

Nefropatía IgA y enfermedades reumáticas. Revisión de la literatura a propósito de un caso

MONTOMOLI M¹, DE LA MORENA BARRIO I², ÁVILA BERNABÉU A¹, OLLER RODRÍGUEZ JE², VICENS BERNABÉU E², YBÁÑEZ GARCÍA D², VALLS PASCUAL E², MARTÍNEZ FERRER A², FECED OLMOS C², ROBUSTILLO VILLARINO M², VIZCAÍNO CASTILLO B¹, SERRATO VILLALBA A¹, ALEGRE SANCHO JJ²

¹Servicio de Nefrología

²Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia

Correspondencia: Dr. Juan José Alegre Sancho - Sección Reumatología - Hospital Dr. Pesset - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ alegre_juasan@gva.es

INTRODUCCIÓN

La práctica rutinaria de un sedimento de orina forma parte del protocolo de monitorización de ciertas patologías, como el Lupus Eritematoso Sistémico. La necesidad y periodicidad de esta determinación está menos clara en otras patologías articulares inflamatorias como la Artritis Reumatoide (AR) o las Espondiloartropatías. Recientemente se ha publicado una revisión de la Nefropatía IgA en la que se repasa, entre otros aspectos, su asociación a patología reumática¹. A continuación, presentamos un caso clínico ilustrativo y procedemos a realizar una revisión de esta patología y de su impacto en el conjunto de las enfermedades reumáticas.

CASO

Paciente varón de 18 años controlado en nuestras consultas de Reumatología por una Espondiloartropatía indiferenciada HLA B27 positiva, con afección exclusivamente periférica en forma de una oligoartritis-entesis con afección de miembros inferiores. El cuadro se inició con una monoartritis de tobillo, con afección aditiva posterior del tobillo contralateral, tenosinovitis de tibial posterior y peroneos, y entesitis aquilea. La clínica se inició tras un cuadro autolimitado de diarreas acuosas sin productos patológicos. En la anamnesis dirigida no destacó ningún otro antecedente personal ni familiar de significación, ni se evidenciaron lesiones sugestivas de psoriasis en la exploración física. Analíticamente destacaba una elevación de reactantes de fase

aguda y el HLA B27 fue positivo. El resto de analítica con FR, anti-CCP, ANA, bioquímica completa, hemograma y coagulación no mostraron hallazgos de significación. En el sedimento de orina se identificó una microhematuria, siendo el resto de sedimento normal. El estudio analítico se completó con un cultivo de líquido sinovial y serologías de artritis reactivas, que fueron todos negativos. Las radiografías de ambos pies, sacroilíacas y tórax fueron, igualmente, normales. Las pruebas de Mantoux y Booster también fueron negativas. Ante el fracaso del tratamiento inicial con AINE, se inició tratamiento con glucocorticoides orales y Metotrexato en escalada rápida hasta 20 mg semanales, consiguiendo la remisión del cuadro. A pesar de la normalización analítica, ha persistido la microhematuria aislada con normalidad de la función renal y sin evidencia clínica de HTA. En una ocasión se solicitó un estudio en orina de 24 h, en la que detectó una proteinuria de 160 mg/24 h. La ecografía renal fue normal. Valorado por Nefrología, se solicitaron niveles plasmáticos de IgA que fueron de 527 mg/dl (RN: 70-400). Se completó el estudio con la determinación de ANCA y crioglobulinas, que fueron negativas. De momento, sigue controles simultáneos por Nefrología, con la sospecha de Nefropatía IgA en relación con su Espondiloartropatía. Hasta la fecha, la presentación clínica y la evolución de la misma no han hecho necesaria la práctica de una biopsia renal de confirmación.

NEFROPATÍA IgA

Epidemiología

La nefropatía IgA es la glomerulonefritis primaria más común. Su verdadera prevalencia, sin embargo, es desconocida, y los datos disponibles en la literatura son muy variables. Ello es debido a la variabilidad en la indicación de biopsia renal, necesaria para la confirmación diagnóstica, y a la práctica rutinaria a toda la población de sedimentos urinarios seriados en algunos países, lo que incrementa su detección precoz en los mismos². Cabe destacar que el hallazgo de depósitos de IgA en la biopsia renal puede darse hasta en un 3-16% de la población sin padecer la enfermedad^{3,4}. Su prevalencia es más elevada en población asiática y caucásica, siendo menos frecuente en la raza negra. Afecta con mayor frecuencia a varones (relación 2:1) y, a pesar de que puede debutar a cualquier edad, es más frecuente en la segunda y tercera décadas de la vida^{5,6}. La incidencia anual en España, según el Registro Nacional de Glomerulonefritis, se estima en 6-7 casos por millón de habitantes.

Etiopatogenia

La nefropatía IgA es considerada una enfermedad sistémica en base, principalmente, a dos hechos: 1) recidiva de la misma tras el trasplante renal, y 2) resolución del daño renal tras trasplante de un riñón afecto a pacientes sanos⁷. En apoyo a la teoría de la enfermedad sistémica se encuentra su similitud con la patogenia de la púrpura de Henoch-Schonlein (H-

S), con la que comparte lesiones histológicas y ciertos rasgos, como son la presencia de IgA1 deficiente en la glicosilación, la activación de la vía alternativa del complemento y la aparición de anticuerpos específicos. Se han descrito, incluso, casos de gemelos monocigotos donde uno estaba afecto de Nefropatía IgA y otro de púrpura de H-S⁸.

La hipótesis más aceptada como mecanismo patogénico se basa en la existencia de una deficiencia en la glicosilación de IgA, subtipo 1, tanto a nivel de las mucosas como en la médula ósea⁹. Estas IgA1 ven expuesto su extremo N-acetilgalactosamina terminal, que contiene epítopos con secuencias similares a los contenidos en ciertos virus y bacterias, como son el citomegalovirus, el Haemophilus parainfluenzae, el Staphylococcus aureus y el Toxoplasma^{10,11}. Por mecanismos de mimetismo molecular se formarían anticuerpos de la clase IgG e IgA contra estos fragmentos, con la subsiguiente formación de inmunocomplejos¹². Estos inmunocomplejos se depositarían en el mesangio renal y estimularían su proliferación mediante la activación de dos mediadores distintos: el CD71, como inductor de la activación de la célula mesangial, y el RR Fc alfa linfomonocitario, como mediador de la infiltración intersticial¹³⁻¹⁶. El acúmulo de estos inmunocomplejos se vería potenciado por un aclaramiento insuficiente de los mismos.

Se han investigado posibles factores genéticos asociados al desarrollo de la enfermedad y se ha descrito su asociación con cinco locus en los cromosomas 1, 6 y 22¹⁷. La existencia de estos locus de susceptibilidad ha sido confirmada en un metaanálisis en el que se incluyó población asiática, caucásica y africana¹⁸. Los primeros 3 locus se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21), responsable de la síntesis del complejo mayor de histocompatibilidad, lo que podría apoyar una patogenia autoinmune para la enfermedad. El cuarto se sitúa en el locus de interés de la síntesis del factor H (1q32), responsable del control inhibitorio de la regulación de la vía alternativa de la activación del complemento. Resulta de interés comprobar en la histología

renal de la nefropatía IgA la presencia de properdina (vía alternativa) y ausencia de C1q (vía clásica)¹⁹. En estos mismos estudios se ha podido evidenciar que hasta un 5% de los pacientes con Nefropatía IgA poseen un familiar afecto, por lo que se ha hipotetizado una posible transmisión dominante con penetrancia incompleta.

Clínica

La presentación clínica más común, en el 95% de los casos, es la hematuria. En un 78% de los casos se trata de una microhematuria. Sin embargo, hasta un 54% de los pacientes pueden presentar macrohematuria, en general durante pocos días y con el hallazgo persistente de microhematuria entre estos episodios. La hematuria macroscópica suele presentarse asociada a infecciones respiratorias, en concreto a faringitis (hematuria sinfaringítica), o a infecciones gastrointestinales.

Otro signo presente en el 30-40% de los casos es la proteinuria, que suele ser inferior a 1 g/24 h. Sin embargo, hasta un 5-10% de los pacientes pueden presentar una proteinuria grave o, incluso, desarrollar un síndrome nefrótico.

Un 15% de los pacientes puede desarrollar hipertensión arterial, asociada o no a un deterioro de la función renal.

Diagnóstico

Para la confirmación diagnóstica en un paciente con los hallazgos anteriormente reseñados, es necesaria la biopsia renal. Las indicaciones para biopsia, sin embargo, pueden diferir entre países. En general, se indicaría ésta cuando a los hallazgos previos se añadan una proteinuria sostenida >1 gr/24 hr, un aumento significativo de la creatinina o un aumento de las cifras tensionales respecto a las propias basales²⁰. La biopsia renal en la Nefropatía IgA se caracteriza por los siguientes hallazgos: hiper celularidad mesangial, glomeruloesclerosis segmental, hiper celularidad endocapilar, fibrosis intersticial y atrofia tubular. En base a estos hallazgos puede establecerse el diagnóstico de acuerdo con la Clasificación de Oxford²¹. Junto a estos hallazgos, debemos encontrar en las muestras depósitos de IgA del subtipo IgA1, junto a los cuales podemos hallar diversos

mediadores de la vía alternativa del complemento, como properdina y/o lecitina. En cualquier caso, debemos recordar que el diagnóstico de certeza de la Nefropatía IgA se basa en la observación de depósitos de IgA en la inmunofluorescencia, ya que la apariencia a microscopía óptica puede ser muy variable.

Se han propuesto diversos marcadores biológicos que pudieran sustituir la necesidad de biopsia para el diagnóstico. Entre ellos destacan la cuantificación de la IgA1 deficiente en la glicosilación, que posee una baja sensibilidad y especificidad, o la determinación de anticuerpos específicos contra estas IgA1 deficientes en su glicosilación, considerados por algunos autores como marcadores pronósticos, más que diagnósticos, de la enfermedad^{12,22}. El futuro parece venir marcado por la búsqueda de marcadores diagnósticos a través del análisis proteómico de la orina^{23,24}.

Evolución y pronóstico

Esta patología suele tener una evolución lenta y progresiva que conduce en el 50% de los casos a diálisis en un plazo de 20-25 años²⁵. En muchos casos puede haber remisiones espontáneas, pero éstas sólo pasan a ser sostenidas en un 10% de casos. La probabilidad de entrar en diálisis depende del grado de proteinuria, de las características de las lesiones histológicas, y de la gravedad de la hipertensión arterial, siendo la proteinuria el factor pronóstico más importante²⁶. Teniendo en cuenta estos 3 parámetros se puede calcular el ARR (ABSOLUTE RENAL RISK), que predice la probabilidad de tratamiento renal sustitutivo en los 10-20 años siguientes al diagnóstico²⁷.

Tratamiento

Ante la escasez de ensayos clínicos adecuadamente diseñados, las recomendaciones actuales de tratamiento se basan en consenso de expertos, fundamentalmente el KDIGO 2012²⁸. El objetivo del mismo sería enlentecer la progresión de la enfermedad. Sólo en casos seleccionados llega a plantearse la regresión de la misma mediante el uso de fármacos inmunosupresores.

No existe una recomendación clara sobre quién podría beneficiarse del tratamiento. En general, no se recomienda tratar a pacientes con microhematuria aislada, proteinuria inferior a 0,5-1 gr/24 horas, o con filtrado glomerular normal²⁹. En el resto de casos, se recomienda iniciar tratamiento con IECAS o ARA II con el objetivo de mantener una TAS <130 mmHg, o una proteinuria <1 gr/24h³⁰. No ha podido demostrarse una mayor eficacia del tratamiento combinado. Si no fuera posible obtener el objetivo de proteinuria <1 gr/24h en un plazo de 6 meses, se recomienda asociar al tratamiento 3 gr/d de ácidos grasos omega 3. Suele recomendarse la asociación de estatinas a pesar de que no existen evidencias de que éstas puedan modificar la evolución de la enfermedad.

Aunque no existe todavía un consenso al respecto, se recomienda iniciar tratamiento con glucocorticoides en los pacientes con un deterioro rápido o progresivo del filtrado glomerular a pesar del tratamiento con IECAs, con una proteinuria en rango nefrótico, o en los que la biopsia renal muestra lesiones difusas proliferativas mesangiales. A pesar de los hallazgos clínicos, no se recomienda iniciar tratamiento corticoideo cuando la biopsia renal muestre signos de fibrosis o atrofia tubulointerstitial o glomerular³¹. La pauta más recomendada es la de 0,5 mg/kg/48 horas de prednisona oral durante 6 meses, a lo que se añaden pulsos intermitentes de 1g de metilprednisolona ev durante 3 días al principio de los meses 1, 3 y 5. Una pauta alternativa consiste en iniciar el tratamiento con prednisona 1 mg/Kg/d durante dos meses, y proceder a su reducción paulatina durante otros 4 meses.

En los pacientes con síndrome nefrótico y lesiones mínimas en la biopsia no existe duda acerca de la necesidad de tratamiento, para lo cual se utilizan pautas de esteroides similares a las utilizadas en casos de enfermedad de cambios mínimos. Cuando se evidencia en la biopsia una extensa formación de semilunas, debe considerarse la adición de Ciclofosfamida o Azatioprina en pauta similar a las glomerulonefritis extracapilares³². Se ha ensayado también, en estos casos, el uso de Micofenolato Mofetilo, con resultados contradictorios^{33,34}. No se

ha demostrado, en cambio, la utilidad de los antiagregantes, las inmunoglobulinas o la amigdalectomía en estos casos^{35,36}.

Nefropatía IgA en las enfermedades reumáticas

La nefropatía IgA puede presentarse aisladamente o asociada a otras enfermedades. Dentro de éstas, las más comunes son las enfermedades hepáticas graves, como la cirrosis hepática, debido a una reducción en la eliminación de IgA por parte de las células de Kupffer^{37,38}. Otra enfermedad clásicamente asociada es la celiaquía, donde parece jugar un papel común las IgA anti-Gliadina^{39,40}. De todas formas, el aumento de IgA, ya sea por reducción del catabolismo, como en la patología hepática, o por su aumentada producción, como en la celiaquía, por sí solo no explicaría la patogenia de la Nefropatía IgA. Además de su relación con estas patologías, en la literatura pueden encontrarse casos de Nefropatía IgA en pacientes con infección por VIH y asociada a diversas enfermedades reumáticas.

Nefropatía IgA en las espondiloartropatías

Las espondiloartropatías son las enfermedades reumáticas que se asocian con mayor frecuencia a la nefropatía IgA, en especial la Espondilitis Anquilosante (EA). Debemos recordar que la afección renal en la EA es infrecuente, si excluimos la causada por el uso crónico de AINE. Tras ella, la afección más común en pacientes con EA activa y de larga evolución es la amiloidosis renal secundaria, descrita en un 6% de pacientes con EA⁴¹. En cuanto a la Nefropatía IgA, no existen datos acerca de su incidencia y/o prevalencia real⁴². Su aparición no parece guardar relación, a diferencia de la amiloidosis, con la gravedad de la enfermedad articular. Así, se ha descrito su desarrollo tanto de forma previa, como simultáneamente o con posterioridad al diagnóstico de EA. A pesar de que en los pacientes con EA es frecuente la presencia de concentraciones séricas elevadas de IgA y de depósitos cutáneos de la misma, su hallazgo tampoco se relaciona con la afección renal.

Desde un punto de vista práctico, tanto la presentación clínica como los hallazgos en la biopsia renal son indistinguibles de la forma primaria. Para su diagnóstico y/o monitorización se considera suficiente un análisis semestral o anual del sedimento urinario.

El tratamiento de la Nefropatía IgA en el contexto de la EA no difiere tampoco del recomendado en las formas primarias. Se ha ensayado el uso de terapias biológicas con resultados decepcionantes⁴³. En este sentido, destaca una publicación reciente según la cual los pacientes tratados con Etanercept obtuvieron una importante mejora de la clínica articular, pero no de la afección renal⁴⁴.

Nefropatía IgA en otras enfermedades reumáticas

Se han descrito casos en pacientes con AR, granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o policondritis recidivante. Su asociación, en muchos casos, puede ser meramente casual. En otros casos, se ha asociado su desarrollo a la inmunosupresión inducida por el tratamiento de las mismas. Se ha postulado que la situación de inmunodeficiencia predispondría a infecciones de la vías aéreas, las cuales serían finalmente las iniciadoras de los fenómenos de activación a nivel renal. Así, se han descrito casos de granulomatosis con poliangeítis en los que la suspensión del tratamiento inmunosupresor se asoció a una resolución del daño renal, lo que descarta una posible asociación con la propia vasculitis⁴⁵. Estos mismos argumentos han sido empleados en un caso de un paciente con AR que desarrolló una Nefropatía IgA mientras recibía tratamiento con Abatacept⁴⁶.

CONCLUSIONES

La Nefropatía IgA es una enfermedad sistémica con afección renal de etiopatogenia desconocida que puede asociarse, aunque de forma rara y ocasional, a patología reumática, en especial a las espondiloartropatías. Su aparición no guarda relación con la evolución de la enfermedad inflamatoria y su hallazgo más frecuente es la hematuria, en general de carácter microscópico. Por ello, se recomienda el control rutinario del sedimento urinario

cada 6 meses. Con frecuencia evoluciona lentamente al fallo renal. El objetivo de su tratamiento es enlentecer el deterioro de la función renal mediante el control de las cifras tensionales, de la dislipemia, y de la proteinuria, mediante el uso de IECAS, ARAII, estatinas y ácidos omega 3. En casos seleccionados puede ser necesario el uso de glucocorticoides y ciclofosfámidas. Es, por ello, necesario un diagnóstico precoz, ya que el tratamiento es ineficaz una vez establecido el daño renal.

BIBLIOGRAFÍA

- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:2402.
- Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63:2286.
- Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:943.
- Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2088.
- Wyatt RJ, Kritchewsky SB, Woodford SY, et al. IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995;127:913-9.
- Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, et al. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:853-8.
- Silva FG, Chander P, Pirani CL, Hardy MA. Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation* 1982;33:241-6.
- Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:679-89.
- Allen AC, Harper SJ, Feehally J. Galactosylation of N- and O-linked carbohydrate moieties of IgA1 and IgG in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1995;100:470-4.
- Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, et al. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet* 1994;343:12.
- Novak J, Julian BA, Mestecky J, Renfrow MB. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2012;34:365-82.
- Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009;119:1668-77.
- Amore A, Conti G, Cirina P, et al. Aberrantly glycosylated IgA molecules downregulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1242-52.
- Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:275-83.
- Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovsniak F, Blank U, Monteiro RC. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:88-95.
- Launay P, Grössetete B, Arcos Fajardo M, et al. Fc alpha Receptor (CD89) Mediates the Development of Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy (Berger's Disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med* 2000;191:1999-2010.
- Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2011;43:321-7.
- Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* 2012;8:e1002765.
- Miyamoto H, Yoshioka K, Takemura T, Akano N, Maki S. Immunohistochemical study of the membrane attack complex of complement in IgA nephropathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;413:77-86.
- Hall CL, Bradley R, Kerr A, et al. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-dose proteinuria. *Clin Nephrol* 2004;62:267.
- Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45.
- Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71:1148-54.
- Haubitz M, Wittke S, Weissinger EM, et al. Urine protein patterns can serve as diagnostic tools in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67:2313-20.
- Julian BA, Wittke S, Novak J, et al. Electrophoretic methods for analysis of urinary polypeptides in IgA-associated renal diseases. *Electrophoresis* 2007;28:4469-83.
- Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstral EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:199-207.
- Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, Praga M. 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.
- 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;22:752-61.
- Immunoglobulin A nephropathy. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209-217.
- Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int.* 2006 Jun;69:1939-44.
- Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1578.
- Floege J, Eitner F. Present and future therapy options in IgA-nephropathy. *J Nephrol.* 2005 Jul-Aug;18:354-61.
- Daniel C Cattran, MD, Gerald B Appel, MD. Treatment and prognosis of IgA nephropathy UpToDate. Literature review current through: Sep 2013. This topic last updated: feb 11,2013.
- Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842.
- Tang, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010;77: 543-9.
- Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Kitamura K. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1301.
- Rostoker G, Desvaux-Belghiti D. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med* 1994;120:476.
- Amore A, Coppo R, Roccatello D, et al. Experimental IgA nephropathy secondary to hepatocellular injury induced by dietary deficiencies and heavy alcohol intake. *Lab Invest* 1994;70: 68.
- Van de Wiel A, Valentijn RM, Schuurman HJ, et al. Circulating IgA immune complexes and skin IgA deposits in liver disease. Relation to liver histopathology. *Dig Dis Sci* 1988;33:679.
- Sategna-Guidetti C, Ferfaglia G, Bruno M, Pulitano R, Roccatello D, Amore A, Coppo R. Do IgA anti-gliadin and IgA anti-endomysium antibodies show there is latent coeliac disease in primary IgA nephropathy? *Gut* 1992;33: 476-8.
- Almroth G, Axelsson T, Mussener E, Grodzinsky E, Midhagen G, Olcen P. Increased prevalence of anti-gliadin IgA-antibodies with aberrant duodenal histopathological findings in patients with IgA-nephropathy and related disorders. *Ups J Med Sci* 2006;111:339-52.
- Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991;18:100.
- Gratacós J, Collado A, Sanmartín R, Poch E, Torras A, Muñoz-Gómez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993;20:1613.
- Jacquet A, Francois H, Frangie C, Yahiaoui Y, Ferlicot S, et al. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis is not controlled by infliximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3540-2.
- Sang-Hoon Lee, Eun Jung Lee. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatology International* 2013;33:1689-1692.
- Andrassy K, Waldherr R, Erb A, Ritz E. De novo glomerulonephritis in patients during remission from Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 1992;38:295.
- Michel M, Henri P, Vincent FB, Leon N, Marcelli C. Mesangial immunoglobulin (Ig)A glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Joint Bone Spine* 2013 Jun 28. pii: S1297-319X(13)00143-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.05.003. [Epub ahead of print].