

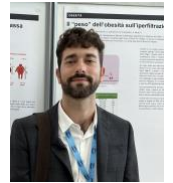
## Glomerulonefrite crescentica anti-MBG con immunofluorescenza negativa: case report e revisione della letteratura

### In Depth Review

**Gianmarco Borriello<sup>1</sup>, Michelangelo Nigro<sup>2</sup>, Pierluigi D'Angiò<sup>2</sup>, Andrea Gigliotti<sup>2</sup>, Antonio Mancini<sup>2</sup>, Antonio Massa<sup>2</sup>, Davide Viggiano<sup>1</sup>, Giuseppe Gigliotti<sup>2</sup>**

1 UOC Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di scienze mediche traslazionali, Univ. della Campania 'Luigi Vanvitelli', Napoli, Italia

2 UOC Nefrologia e Dialisi, ospedale di Eboli, Salerno, Italia



Gianmarco Borriello

#### Corrispondenza a:

Davide Viggiano  
UOC Nefrologia e Dialisi  
Dipartimento di scienze mediche traslazionali  
Università della Campania 'Luigi Vanvitelli', Napoli  
Via Pansini, 5 80131, Napoli, Italia  
Tel: +39 3470173905  
E-mail: Davide.viggiano@unicampania.it

#### ABSTRACT

La malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-MBG) è una glomerulonefrite rapidamente progressiva caratterizzata da: (i) positività agli anti-MBG nel siero che reagiscono con un antigene specifico presente nel collagene di tipo IV sia a livello glomerulare che a livello alveolare (ii) presenza di semilune alla microscopia ottica e positività a depositi lineari di IgG e C3 all'immunofluorescenza. Nella variante classica, la clinica è quella di una sindrome nefro-pneumologica ma non mancano varianti. In casi molto rari la malattia renale è pauci-immune. Partendo da un caso di variante in cui vi è positività agli anti-MBG nel siero ma immunofluorescenza negativa offriamo una revisione della letteratura, una interpretazione del fenomeno e possibili approcci terapeutici.

**PAROLE CHIAVE:** anti-MBG, semilune, immunofluorescenza

## Caso clinico

Un uomo di 76 anni viene ricoverato per anuria, forte spossatezza e dispnea. All'anamnesi il paziente riferisce: trait talassemico; broncopneumopatia cronica-ostruttiva (BPCO); calcolosi della colecisti; pregressa lieve ipereosinofilia di natura non determinata. Il paziente nega familiarità per malattie congenite, fumo o esposizione a fattori di rischio ambientali quali idrocarburi o recenti infezioni. All'ingresso, i parametri vitali sono nella norma con pressione arteriosa 135/80 mmHg; frequenza cardiaca di 80 battiti al minuto; saturazione dell'ossigeno 98%; peso 71 kg. Presenta all'esame clinico un lieve edema declive. Il paziente non appare in distress respiratorio e l'esame del torace non offre rilievi anomali.

Gli esami di laboratorio sono riassunti in Tabella 1. La creatinina è di 5 mg/dl a fronte della precedente, dosata sei mesi prima, di 0,7 mg/dl; Azotemia 155 mg/dl; Acido urico 10,5 mg/dl; Sodiemia 140 mEq/l; Potassiemia 5,1 mEq/l; Cloremia 108 mEq/l; Calcemia 9.1 mg/dl; Fosforemia 4,9 mg/dl; Proteine totali 7 g/dl; Albuminemia 3,8 g/dl; PCR 6,9 mg/dl; Emoglobina 10,1 mg/dl; Proteinuria 24h 4,8 g.

Al momento del ricovero il paziente pratica la seguente terapia: pantoprazolo 20 mg; olmesartan 20 mg; furosemide 100 mg; doxazosina 2 mg; ezetimibe/simvastatina 10/20 mg; darbepoetina 40 mcg a settimana; calcitriolo 0,25 mcg; lercanidipina cloridrato 10 mg.

Esami	Ricovero	Dimissione	2 mesi dopo dimissione	Range di riferimento
<b>Creatinina</b>	4,99 mg/dl	5,15 mg/dl	5,58 mg/dl	0,70-1,20 mg/dl
<b>Azotemia</b>	155 mg/dl	218 mg/dl	101 mg/dl	10-50 mg/dl
<b>Acido urico</b>	10,5 mg/dl	7,9 mg/dl	4,4 mg/dl	3,4-7 mg/dl
<b>Sodio</b>	140 mEq/l	145 mEq/l	143 mEq/l	136-145 mEq/l
<b>Potassio</b>	5,1 mEq/l	4,8 mEq/l	5,5 mEq/l	3,5-5,5 mEq/l
<b>Cloro</b>	108 mEq/l	105 mEq/l		90-110 mEq/l
<b>Calcio totale</b>	9,1 mg/dl	8,5 mg/dl	8,1 mg/dl	8,1-10,4 mg/dl
<b>Fosforo</b>	4,9 mg/dl	5 mg/dl	3,7 mg/dl	3-4,5 mg/dl
<b>Proteine totali</b>	7,0 g/dl	5,3 g/dl		6,6-8,7 g/dl
<b>Albumina</b>	3,8 g/dl	3,3 g/dl	3,2 g/dl	3,4-5 g/dl
<b>Proteina C Reattiva</b>	6,9 mg/dl	3,0 mg/dl		0-5 mg/dl
<b>Paratormone</b>		105,7 pg/ml		10-65 pg/ml
<b>Emoglobina</b>	10,1 g/dl	9,9 g/dl	10,8 g/dl	13,5-18 g/dl
<b>Proteinuria 24 h</b>	4,8 g	3,9 g	0,64 g	< 0,150 g
<b>ANTI-MBG</b>		49,8 UI/ml	60,1 UI/ml	assenti

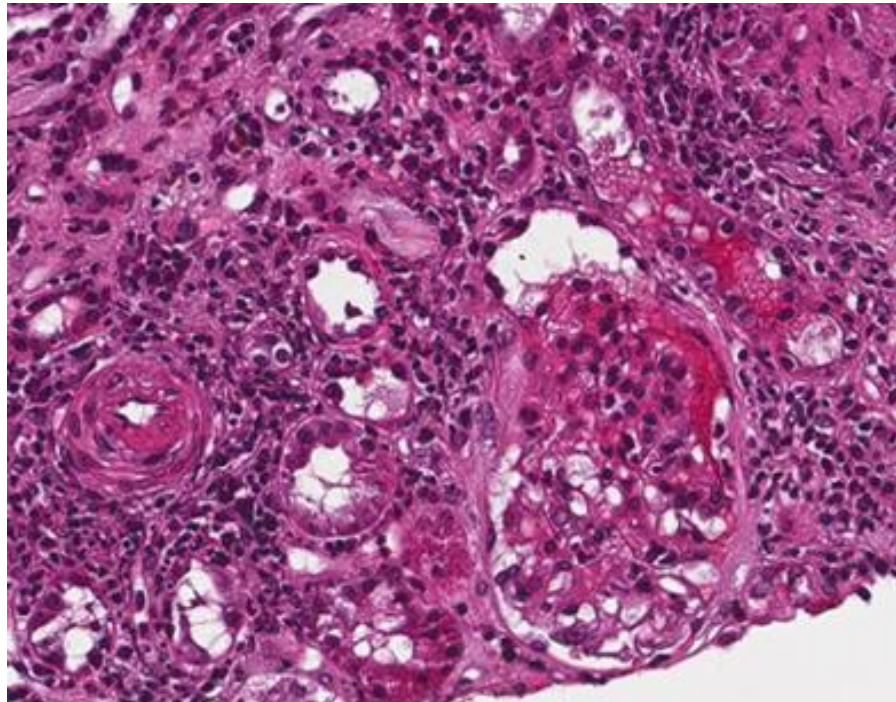
**Tabella 1:** La tabella riporta i valori degli esami ematochimici principali del paziente al momento del ricovero, al momento della dimissione e a distanza di due mesi dalla dimissione, con valori normali di riferimento.

Un pannello di autoanticorpi mostra il titolo di Anti-membrana basale glomerulare (MBG) di 49,8 UI/ml (valori normali fino a 20 UI/ml [1]). La ricerca di anticorpi anti-nucleo (ANA) e anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) risulta negativa. Il titolo degli autoanticorpi è stato misurato mediante saggio di immunoadsorbimento enzimatico (ELISA) su campione ematico.

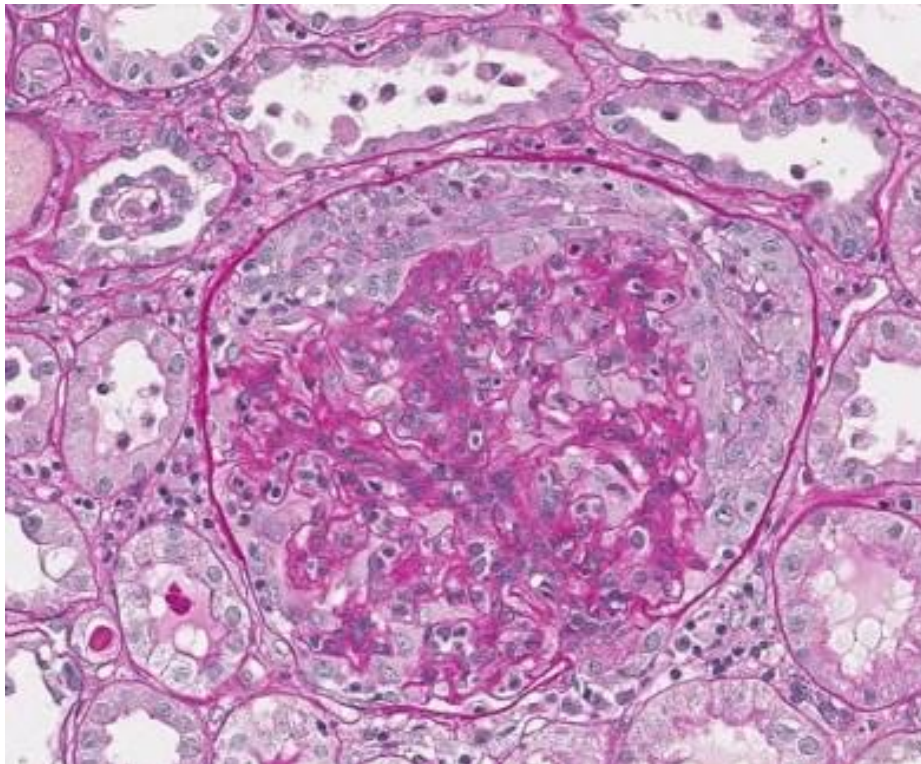
All'esame delle urine c'è microematuria. Lo studio citologico del sedimento urinario mostra alcune cellule squamose mature delle basse vie urinarie miste a rari elementi uroteliali, numerose emazie dismorfiche, alcuni cilindri emosiderinici, alcuni leucociti neutrofili, alcune cellule renali, assenza di atipie cellulari. Durante il ricovero ha praticato Tc del torace ad alta risoluzione risultata negativa per i classici focolai di emorragia alveolare. L'ecografia dell'addome mostra reni in sede di dimensioni ridotte, con profili regolari e ridotta differenziazione cortico-midollare con spessore corticale medio di circa 14 mm ad aumentata ecogenicità.

Considerata la progressione del danno renale e la positività per anti-GBM si decide di eseguire ago-biopsia renale eco-guidata, prelevando due frustoli con ago G16.

La microscopia ottica su sezioni in paraffina evidenzia glomeruli che mostrano la rottura segmentale della membrana basale del capillare glomerulare, aree focali di necrosi fibrinoide (Fig. 1), semilune spesso in vario grado di organizzazione (Fig. 2, 3, 4).



**Figura 1: Glomerulo che mostra la rottura segmentale della membrana basale del capillare glomerulare e area focale di necrosi fibrinoide (Ematossilina – Eosina – 10X).**



**Figura 2: Glomerulo con semiluna cellulare (PAS – 20X).**

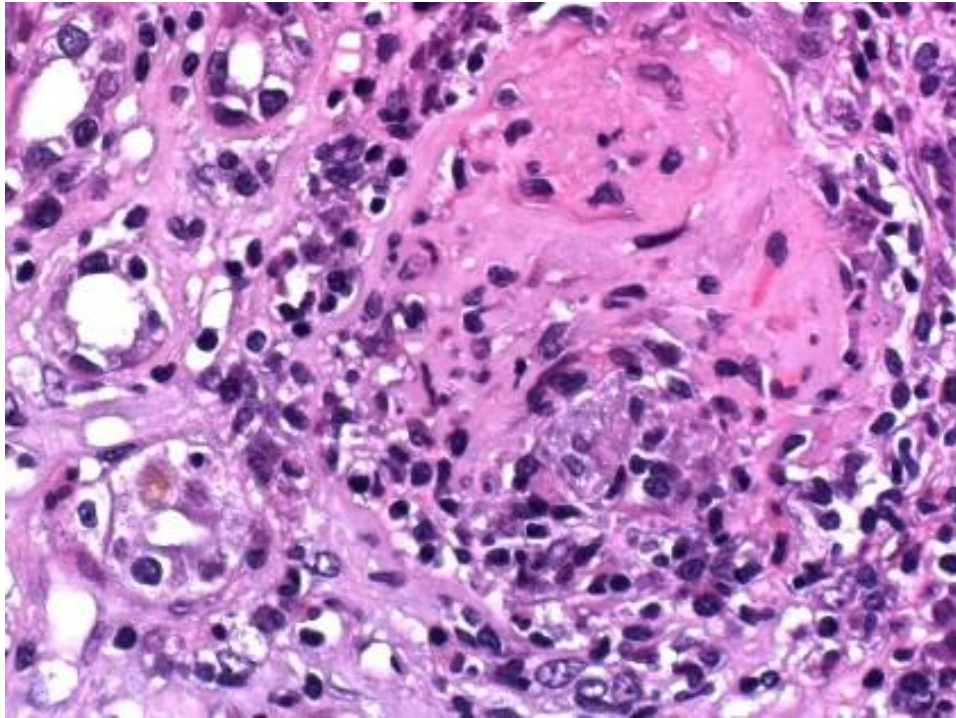


Figura 3: Glomerulo con semiluna fibro-cellulare (Ematossilina – Eosina – 20X).

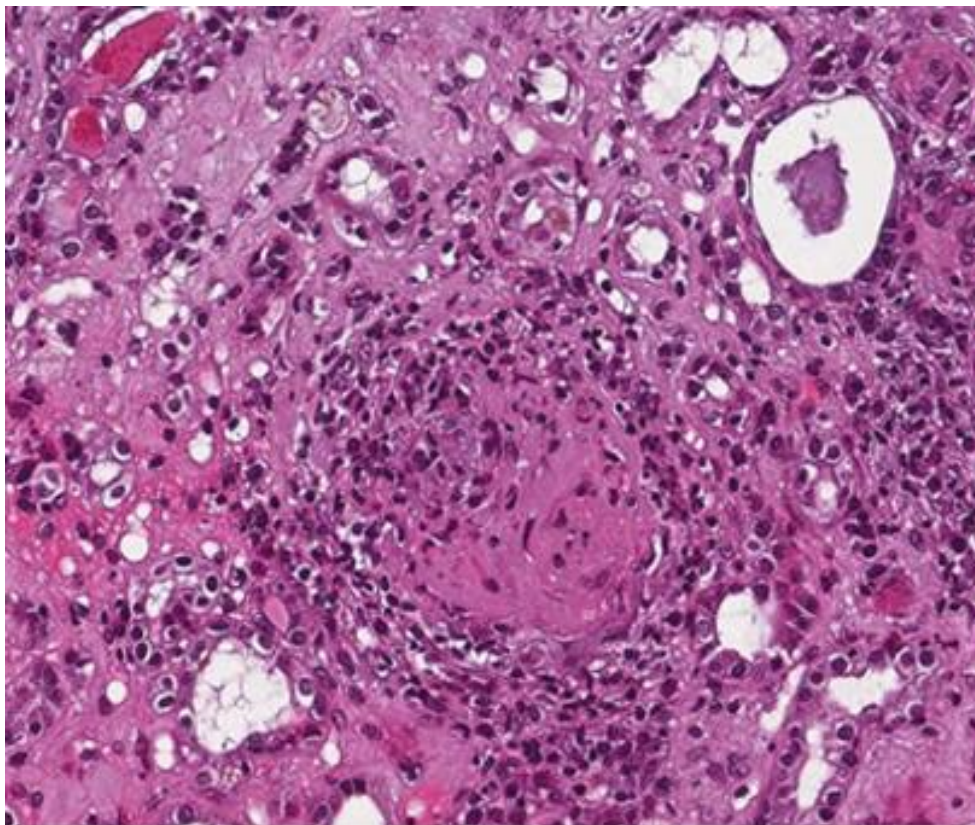
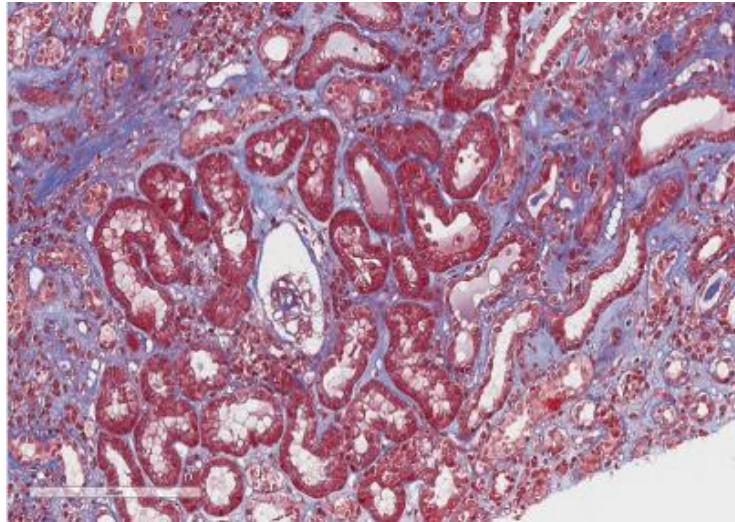
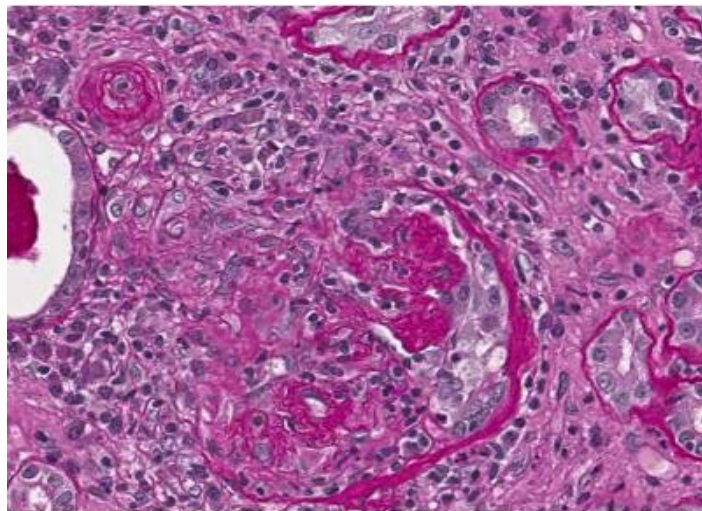


Figura 4: Glomerulo con semiluna fibrosa (Ematossilina – Eosina – 10X).

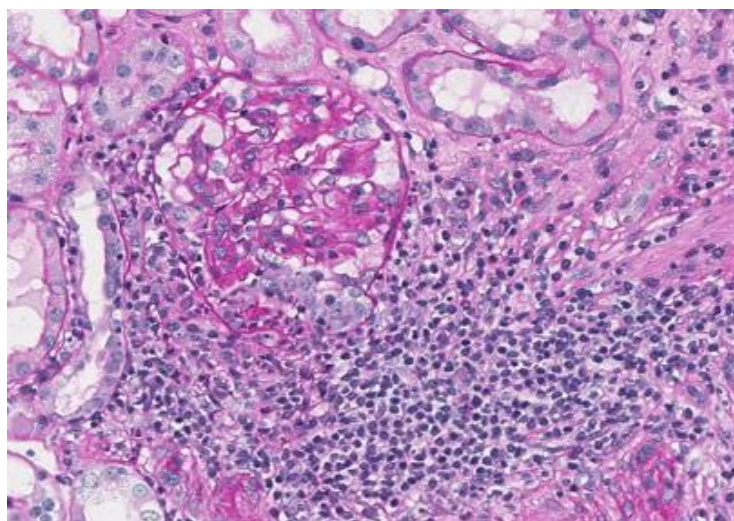
È inoltre presente atrofia tubulare moderata, marcata fibrosi interstiziale (Fig. 5), rottura della capsula di Bowman (Fig. 3, 4, 6), infiltrato di leucociti neutrofili (nella zona di rottura della capsula), denso infiltrato infiammatorio interstiziale e periglomerulare (prevalentemente linfoplasmacellulare) (Fig. 7), infiltrato infiammatorio peri-vascolare ed i vasi di piccolo e medio calibro mostrano marcata iperplasia mio-intimale ed aree focali di necrosi fibrinoide (Fig. 8).



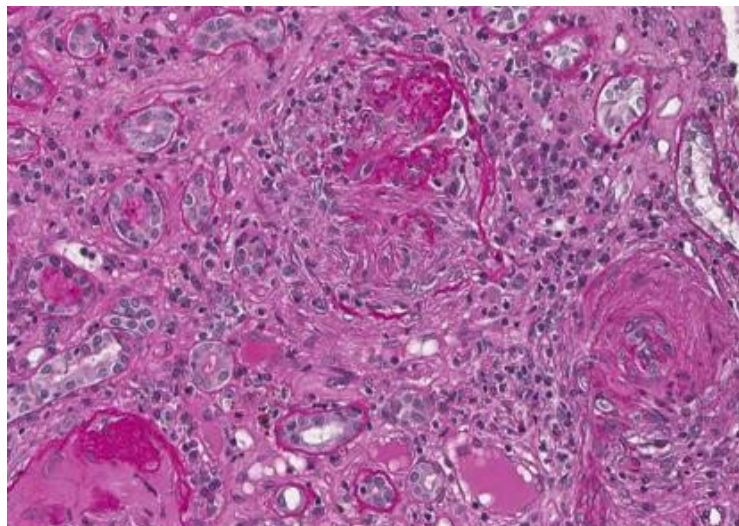
**Figura 5: Glomerulo con collasso del ciuffo capillare glomerulare, atrofia tubulare moderata, fibrosi interstiziale (Masson Tricromica con blu di anilina – 4X).**



**Figura 6: Glomerulo con rottura della capsula di Bowman; area di necrosi fibrinoide, semiluna fibro-cellulare; infiltrato periglomerulare (soprattutto linfo-plasmacellulare); infiltrato infiammatorio peri-vascolare e vaso di piccolo calibro con marcata iperplasia mio-intimale ed aree focali di necrosi fibrinoide (PAS – 20 X).**



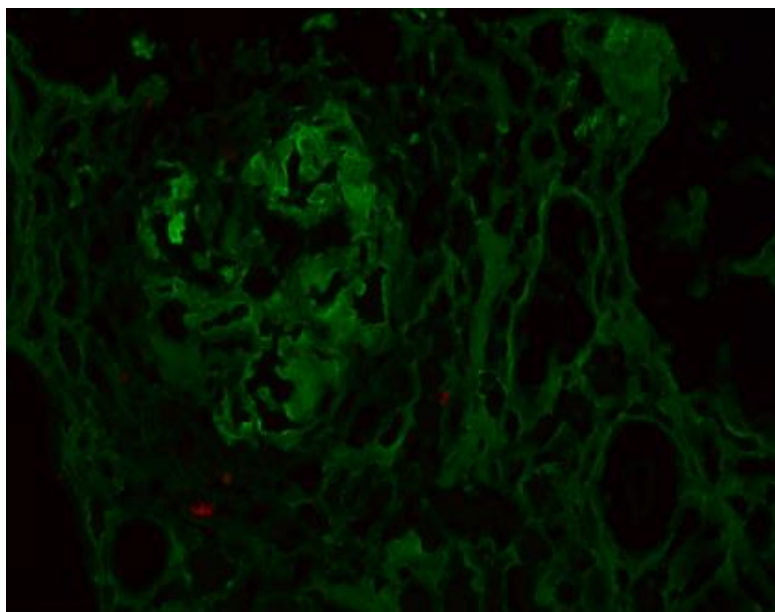
**Figura 7: Intenso infiltrato linfo-plasmacellulare peri-glomerulare (PAS -10X).**



**Figura 8: Glomerulo con rottura della capsula di Bowman; aree di necrosi fibrinoide, infiltrato peri-glomerulare linfo-plasmacellulare (PAS -10X).**

L'immunofluorescenza diretta, eseguita su sezioni di tessuto fresco congelato e tagliato al criostato, è negativa per gli anticorpi anti-immunoglobuline (Ig)A, IgG, IgM, C3, C4, C1q. L'immunofluorescenza è inoltre negativa per catene Kappa e Lambda e albumina (Fig. 9).

La colorazione con il rosso-congo risulta negativa.



**Figura 9: Immunofluorescenza negativa per depositi lineari di anticorpo anti-IgG (Immunofluorescenza su congelato – 20X).**

Viene pertanto posta diagnosi di glomerulonefrite crescentica anti-MBG con severo danno vascolare, glomerulare e interstiziale, per cui viene impostata terapia con metilprednisolone 1 g endovena, in 20 minuti al giorno, per tre giorni e successivamente prednisone 1 mg/kg al giorno per os e ciclofosfamide 2 mg/kg al giorno, per os. Nel corso del ricovero, inoltre, è stata avviata profilassi con trimetoprim-sulfametoxazolo 160+800 mg, una compressa al giorno per os e, vista la presenza di positività all'antigene del core del virus dell'epatite B (HBcAb +) si avviava trattamento con lamivudina 300 mg, una compressa al giorno. Gli esami ematochimici alla dimissione mostrano Creatinina 5,15 mg/dl; azotemia 218 mg/dl; elettroliti nella norma; emoglobina 9,9 g/dl; PTH 105,7 pg/ml; albumina sierica 3,3 g/dl.

A distanza di 2 mesi la creatinina è 5,58 mg/dl; urea 101 mg/dl; la microematuria persiste e la proteinuria delle 24 ore è di 641 mg/24h. Il titolo di Anti-MBG è di 60,1 UI/ml. Vi è quindi un peggioramento della funzionalità renale per cui il paziente ha cominciato il trattamento emodialitico.

### **Discussione: la malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare**

Nell'ambito delle patologie glomerulari, una delle forme più aggressive è rappresentata dalla glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-MBG). Tali anticorpi presentano una auto-reattività nei confronti di un antigene espresso a livello delle catene del collagene di tipo IV della membrana basale glomerulare e alveolare, [2] identificato negli anni '80 [3] e definito 'antigene di Goodpasture' in onore di Ernest W. Goodpasture che nel 1919 descrisse per la prima volta una sindrome nefro-polmonare in un diciottenne dopo un'infezione delle alte vie respiratorie [4]. La rimozione degli anticorpi anti-MBG dal siero dei pazienti con sindrome di Goodpasture risulta terapeutica e il titolo degli anticorpi è positivamente correlato ad una prognosi più sfavorevole [5].

La clinica della sindrome di Goodpasture è caratterizzata da sintomi polmonari e dal coinvolgimento renale, configurando una vera e propria sindrome pneumo-nefrologica. Nell'80-90% dei casi il coinvolgimento renale è dato da una glomerulonefrite rapidamente progressiva con macroematuria progressiva contrazione della diuresi fino all'anuria e talvolta proteinuria anche nefrosica [6]. Il coinvolgimento polmonare è invece meno frequente. L'emorragia alveolare è presente solo in circa la metà dei casi [7]. La biopsia renale, effettuata a scopo diagnostico e prognostico, mostra glomeruli con aree di necrosi fibrinoide, presenza delle caratteristiche semilune in diversi stadi evolutivi (fino alla fibrosi) ma la caratteristica patognomonica è data dall'immunofluorescenza che mostra, nella maggior parte dei casi, depositi lineari di anticorpi anti IgG lungo la membrana basale [8].

La diagnosi della patologia si ha con la positività agli anti-MBG nel siero del paziente con una sensibilità >90% e una specificità > 95% [8]. La biopsia renale serve a confermare la diagnosi.

La prognosi della malattia dipende: dalla modalità di esordio; dal numero e dalla frequenza delle riacutizzazioni dai livelli sierici di anti-MBG e dalla esposizione a fattori scatenanti quali contatto con idrocarburi e fumo di sigaretta [8], assente nel caso clinico riportato.

### **La variante anti-MBG solo renale e la variante anti-MBG pauci-immune**

In una piccola percentuale di casi, la malattia da anti-MBG può avere una presentazione atipica sia da un punto di vista prettamente clinico ma anche da un punto di vista laboratoristico. In letteratura esistono varianti caratterizzate dall'assenza di sintomatologia da coinvolgimento alveolare [2], o viceversa dall'assenza di un franco decadimento della funzione renale. Sorprendentemente esistono casi in cui ad un'immunofluorescenza positiva del prelievo biotipico (depositi lineari lungo la MBG di IgG e C3) non corrisponde una positività al titolo degli anticorpi anti-MBG nel siero [9].

Altre varianti laboratoristiche comprendono la contemporanea presenza di una nefropatia membranosa (positività agli anti PLA2R oltre che agli anti-MBG) con proteinuria in range nefrosico [10] o di una ANCA positività che rende la prognosi nettamente peggiore [11]. Casi di malattia da anticorpi anti-MBG sono stati riportati anche nei pazienti trapiantati (sia come recidiva, [12] che come insorgenza de novo in pazienti con sindrome di Alport [13]) e non mancano forme iatrogene come quella legata al trattamento della sclerosi multipla con alemtuzumab [14]. Da un lato la

diagnosi sembra essere messa in discussione poiché il reperto biotico è sempre stato considerato dirimente, ma dall'altro lato il titolo elevato degli anticorpi rivolti contro la membrana basale del glomerulo ed i crescent visualizzati alla microscopia ottica non lasciano margine a troppi dubbi. Alla luce di tali osservazioni è importante sottolineare che, nell'iter diagnostico della malattia da anti-MBG, è necessario corroborare il dosaggio del titolo di autoanticorpi e il reperto istologico.

Relativamente all'assenza di segnale immunofluorescenza di anticorpi anti-MBG nei glomeruli, è possibile solo avanzare ipotesi. Come suggerito da un revisore anonimo, l'immunofluorescenza negativa potrebbe essere spiegata come un artefatto dovuto allo stravolgimento della architettura tissutale legato all'infiammazione [7]. Tuttavia, non è possibile escludere la presenza di varianti genetico-immunologiche. Ad esempio alcuni pazienti potrebbero presentare piccole mutazioni diverse rispetto alle classiche varianti a carico del gene COL4A3 che codifica per NC1 della catena alfa3 del collagene di tipo IV che viene riconosciuto dagli autoanticorpi, anche alla luce del fatto che l'mRNA del suddetto antigene subisce l'elaborazione in almeno due forme di giunzione alternative [15]. Ciò potrebbe essere alla base di un legame meno solido e specifico che si traduce con una immunofluorescenza poco chiara. In seconda ipotesi, la variabilità potrebbe essere a carico dei domini di legame degli anticorpi anti-MBG. Entrambi queste condizioni potrebbero spiegare la chiara sintomatologia renale, il danno diffuso a livello micro-vascolare e interstiziale oltre che la formazione dei crescent a livello glomerulare e il quadro polmonare sfumato sia dal punto di vista clinico che radiologico. Inoltre, nella membrana basale glomerulare, la natura criptica degli epitopi antigenici è in correlazione alla struttura quaternaria degli esameri alfa 3 (IV). Mentre gli autoanticorpi possono legare alcuni monomeri contenenti esameri (M-esameri), non possono legare quelli contenenti sia monomeri che dimeri (D-esameri) [16]. L'alterazione della proporzione di esameri M e D nella membrana basale rappresenterebbe una possibile spiegazione per la variazione dell'emorragia polmonare osservata in alcuni pazienti [17] e potrebbe esserci una mancanza di esposizione degli esameri M appropriati nella MBG del nostro soggetto che impedirebbe il legame degli anticorpi in vivo. In ultima analisi, bisogna sottolineare che la negatività all'immunofluorescenza può essere dovuta anche alla conservazione in paraffina del campione, che aumenta il rischio di falso negativo [18], ma nel nostro caso l'immunofluorescenza è stata eseguita su sezioni di tessuto fresco congelato e successivamente tagliato al criostato. In letteratura sono stati riportati casi simili a quello da noi presentato di pazienti con positività agli autoanticorpi anti-MBG ma immunofluorescenza paucimmune [19]. Per gli stessi pazienti è stato dimostrato il legame con il collagene alfa3 (IV) ricombinante e sono stati testati per MBG umano solubilizzato con collagenasi, dimostrando che questi anticorpi erano simili a quelli trovati nella tipica malattia anti-MBG. È interessante notare che in 3 casi su quattro questi soggetti sono positivi anche per autoanticorpi ANCA, al contrario del caso da noi riportato. Inoltre, in un caso ANCA negativo e anticorpi anti GBM sierici negativi, si è notata la positivizzazione degli anticorpi a distanza di due settimane. Tali casi sono stati sottoposti a sedute di plasmateresi grazie alle quali si è ottenuta una completa negativizzazione del titolo di autoanticorpi [20].

Questo caso ci invita, dunque, a non escludere la diagnosi di malattia da anti-MBG quando questi siano presenti, a titolo elevato, nel siero del paziente. L'immunofluorescenza non sempre mostra la classica linearità dei depositi e questo può essere dovuto a piccole varianti dell'antigene di membrana o della regione di legame degli autoanticorpi. Alla luce del caso clinico presentato, in cui assistiamo al rapido peggioramento della creatinina in soli sei mesi (da 0,7 mg/dl a 5 mg/dl), l'aggressività della variante patologica si può evincere dal reperto ecografico. Come suggerito da un revisore anonimo, è interessante notare che l'ecografia già mostrava, all'atto del ricovero, una riduzione di volume dei reni, sebbene sei mesi prima la creatinina fosse nella norma. Poiché tipicamente la insufficienza renale acuta non comporta una riduzione del volume renale, è plausibile che la malattia fosse in atto già da molti mesi, pur con un decorso paucisintomatico.



## Trattamento

Nella forma classica di malattia anti MBG con coinvolgimento respiratorio, la terapia deve essere iniziata il più precocemente possibile e deve essere costituita da associazione di Prednisone 1 mg/kg fino ad un massimo di 60-80 mg/die per 3 mesi prima del tapering e Ciclofosfamide 2,5 mg/kg al giorno con dose aggiustata per età e funzione renale. Oltre all'immunosoppressione, la plasmaferesi svolge un ruolo fondamentale per l'allontanamento degli anti-MBG dal siero, prerequisito importante per una buona riuscita del trapianto renale. In aggiunta si raccomanda lo scambio con plasma fresco congelato in caso di rischio per sanguinamento (biopsia recente e/o emorragia alveolare) e attento monitoraggio per il rischio di sviluppare trombocitopenia e/o coagulopatia [2, 21].

Tuttavia, non si hanno dati sistematici relativi al trattamento delle forme di glomerulonefrite anti-MBG pauci-immune. Nei case report della letteratura i pazienti sono stati trattati con metilprednisolone in boli seguito da terapia con prednisone orale, rituximab e cicli di ciclofosfamide endovena, con ottimi risultati [20]. Nel nostro caso, la ciclofosfamide è stata somministrata per via orale, il rituximab non è stato somministrato e nel frattempo è stata avviata anche una terapia con lamivudina per la positività all'HbcAg. Il risultato non è stato soddisfacente come quello sperato. Sembra che si tratti di una forma sfavorevole non rispondente alla terapia, con peggiore prognosi rispetto alla variante classica di malattia da anti-MBG. Nell'effettuare questa ipotesi, vanno considerati i limiti dati da: campione esiguo (unico caso), breve follow-up, presenza di scarse evidenze in letteratura che avvalorano tale ipotesi.

## Prognosi a medio e lungo termine

Il tasso di mortalità della sindrome di Goodpasture varia tra il 5% e il 15% ad un anno. La sopravvivenza è del 95% ad un anno e del 92% tra i tre e i 5 anni [22]. La sopravvivenza renale, intesa come progressione verso "End stage kidney disease" (ESKD) a tre mesi, dipende dal filtrato glomerulare iniziale, dalla presenza di oligo-anuria al momento della diagnosi, dal quadro istologico (percentuale di crescent alla biopsia) e dall'età [8], mentre il titolo di autoanticorpi sembra influenzare meno la sopravvivenza [23]. La sopravvivenza globale è influenzata, oltre che dall'anuria, dalle comorbidità e dalla contemporanea positività agli ANCA, anche dalle complicanze settiche a medio e breve termine e dalle complicanze neoplastiche a lungo termine. Per concludere, nello studio ANZDATA del 2013, la sopravvivenza nella malattia da anti-MBG era paragonabile a quella che si ha in altre condizioni conducenti ad ESKD [24].

## BIBLIOGRAFIA

1. Saurina, A et al. "Enfermedad por Ac anti-MBG: revisión de 32 casos y seguimiento al año del diagnóstico" [Anti-glomerular basement membrane antibody mediated disease: revision of 32 cases and follow-up at one year of the diagnosis]. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología* vol. 23,5 (2003): 415-22.
2. Gulati, Kavita, and Stephen P McAdoo. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheumatic diseases clinics of North America* vol. 44,4 (2018): 651-673. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.06.011>
3. Saus, J et al. Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3(IV) chain of collagen IV. *The Journal of biological chemistry* vol. 263,26 (1988): 13374-80.
4. Goodpasture, Ernest W. "Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza." *The American journal of the medical sciences* vol. 338,2 (2009): 148-51. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31818fff94>.
5. Herody, M et al. Anti-GBM disease: predictive value of clinical, histological and serological data. *Clinical nephrology* vol. 40,5 (1993): 249-55.
6. Dammacco, Franco et al. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmunity reviews* vol. 12,11 (2013): 1101-8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.014>.
7. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1162-1172. <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>.
8. Marques, C et al. Mise au point sur la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire ou syndrome de Goodpasture [Review on anti-glomerular basement membrane disease or Goodpasture's syndrome]. *La Revue de médecine interne* vol. 41,1 (2020): 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.10.338>.
9. Nasr, Samih H et al. "The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis." *Kidney international* vol. 89,4 (2016): 897-908. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.001>.
10. Jia, Xiao-yu et al. "The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy." *Kidney international* vol. 85,4 (2014): 945-52. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.364>.
11. Philip, R et al. Vascularites double-positives ANCA et anti-MBG : mise au point sur les spécificités cliniques et thérapeutiques et comparaison aux deux vascularites éponymes [ANCA and anti-MBG double-positive vasculitis: An update on the clinical and therapeutic specificities and comparison with the two eponymous vasculitis]. *La Revue de médecine interne* vol. 41,1 (2020): 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.10.334>.
12. Lim, Wai H et al. Recurrent and de novo Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Frontiers in immunology* vol. 10 1944. 14 Aug. 2019, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01944>.
13. Brainwood, D et al. Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplantation. *Kidney international* vol. 53,3 (1998): 762-6. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00794.x>.
14. Lapointe, Emmanuelle et al. Goodpasture's Syndrome Following Alemtuzumab Therapy in Multiple Sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* vol. 45,6 (2018): 712-714. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.325>.
15. Bernal, D et al. The human mRNA encoding the Goodpasture antigen is alternatively spliced. *The Journal of biological chemistry* vol. 268,16 (1993): 12090-4.
16. Borza, Dorin-Bogdan et al. Goodpasture autoantibodies unmask cryptic epitopes by selectively dissociating autoantigen complexes lacking structural reinforcement: novel mechanisms for immune privilege and autoimmune pathogenesis. *The Journal of biological chemistry* vol. 280,29 (2005): 27147-54. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504050200>.
17. Yoshioka, K et al. Identification of Goodpasture antigens in human alveolar basement membrane. *Clinical and experimental immunology* vol. 74,3 (1988): 419-24.
18. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, Stokes MB, D'Agati VD. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int*. 2006;70(12):2148-2151. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001990>.
19. Faisal M, Shams A, Archichige S, Hamdi A, Akhtar M. A Case Report of Crescentic Glomerulonephritis With Positive Serum Anti-glomerular Basement Membrane Without Linear Glomerular Basement Membrane Immunofluorescent Staining. *Cureus*. 2022;14(5):e24879. Published 2022 May 10. <https://doi.org/10.7759/cureus.24879>.
20. Sadeghi-Alavijeh, Omid et al. Crescentic glomerulonephritis with anti-GBM antibody but no glomerular deposition. *BMC nephrology* vol. 19,1 228. 12 Sep. 2018, <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1027-x>.
21. Salama, A D et al. Goodpasture's disease. *Lancet (London, England)* vol. 358,9285 (2001):

- 917-20. [https://doi.org/1016/S0140-6736\(01\)06077-9](https://doi.org/1016/S0140-6736(01)06077-9).
22. Marques C, Carvelli J, Biard L, et al. Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. *Front Immunol.* 2019;10:1665. Published 2019 Jul 18. <https://doi.org/3389/fimmu.2019.01665>.
23. Segelmark M, Hellmark T, Wieslander J. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clin Pract.* 2003;94(3):c59-c68. <https://doi.org/1159/000072022>.
24. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;83(3):503-510. <https://doi.org/1038/ki.2012.375>.