciones: enfermedad psiquiátrica

no controlada, diabetes, obesidad, infecciones latentes como hepatitis o tuberculosis, úlcera péptica, u otras enfermedades secundarias como cirrosis, así como la edad mayor o igual a 65 años

- **Comentario:** El tratamiento de esta nefropatía es muy debatido³⁶⁻⁵¹. La evidencia que apoya la indicación de corticoides en esta situación es de bajo nivel, pues en varios estudios, no se había logrado optimizar el control de presión arterial, previo al inicio. Los estudios reportan beneficios con esquemas diferentes de administración de corticoides (Manno³⁶ y Pozzi³⁷), sin evidencias de mejores resultados con alguno de ellos en esta nefropatía. Sin embargo, estudios en pacientes con otras enfermedades, reportan mayores efectos secundarios cuando se utilizan pulsos con altas dosis de corticoides. Los corticoides se usan asociados a los IECA o ARAII que ya recibían los pacientes. No hay evidencia que apoye el uso de corticoides si el filtrado glomerular es menor de 50 ml/min/1.73 m². Sevillano y col, observaron en pacientes mayores de 65 años, un mal pronóstico (75% fallecido o en tratamiento de sustitución renal a los 5 años), sin diferencia significativa entre quienes recibieron o no inmunosupresión³⁸. Un meta-análisis que incluyó 29 ensayos clínicos aleatorizados concluyó que el tratamiento inmunosupresor (esteroideo u otro) se asoció a mejor evolución, disminución de proteinuria y menor deterioro del filtrado glomerular³⁹. Sin embargo, estudios recientes de ensayos clínicos aleatorizados, no han logrado demostrar un efecto beneficioso de los corticoides y, en cambio alertan sobre los efectos secundarios. El estudio TESTING⁴⁴ evaluó el efecto de metilprednisolona vía oral (0,8-1 mg/kg/día, máximo 48 mg/día) luego de tratamiento optimizado con IECA/ARA y fue interrumpido por los efectos adversos en el grupo tratado (aunque en el período analizado este grupo disminuyó el nivel de proteinuria vs placebo). Posteriormente se realizó una segunda fase con dosis reducida (metilprednisolona 0,4 mg/kg/día) y con la incorporación de profilaxis para *Pneumocystis* (PCP) con Trimetoprim-Sulfametoxazol, con lo que se mantuvo beneficios sobre proteinuria y menor pérdida de FGe vs placebo, con menores efectos adversos comparado con dosis plenas. El estudio STOP-IGA⁸, iniciado en 2008 incluyó pacientes que, luego de 6 meses de bloqueo del SRA a dosis óptima persistían con proteinuria ≥ 0.75 g/día. Se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos (1:1:1) de tratamiento por 6 meses: de soporte, corticoides (si FGe ≥ 60 ml/min/1.73 m²) o ciclofosfamida por 3 meses y luego azatioprina+prednisolona (si FGe 30-59 ml/min/1.73m²). Al completar tres años todos los pacientes incluidos (n= 162) se reportó⁸ que el grupo tratado con corticoides presentaba significativamente menor nivel de proteinuria, pero no había diferencia con el evento final de disminución del FGe, inicio de TSR o fallecimiento. Dado el corto período de seguimiento, los autores publican posteriormente la evolución con mayor tiempo de seguimiento⁸ y concluyen que ninguno de los grupos tratados tuvo mejor evolución que

el grupo con tratamiento de soporte solamente, y en cambio presentaron eventos adversos. Dado la relevancia patogénica del sistema inmune digestivo (placas de Peyer)^{35,41,42} se han realizado ensayos clínicos aleatorizados con budesonida de acción a nivel ileal (targeted-release formulation, TRF-budesonide). Entre 2012 y 2015 se realizó un ensayo clínico multicéntrico europeo³², aleatorizado, doble-ciego con placebo, en mayores de 18 años con proteinuria persistente a pesar de bloqueo del SRA optimizado por 3 meses previos. Fueron estratificados por índice proteinuria/creatininuria basal y tratados con TRF-budesonida 8 mg/día, 16 mg/día o placebo (1:1:1, n=150) por 9 meses y controlados por 3 meses posteriores. A los 9 meses el grupo TRF-budesonida (16 mg/día y 8 mg/día) se asoció con una disminución de la media del índice proteinuria/creatininuria de 24.4% (SEM 7.7%), (cambio en la media del índice proteinuria/creatininuria vs placebo 0.74; 95% CI 0.59–0.94; p=0.0066). El descenso a los 9 meses en el grupo de 16 mg/día fue de 27.3% (n= 48, 0.71; 0.53–0.94; p=0.0092) y 21.5% en el grupo de 8 mg/día (n=51, 0.76;0.58–1.01; p=0.0290); en cambio el grupo que recibió placebo mostró un aumento de la media del índice proteinuria/creatininuria de 2.7% y estos efectos se mantuvieron durante el período de control. La incidencia de eventos adversos no mostró diferencias entre los grupos estudiados³⁵. Ante esta dificultad de demostrar efectos beneficiosos sobre el filtrado glomerular, en una nefropatía que evoluciona en plazos prolongados, la decisión terapéutica deberá ser tomada en forma individualizada y los pacientes incluidos en un registro, de manera de contribuir a evaluar en el futuro el mejor tratamiento posible.

5.4.3: Agentes inmunosupresores.

5.4.3.1: Se sugiere NO usar agentes inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, ciclosporina o rituximab) excepto que la presentación clínica sea de GN rápidamente progresiva con semilunas, en cuyo caso se utiliza plan terapéutico según esta presentación. (2C) (ver Capítulo correspondiente)

- **Comentario.** Sin embargo, estudios retrospectivos con seguimiento prolongado realizados en Japón concluyen que el tratamiento inmunosupresor mejora la evolución de los pacientes que presentaban peor score histológico (M1, E1, C1)²⁸. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado, realizado en población china con FGe mayor a 30 ml/min/1.73 m² y proteinuria entre 0,75 y 3,5 g/día, mostró una asociación significativa entre tratamiento con **hidroxicloroquina** por 6 meses (asociado a bloqueo del SRA) y disminución de la proteinuria, aunque el seguimiento fue corto y no aporta datos respecto al efecto a largo plazo luego de la suspensión del mismo⁴⁵. En la población china el uso de micofenolato mofetil, como ahorrador de corticoides, se ha mostrado eficaz⁴⁶. Rituximab tampoco se ha mostrado efectivo. En un ensayo clínico controlado randomizado⁴⁷, en pacientes con proteinuria e insuficiencia renal, no hubo diferencias en la proteinuria y tampoco en la

función renal al año en el grupo que recibió Rituximab. Recientemente Gutiérrez⁴⁸ publica una visión personal de NIGa en la que destaca la importancia de ampliar el conocimiento de los mecanismos patogénicos y la realización de ensayos clínicos a largo plazo con nuevos fármacos (orientados a bloquear la activación de las células B por diferentes vías, a inhibir el proteosoma o bloquear la activación del complemento) para lograr en el futuro un tratamiento individualizado que logre evitar o enlentecer la progresión de esta nefropatía.

5.5: Amigdalectomía

5.5.1: Se sugiere no realizar amigdalectomía como tratamiento de la nefropatía IgA (2C).

- **Comentario:** No se han realizado estudios clínicos prospectivos randomizados para evaluar este tratamiento. Se sugiere solamente en los pacientes con tonsilitis a repetición, si tienen indicación del punto de vista otorrinolaringológico⁵⁰.

5.6: Formas atípicas de presentación:

5.6.1: Lesión glomerular mínima con depósitos mesangiales de IgA: Se recomienda un tratamiento similar al de LGM (2B) (Ver Capítulo 1)

- **Comentario:** Las manifestaciones del síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia), son poco frecuentes, aunque si la proteinuria persistiera sería de mal pronóstico. Se ha planteado en algún caso reportado una posible coincidencia entre Nefropatía IgA y Lesión glomerular mínima, con cambios podocitarios típicos, y este grupo sería el beneficiado por el tratamiento con corticoides, sin justificar su uso de inicio, en todos los casos con proteinuria nefrótica.

5.6.2: Lesión podocitaria con lesiones de esclerosis glomerular focal y segmentaria.

- **Comentario.** Se han descrito⁵¹⁻⁵² pacientes con nefropatía IgA que asocian lesiones podocitarias con glomeruloesclerosis focal y segmentaria variante tip y/o hipertrofia podocitaria, y se sugiere que sean tratados con prednisona vía oral, dado que dichos hallazgos implican actividad (**Sin grado**).

5.6.3: Macrohematuria con Injuria renal aguda.

5.6.3.1: Se sugiere realizar una nueva biopsia renal en pacientes con macrohematuria y deterioro del filtrado glomerular persistente luego de pasados los tiempos de recuperación esperables para IRA. (Sin grado)

5.6.3.2: Se sugiere sólo tratamiento de soporte fisiopatológico si la biopsia sólo muestra signos de daño tubular (necrosis tubular aguda) y cilindros eritrocitarios intratubulares. (2C).

- **Comentario:** Es típico de la Nefropatía IgA la aparición de episodios de macrohematuria coincidentes con una infección respiratoria alta, que habitualmente se resuelven

espontáneamente, si bien en ocasiones puede durar semanas. La aparición de IRA en este contexto es raro, secundario al daño tubular por hemoglobina y obstrucción tubular, y en general se recupera espontáneamente. Pero si persiste, la biopsia renal permitirá descartar la aparición de una forma crescéntica (GN rápidamente progresiva con semilunas) que cambiaría la conducta terapéutica.

5.5.3: Nefropatía IgA con presentación como Glomerulonefritis asociada a infección con IgA dominante.

5.5.3.1 Se sugiere realizar tratamiento antibiótico dirigido para erradicar la infección y tratamiento de soporte (Sin grado).

5.5.3.2 Se sugiere no realizar tratamiento inmunosupresor en la Glomerulonefritis asociada a infección con depósito de IgA dominante y co-dominante.

- **Comentario:** En la actualidad se ha reconocido la existencia de la Glomerulonefritis asociada a infección con depósito IgA dominante o co-dominante, la cual se desarrolla en el contexto de infecciones bacterianas y es reconocida por tener características clínicas, histológicas y pronósticas, propias^{15,53-54}. También denominada glomerulonefritis post-estafilocócica o GN asociada a estafilococo, ya que es el germen más frecuentemente asociado a esta forma de GN. A diferencia de las formas primarias o la GN post infecciosa, se presenta en general en personas añosas. Es más frecuente en diabéticos, en los cuales se ha reportado su hallazgo concomitante con lesiones de glomerulopatía diabética en la biopsia renal. Generalmente se presenta 4 semanas luego de inicio del cuadro infeccioso, aun en curso. Las principales infecciones asociadas suelen ser infecciones de piel y partes blandas, respiratorias, urinarias, abscesos viscerales y articulares. Una revisión publicada por Bu et al⁵³, que reúne 28 reportes que comprenden 78 pacientes con GN asociada a infección IgA dominante, resumen las características clínicas – histológicas. La forma de presentación fue con proteinuria en el 96% de los casos (46% de rango nefrótico), microhematuria en 97%, insuficiencia renal e hipertensión arterial. A nivel humoral es frecuente su asociación con hipocomplementemia en 35-100% de los reportes (media de 57.3%). El agente causal más frecuentemente asociado es el *Staphylococcus aureus metilino resistente* y en segundo lugar otras bacterias de la especie *Staphylococcus*. También se han reportado casos asociados a infecciones por otras bacterias, incluyendo *Streptococcus*, bacilos gram negativos (*E.Coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae*, entre otros. Los mecanismos patogénicos propuestos involucran enterotoxinas que actúan como superantígenos, iniciando una respuesta inmune intensa que culmina en producción policlonal de IgA e IgG con formación de IC y depósito en el glomérulo. Otros antígenos de superficie de la especie *Staphylococcus* han sido propuestos como otros posibles agentes gatilladores de esta respuesta. A nivel de la histología se puede presentar como

una GN con proliferación endocapilar, mesangial o como una forma de GN proliferativa extracapilar. En la Inmunofluorescencia se evidencia los depósitos de IgA de forma dominante o co-dominante, a nivel peri-capilar y mesangial. En casi la totalidad de los casos también se demuestran depósitos de C3 y en menor proporción de los casos de IgG. En la ME los depósitos son mesangiales en la gran mayoría de los casos, aunque a diferencia de la NIGa primaria, el 63.5% presentan depósitos subepiteliales (*humps*) y 38.1% subendoteliales. El tratamiento consiste en erradicar la infección con tratamiento antibiótico dirigido. No está recomendado el uso de agentes inmunosupresores. Glasscock et al⁵⁴ han demostrado que el tratamiento con corticoides se ha relacionado a mala evolución, con elevada morbilidad secundaria a sepsis. Es una entidad con una mortalidad de 14.3% en la cohorte de 78 pacientes de Bu et al⁵³, y con un 19.5% progresaron a ERCE.

5.6.4: Nefropatía IgA con presentación como GNRP.

5.6.4.1: Se define IgA con semilunas si más del 50% de glomérulos presentan semilunas y la presentación clínica cumple el criterio de rápido deterioro de la función renal (duplicación de la creatinemia o caída del FG a la mitad en pocas semanas) **(Sin grado)**

5.6.4.2: Se sugiere un tratamiento con corticoides y ciclofosfamida con igual protocolo que en las GNRP y Vasculitis. (2D)

- **Comentario:** El porcentaje crítico de semilunas, a partir del cual se cambia el tratamiento, es difícil de establecer. Se considera 50% de glomérulos con semilunas, como GN “crescética” basado en un estudio japonés que encontraba una evolución a ERC extrema de 75% en este grupo, significativamente mayor que en grupos con menor porcentaje. Un estudio de IgA con vasculitis demostró que 3 factores afectaban la evolución: la función renal inicial, la presión arterial y el daño histológico crónico encontrado en la biopsia⁵⁵. En el estudio retrospectivo de la cohorte uruguayana³⁰ encontramos una diferencia significativa en la evolución y mayor tratamiento inmunosupresor en quienes presentaban más de 30% de semilunas, por lo que dependerá de la situación clínica y de un estricto seguimiento evolutivo, la conducta a adoptar en cada caso individual. Tumlin⁵⁶ demostró que el tratamiento con esteroides y ciclofosfamida reducía las lesiones histológicas y la proteinuria y estabilizaba la función renal en pacientes con nefropatía IgA con semilunas (> 10%). En cambio, Lv²⁵ reporta que en la cohorte de IgA “crescética” con una creatinemia inicial promedio de 4.3 mg/dl, la supervivencia renal a los 5 años era sólo del 30%, y no encontraron correlación entre el porcentaje de semilunas y la evolución.

Publicaciones recientes⁵⁷ sugieren que pacientes con lesiones histológicas con semilunas (C1) sean tratados con inmunosupresores (corticoides vía oral) y pacientes con lesiones C2 sean tratados con prednisona v/o y ciclofosfamida **(Sin grado)**, en tanto las semilunas

correspondan a lesiones celulares o fibro-celulares (con potencial de recuperación glomerular).

5.7: Tratamiento de la Nefritis del Púrpura de Shönlein-Henoch.

5.7.1: Se sugiere utilizar iguales esquemas terapéuticos que para la nefropatía IgA (2D).

5.8: Prevención y tratamiento de la recidiva post-transplante renal.

5.8.1: Se sugiere en el período post trasplante inmediato un descenso lento y progresivo de los corticoides, manteniendo dosis mínimas del mismo y evitando la suspensión (Sin grado).

- **Comentario.** En estudios retrospectivos, se ha observado que el descenso rápido de los corticoides y/o los planes inmunosupresores sin corticoides se asociaron con mayor riesgo de recurrencia de la Nefropatía IgA, con menor sobrevida del injerto^{58,59}. No se ha observado que determinadas terapias inmunosupresoras de inducción o mantenimiento tuvieran efecto en disminuir el riesgo de recurrencia post-trasplante. No hay, hasta el momento, ensayos clínicos controlados que lo demuestren.

5.8.2: Tratamiento de la Nefropatía IgA post-transplante (recidiva o *de novo*). Se sugiere el tratamiento según la presentación clínica, con el mismo esquema terapéutico planteado en la nefropatía IgA en riñones nativos (Sin grado).

- **Comentario.** La tasa de recurrencia de la Nefropatía IgA corresponde según algunos estudios al 5 %, 10 % y 15 %, a los 5, 10 y 15 años respectivamente. El 50 % perdieron el injerto y cerca de la mitad de ellos en los primeros 5 años post trasplante. Esto se observa más frecuentemente en los pacientes jóvenes y con presentación como GNRP⁶⁰, y se ha sugerido tratar con corticoides y ciclofosfamida según protocolo de GNRP o vasculitis para los riñones nativos. Asimismo, en la presentación con síndrome nefrótico se sugiere tratar según lo propuesto para los pacientes con LGM en los riñones nativos. Los planes de inmunosupresión utilizados para el tratamiento de la recidiva han sido múltiples y no hay evidencia suficiente que demuestre que el uso de alguno de ellos disminuya la pérdida de los injertos.

Bibliografía.

1. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glasscock RJ, Jayne DRW, Jha V, Liew A, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Nester CM, Radhakrishnan J, Rave EM, Reich HN, Ronco P, Sanders JF, Sethi S, Suzuki Y, Tang SCW, Tesar V, Vivarelli M, Wetzels JFM, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli MA, Cheung M, Earley A, Floege J. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for

- the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):753-779. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015. PMID: 34556300
2. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:227–237.
 3. Wyatt R, Julian B. Ig A Nephropathy. *N Eng J Med* 2013;368: 2402-14.
 4. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H, Schwedt E, Di Martino LA, Mautone M, Gadola L, Petraglia A, Noboa O. Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías. Frecuencia de diagnóstico y de presentación clínica de Glomerulopatías en Uruguay. *Nefrologia.*
 5. Garau M, Cabrera J, Ottati G, Caorsi H, González Martínez F, Acosta N, Aunchayna MH, Gadola L, Noboa O. Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS One.* 2018 Oct 29;13(10):e0206637. doi: 10.1371/journal.pone.0206637. PMID: 30372492; PMCID: PMC6205648.2005;25(2):113-20.
 6. Registro Uruguayo de Glomerulopatías. Informe referente a los años 2017-2018. <http://www.nefrologia.hc.edu.uy/index.php>
 7. Appel GB, Waldman M: The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006; 69: 1939–1944.
 8. Cheung C, Barrett J. Should we STOP immunosuppression for IgA nephropathy? Long-term outcomes from the STOP-IgAN trial. *Kidney Int* 2020, 98 (4): 836-83
 9. Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1753-1760. doi:10.1681/ASN.2012010063.
 10. Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28(1):27-37. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.004. PMID: 18222344
 11. Saha M, Julian M, Novak J, Rizk. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2018 Oct; 94(4): 674–681. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.030
 12. Wang M, Lv J, Zhang X, Chen P, Zhao M, Zhang H. Secondary IgA Nephropathy Shares the Same Immune Features with Primary IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2019; 5(2):165-172. doi: 10.1016/j.ekir.2019.10.012. PMID: 32043030; PMCID: PMC7000803
 13. Coppo R. The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):504-512. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.020. PMID: 30177022.
 14. Singhal J, Sharma J. IgA nephropathy secondary to liver disease. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(12):2393. doi: 10.1007/s00467-018-4051-y. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30178238
 15. Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol.* 2016 Aug;29(4):463-8. doi: 10.1007/s40620-016-0265-x. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26800970

16. Obrișcă B, Ștefan G, Gherghiceanu M, Mandache E, Ismail G, Stancu S, et al. “Associated” or “Secondary” IgA nephropathy? An outcome analysis. PLoS ONE 2019; 14(8): e0221014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221014>
17. Guías de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. <http://www.fnr.gub.uy>
18. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, Leh S, Reisæter AV, Bjørneklett R Mortality in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 2013; 62(5):883-90.
19. Goto M, Kawamura T, Wakai, et al. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. Nephrol Dial Trasplant 2009; 24: 1242-47.
20. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. Nat Rev Nephrol 2013;9(6):320-7.
21. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, et al: The Oxford Classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and Clasification. Kidney Int 2009; 76: 534–545.
22. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 3177–3183.
23. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L: Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 752–761.
24. Bjørneklett R, Vikse BE, Bostad L, Leivestad T, Iversen BM. Long-term risk of ESRD in IgAN; validation of Japanese prognostic model in a Norwegian cohort. Nephrol Dial Transplant 2012 Apr;27(4):1485-91.
25. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, Wang C, Li S, Zhang J, Zhang J, Liu L, Shi S, Wang S, Chen M, Cui Z, Chen N, Yu X, Zhao M, Wang H. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. J Am Soc Nephrol. 2013; 24(12):2118-25.
26. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy [published correction appears in JAMA Intern Med. 2019 Jul 1;179(7):1007]. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):942-952. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0600
27. Zhang J, Huang B, Zhangsuo L, Wang X, et al. External Validation of the International IgA Nephropathy Prediction Tool. CJASN Aug 2020, 15 (8) 1112-1120; DOI: 10.2215/CJN.16021219
28. Moriyama, T., Karasawa, K., Miyabe, Y. *et al.* Validation of the revised Oxford classification for IgA nephropathy considering treatment with

29. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Cavero T, Mérida E, Rodríguez P, García A, Morales E, Fernández C, Martínez MA, Moreno JA, Praga M. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct;28(10):3089-3099. doi: 10.1681/ASN.2017010108. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28592423; PMCID: PMC5619972.
30. Gadola L, Cabrera J, Acosta Marichal N, Panuncio A, Aunchaina MH, Coria V, Petraglia A, Ottati G, Melessi S, Ríos Sarro P, Gelabert B, Verdaguer C, Dibello N, Burgos C, Arregui R, Santiago J, García Rey F, Varela F, Marton S, Campeas G, García Taibo M, Chá M, Vilardo L, Rugnitz E, Mizraji R, Maino A, Ballardini S, Operti A, Borggini P, Cuña P, Szpinak B, Brovia S, Antúnez M, Desiderio G, Noboa Óscar, Schwedt E, Caorsi H, González-Martínez F, González C, Garau M. Nefropatía IgA en Uruguay. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 31 de marzo de 2015 [citado 6 de agosto de 2022];31(1):15-6. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/220>
31. Lennartz DP, Seikrit C, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Hilgers RD, Rauen T, Floege J. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol*. 2020 Dec;33(6):1231-1239. doi: 10.1007/s40620-020-00836-8. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32856272; PMCID: PMC7701065.
32. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(12):2116-23. doi: 10.1038/sj.ki.5001854. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17035949.
33. Minakuchi H, Wakino S, Urai H, Kurokochi A, Hasegawa K, Kanda T, Tokuyama H, Itoh H. The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2020 Oct 6;10(1):16626. doi: 10.1038/s41598-020-73638-4. PMID: 33024237; PMCID: PMC7538950.
34. Heerspink H, Stefansson b, Correa-Rotter R, Chertow G, Greene T, Hou F, et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436-1446, DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
35. Fellström BC , Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017; 389: 2117-2127
36. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3694-701.
37. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(10):1783-90.

38. Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, Cabrera J, et al; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). IgA Nephropathy in Elderly Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Aug 7;14(8):1183-1192. doi: 10.2215/CJN.13251118.
39. Zhang, Z., Yang, Y., Jiang, S. *et al*. Efficacy and safety of immunosuppressive treatment in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol* **20**, 333 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1519-3>.
40. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, Otte B, Panzer U, Peters H, Benck U, Mertens PR, Kuhlmann U, Witzke O, Gross O, Vielhauer V, Mann JFE, Hilgers RD, Floege J. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan;29(1):317-325. doi: 10.1681/ASN.2017060713. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29042456; PMCID: PMC5748925.
41. Barratt J, et al. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy? *Kidney International Reports*, 2020; 5 (10): 1620-1624.
42. Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Mar;12(3):147-56. doi: 10.1038/nrneph.2015.208. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26714580.
43. Moran SM, Cattran DC. Recent advances in risk prediction, therapeutics and pathogenesis of IgA nephropathy. *Minerva Med*. 2019 Oct;110(5):439-449. doi:10.23736/S00264806.19.06165-2. Epub 2019 May 27. PMID: 31142099.
44. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients with IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):432–442. doi:10.1001/jama.2017.9362
45. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, Bao YF, Yang C, Zhu SN, Sui GL, Chen YQ, Lv JC, Zhang H. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jul;74(1):15-22. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.026. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922594.
46. Hou JH, Le WB, Chen N, Wang WM, Liu ZS, Liu D, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jun;69(6):788-795. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.027. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28215945.
47. Thompson A, Carroll K, A Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, W Major R, I Schimpf J, Barratt J, Cattran DC, S Gillespie B, Kausz A, W Mercer A, Reich HN, H Rovin B, West M, Nachman PH. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Mar 7;14(3):469-481. doi: 10.2215/CJN.08600718. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30635299; PMCID: PMC6419287.
48. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction.

- J Am Soc Nephrol. 2017 Apr;28(4):1306-1313. doi: 10.1681/ASN.2016060640. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821627; PMCID: PMC5373458.
49. Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M. A Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges. *Nephron*. 2020 Aug 20:1-17. doi: 10.1159/000509997. Epub ahead of print. PMID: 32818944.
 50. Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, Nishikawa M, Yasuda Y, Koike K, Maruyama S, Yokoo T, Matsuo S, Kawamura T, Suzuki Y. Association Between Tonsillectomy and Outcomes in Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e194772. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4772. PMID: 31150076; PMCID:PMC6547111.
 51. Trimarchi H, Coppo R. Podocytopathy in the mesangial proliferative immunoglobulin A nephropathy: new insights into the mechanisms of damage and progression. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2019; 34: 1280-1285. 10.1093/ndt/gfy413.
 52. Bellur S, S. Alpers, Charles E. et al. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney International* 91(1): 235 – 243.
 53. Bu R, Li Q, Duan ZY, Wu J, Chen P, Chen XM, et al. Clinicopathologic features of IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis: A pooled analysis of 78 cases. *Am J Nephrol*. 2015;41(2):98–106.
 54. Glasscock RJ, Alvarado A, Prosek J, Hebert C, Parikh S, Satoskar A, et al. Staphylococcus-related glomerulonephritis and poststreptococcal glomerulonephritis: Why defining “post” is important in understanding and treating infection-related glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;65(6):826–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.023>.
 55. Pankhurst T, Lepenies J, Nightingale P et al. Vasculitic IgA nephropathy prognosis and outcome. *Nephron Clin Pract* 2009; 112:c16.24.
 56. Tumlin JA, Lohavicha V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7):1321-9
 57. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy [published correction appears in *J Am Soc Nephrol*. 2017 May;28(5):1665]. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):691-701. doi:10.1681/ASN.2016040433.
 58. Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int*. 2018 Feb;31(2):175-186. doi: 10.1111/tri.13075. Epub 2017 Oct 12. PMID: 28926143; PMCID: PMC5762402.

59. Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Aug;11(8):1645-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03667.x. PMID: 21797974.
60. Moroni G, Belingeri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P. Immunoglobulin A Nephropathy. Recurrence After Renal Transplantation. *Front Immunol*. 2019 Jun 19;10:1332. doi: 10.3389/fimmu.2019.01332. PMID: 31275309; PMCID: PMC6593081