

SINDROME DE GOODPASTURE

*César A Restrepo Valencia MD
Internista Nefrólogo, Profesor Titular Universidad de Caldas*

*Juan Daniel Duque Sánchez MD
Residente Medicina Interna, Universidad de Caldas*

Introducción

Es muy importante en esta enfermedad iniciar por conocer el "Síndrome pulmón riñón", patología caracterizada por la presencia simultánea de manifestaciones clínicas y de laboratorio compatibles con anomalías en la función pulmonar y renal. La primera referencia de un síndrome clínico en el cual se detecta hemorragia pulmonar idiopática, asociada a glomerulonefritis se encuentra en 1919 por el Dr Ernest W Goodpasture, Patólogo de la escuela médica de Harvard, quien publicó el reporte de dos casos de pacientes que fallecen por probable neumonía por Influenza en una pandemia, pero en quienes no fue posible identificar el agente causal en estudios patológicos, y en los cuales lo que más le llamó la atención fue la presencia de hemorragia pulmonar. Uno de los pacientes presentaba además albuminuria, y compromiso glomerular proliferativo (1). Posteriormente se reportan casos aislados, pero en 1958 Stanton MC y Tange JD reportan nueve casos de la combinación hemorragia pulmonar y glomerulonefritis, de etiología para ellos oscura, y proponen que se le asigne a esta combinación el nombre de Síndrome de Goodpasture en honor al primer médico que lo describe (2). En los siguientes años con el advenimiento de las técnicas de inmunofluorescencia se identificaron en pacientes afectados autoanticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG), membranas alveolares y membranas basales tubulares (3,4). En vista de que esos autoanticuerpos pueden dar lugar a síndrome pulmón riñón con hemorragia pulmonar y glomerulonefritis (síndrome de Goodpasture), o solo lesión renal aislada (generalmente glomerulonefritis rápidamente progresiva) o pulmonar aislada (hemorragia pulmonar) se recomendó en estos últimos casos crear el término enfermedad antimembrana basal (5,6,7).

Epidemiología

Esta rara condición se estima que está presente entre 1 a 2 casos por millón de habitantes por año en población europea. Un estudio en Irlanda encontró una incidencia de 1,64 casos por millón de personas año (8). Se

reconoce que la enfermedad afecta a la población caucásica y asiática, siendo raro en población africana. La enfermedad de anticuerpos antimembrana basal glomerular parece tener una distribución bimodal, con un primer pico entre los 20 a 30 años de edad, en el que es más común la presentación en hombres en forma de síndrome de Goodpasture, y un segundo entre los 60 a 70 años, en el que es más prevalente en mujeres con predominancia de compromiso renal aislado (8,9).

Como muchas enfermedades que comprometen la inmunidad, tiene alta asociación con predisposición genética que induce la enfermedad tras un evento disparador. La asociación más fuerte se presenta con el antígeno leucocitario humano (HLA), particularmente con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y presentación de un HLA – DR2 hasta en el 80%. Hay una jerarquía específicamente en la asociación con el HLA DRB1*15 y DRB1*04 que otorga gran susceptibilidad, así como la presencia del HLA DRB1*07 otorga efecto protector (10). Se ha establecido asociación con diversos tipos de detonantes, entre ellos los más relevantes son la influenza estacional, exposición a tabaco (11), hidrocarburos (12) y cocaína (13).

Patogénesis

Esta enfermedad es el prototipo de condición mediada por auto anticuerpos, los cuales atacan el antígeno que se encuentra principalmente en el pulmón y riñón, menos común en la retina plexos coroideos y cóclea (14). La diana es el dominio carboxiterminal de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV, conocido como antígeno de Goodpasture aunque el no lo describo. Raramente se han detectado anticuerpos dirigidos contra otras cadenas como se observa en el síndrome de Goodpasture en el postrasplante renal de pacientes con síndrome de Alport, en quienes pueden dirigirse hacia la cadena alfa 5. Los anticuerpos secretados por los linfocitos tipo B son principalmente de tipo IgG 1 y 3, aunque algunas veces pueden presentarse IgM o IgA (15). El proceso inmunológico se desencadena a partir de una noxa, la cual es capaz de producir una respuesta en el sistema con reclutamiento de linfocitos T, posterior activación y reclutamiento de linfocitos B con generación de inmunoglobulinas. El proceso autoinmune no siempre es inmediato, se ha encontrado la presencia de inmunoglobulinas anti MBG años antes de presentar las manifestaciones clínicas, con lo cual se plantea un fenómeno llamado tolerancia, en el cual el desarrollo de la

inmunidad no se genera de manera inmediata sino posterior a la exposición a un nuevo desencadenante o la asociación con otra enfermedad autoinmune (Figura 1).

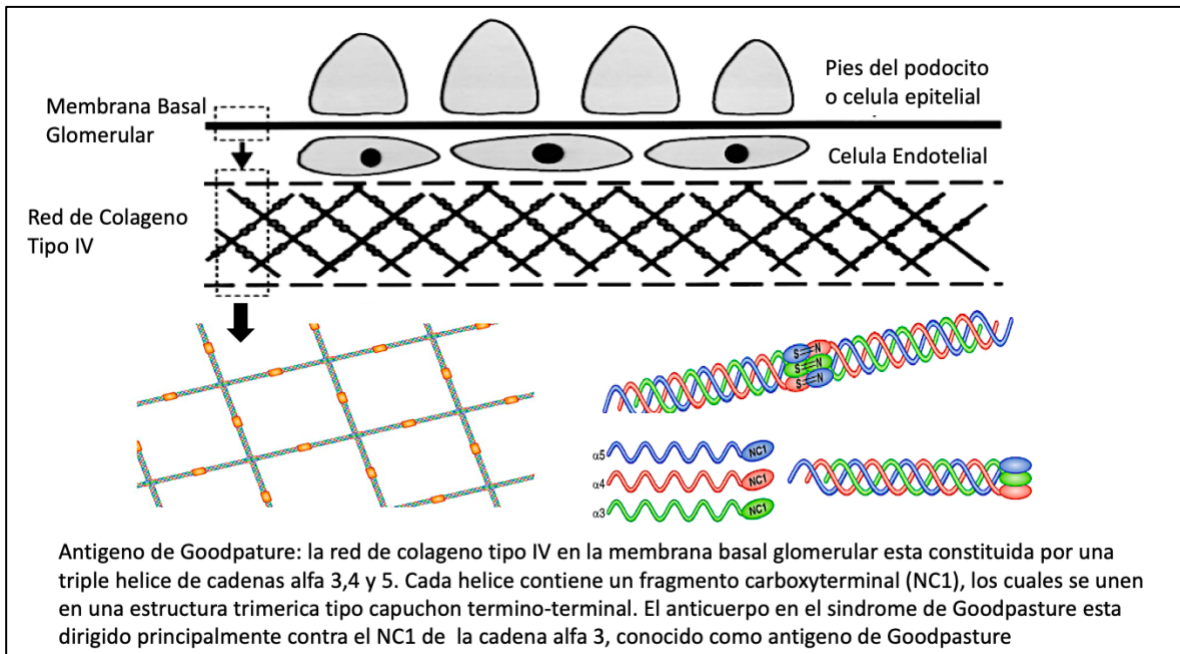


Figura 1. Colageno tipo IV y Antígeno de Goodpasture.

En la figura 2 se detalla el proceso fisiopatológico, en el cual las estructuras colágenas de la membrana basal se encuentran organizadas y unidas por enlaces disulfuro. La disrupción de estos enlaces, debido a un agente externo o interno, produce una exposición de los epítopes patogénicos produciendo una reactividad a nivel celular, en la cual juega un papel importante la predisposición genética y la tolerancia. Cuando estos generan la suficiente carga para activar el proceso inmune, se forman los anticuerpos que van en contra de los epítopes en el pulmón y el riñón, generando la clínica del síndrome.

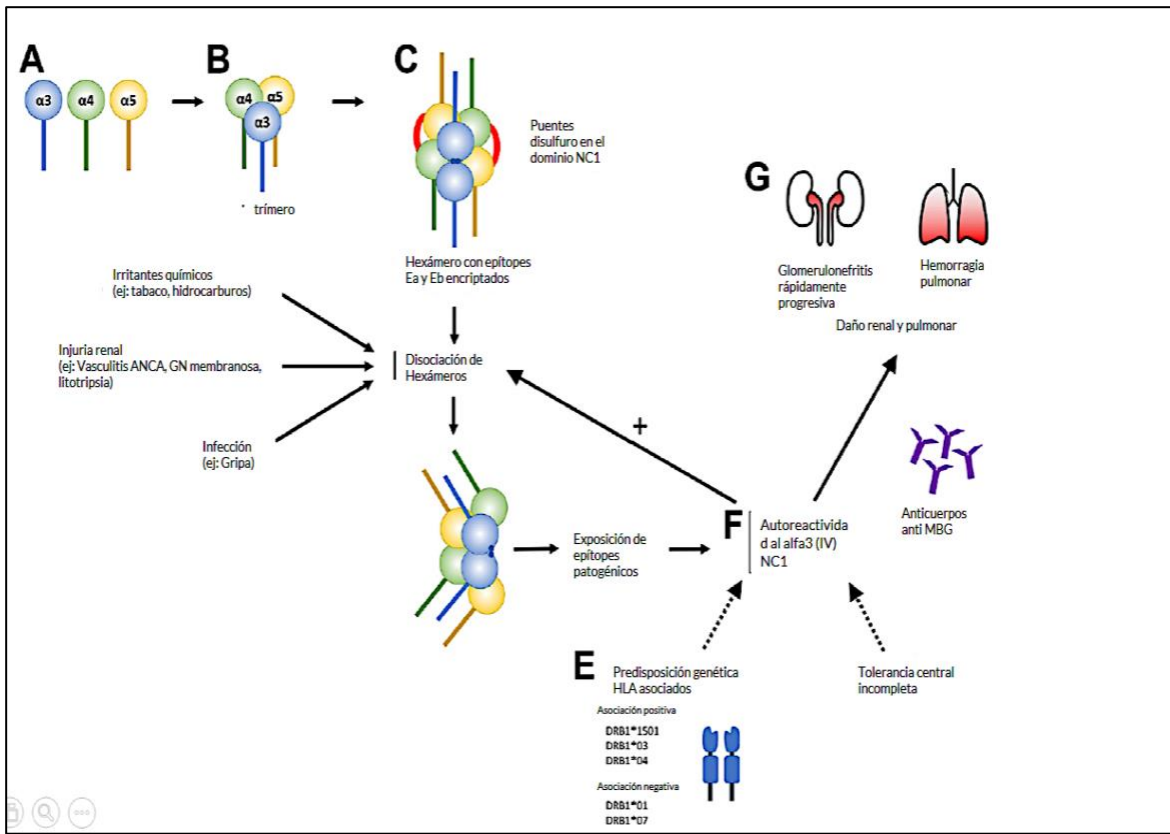


Figura 2. Tomado y traducido de Gulati K, McAdoo SP. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Nov;44(4):651-673.

Clínica

La presentación sintomática de los pacientes no es manifiesta hasta no haber compromiso avanzado de órganos. Inicialmente se presentan síntomas generales prodrómicos en días o semanas, típicamente 2 semanas previas. Posteriormente se desarrolla una glomerulonefritis rápidamente progresiva (definida como pérdida de más del 50% de la tasa de filtración glomerular que ocurre en el curso de 3 meses), con presentación de falla renal oligo-anúrica y sobrecarga de volumen. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen indicación de terapia de reemplazo renal al momento del diagnóstico, con síntomas de dolor en flancos y hematuria. El examen de orina puede identificar hematuria, proteinuria en rango subnefrótico y leucocituria. El sedimento urinario telescopado (con múltiples elementos) se requiere para confirmar la hematuria, evidenciando presencia de hematíes dismorfos, y cilindros eritrocitarios así como también se puede evidenciar cilindros leucocitarios. La hemorragia alveolar difusa se presenta con disnea, tos y hemoptisis con progresión a falla respiratoria aguda hasta en un 40 a 60% de los

pacientes. El compromiso pulmonar es mas evidente en pacientes con previo consumo de tabaco (11). El diagnóstico se realiza mediante fibrobroncoscopia con extendido del líquido que evidencia macrófagos cargados de hemosiderina. Sin embargo, en muchos casos la inestabilidad clínica del paciente limita el procedimiento.

La manifestación clínica del síndrome pulmón-riñón llevan al medico tratante a pensar en diagnósticos diferenciales (Tabla 1). Teniendo en mente estos diagnósticos, se puede orientar al compromiso por otras entidades con manifestaciones extra renales y pulmonares. Esta enfermedad generalmente no recae evidenciando un proceso de reajuste en la inmunidad (16).

SINDROMES PULMON RIÑON CLASIFICACION POR MECANISMO PATOGENETICO
A- ASOCIADO A ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR: Síndrome de Goodpasture (Anticuerpo a colageno tipo alfa 3), Síndrome de Alport posttrasplante renal con enfermedad por Anticuerpos anti-MBG (a colageno tipo alfa 5)
B- VASCULITIS SISTEMICA ANCA POSTIVAS: Granulomatosis con Poliangiitis (Wegener), Poli-angiitis Microscopica, Síndrome de Churg Strauss, Otras vasculitis
C- VASCULITIS ANCA POSITIVA ASOCIADA A MEDICAMENTOS: Propiltiuracilo, D-penicilamina, Hidralazina, Alopurinol, Sulfasalazina, Carbimazol, Fenitoina
D- SINDROME PULMON RIÑON ANCA POSITIVO SIN VASCULITIS SISTEMICA: Síndrome pulmón riñón Idiopático, capilaritis pulmonar y glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune
E- SINDROME PULMON RIÑON CON ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL POSITIVOS Y ANCA POSITIVOS
F- VASCULITIS SISTEMICA ANCA NEGATIVAS Purpura de Henoch Schonlein, Crioglobulinemia Mixta, Enfermedad de Behcet, Nefropatía por IgA
G- EN ENFERMEDADES REUMATICAS AUTOINMUNES (MEDIADAS POR COMPLEJOS INMUNES O ANCA): Lupus eritematoso sistémico, Esclerosis sistémica, polimiositis, artritis reumatoidea, enfermedad mixta del tejido conectivo
H- ASOCIADO A MICROANGIOPATIAS TROMBOTICAS: Síndrome antifosfolipido, Purpura trombocitopenica trombotica, Síndrome Hemolítico Uremico
I- OTRAS MECANISMOS (COMPLEJOS INMUNES, EMBOLIA): Infecciones virales (Hantavirus), bacterianas (endocarditis bacteriana), embolia pulmonar y renal, concomitante falla cardiaca y renal, estenosis mitral, diátesis hemorrágica, hemosiderosis idiopatica

Tabla 1. Síndromes Pulmon Riñon

Diagnóstico

El diagnóstico parte de una adecuada historia clínica y un examen físico que oriente, asociado a la detección de los anticuerpos, y/o la demostración de depósitos lineares de Ig G en la MBG de la biopsia renal:

- **Pruebas serológicas:** Demostración serológica de anticuerpos IgG contra MBG mediante IFI o ELISA (siendo más sensible este último). Hasta el 5 - 10% de los pacientes con evidencia de depósitos lineales en la biopsia renal pueden ser negativos en la pruebas serológicas; como posibles explicaciones de falsos negativos deben considerarse: la sensibilidad intrínseca de la prueba elegida, las subclases de anticuerpos no detectados (IgA, IgG4), el lavado inmunológico, la ausencia de epítopes relevantes en los antígenos usados en las pruebas y otros mediadores que causan daño mediado por anticuerpos, linfocito T o complemento (17).
- **Biopsia renal:** En la microscopía de luz se evidencia proliferación intra y extracapilar, con formación de medias lunas, las cuales pueden estar en diversos estadios (Celular, fibrocelular o fibrosas). En la inmunofluorescencia se observan depósitos lineales de IgG en la Membrana Basal Glomerular (Figura 3). Raramente se han informado depósitos lineales de IgM e IgA (15). La presencia de vasculitis necrotizante de medianos vasos no son hallazgos típicos de esta enfermedad, orientando más hacia un diagnóstico diferencial o concomitante como vasculitis por ANCA.

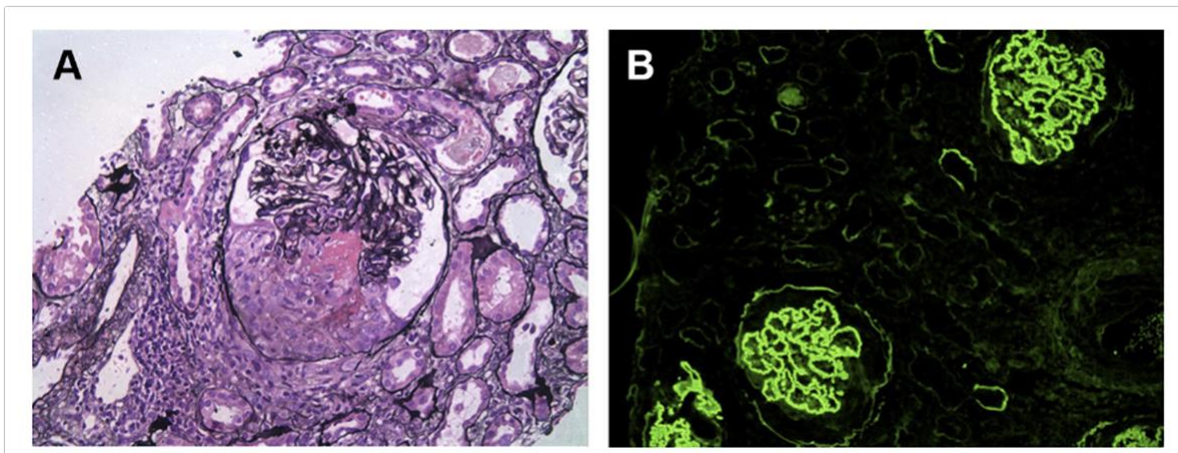


Figura 3. A: Microscopia de luz muestra proliferación extracapilar glomerular (medias lunas fibrocelulares). B. Inmunofluorescencia con depósitos lineales de IgG en la membrana basal glomerular. Tomado y traducido de Gulati K, McAdoo SP. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Nov;44(4):651-673.

En la radiografía de tórax, se visualizarán infiltrados alveolares difusos en los cuatro cuadrantes en caso de compromiso pulmonar con hemorragia alveolar difusa.

Tratamiento

El tratamiento de elección consiste en una rápida reducción de los anticuerpos circulantes, reducir su producción, y disminuir el daño de órganos desencadenado por la actividad del proceso inmunológico. Lo anterior se logra con la asociación de plasmaferesis (18) y terapia inmunosupresora asociada a esteroides. El impacto de estas terapias ha sido valorado en estudios, en los cuales se ha observado mejoría en la función renal, pulmonar y sobrevida (19,20). En la tabla 2 se presenta un esquema de la terapia usual. La duración de la terapia inmunosupresora no está bien establecida, pero se acepta un curso de terapia intensiva por 2 a 3 meses con posterior titulación del corticoesteroide durante 6 a 9 meses.

El Rituximab ha sido poco utilizado en esta patología, pero puede reservarse para como una terapia para casos resistentes a la terapia clásica (21).

Agente	Duración	Precauciones
Plasmaferesis	Recambio diario de 2 volúmenes plasmáticos, y restitución del plasma filtrado con albumina al 5%. Adicionar plasma fresco al finalizar la plasmaferesis en casos de hemorragia pulmonar, o después de procedimientos invasivos (ej biopsia renal o pulmonar). Continuar por 14 días o hasta que desaparezcan los anticuerpos anti MBG. Monitorizar anticuerpos por riesgo de rebote.	Monitoreo y correcciones: Plaquetas > $70 \times 10^9/L$; Fibrinógeno > 100 mg/dL; Hb meta > 9 g/dL; corrección de calcio para lograr rango normal.
Ciclofosfamida	1 a 2 mg por kg de peso vía oral por 2 a 3 meses.	Parar si los leucocitos caen a $< x 10^9/l$ y reiniciar cuando se recuperen. Hay evidencia insuficiente del uso intravenoso de CF (21), pero representa una alternativa si no es posible utilizar la vía oral

Corticoesteroides	Prednisolona 1 mg por kg de peso vía oral. Titulación gradual con reducciones semanales de 5 mgs, hasta llegar a una dosis de 20 mg diarios a la semana 6, luego disminuir lentamente hasta la completa discontinuación a los 6 a 9 meses.	No hay evidencia que soporte la metilprednisolona, pudiendo aumentar el riesgo de infecciones. Pero igual que la ciclofosfamida es una alternativa para cuando no se puede usar la vía oral
Tratamiento profiláctico	Profilaxis contra Pneumocistis, Hongos y citomegalovirus mientras el paciente esté recibiendo dosis altas de esteroide. Considerar profilaxis contra reactivación de VHB en pacientes con anticore positivo.	El tratamiento contra Pneumocistis (PCP) puede contribuir a la leucopenia.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes y su evolución clínica se extraen de una cohorte inglesa en donde se hizo seguimiento a largo plazo en pacientes con esta enfermedad. Levy y colaboradores encontraron que la terapia convencional es efectiva en más del 90% de los casos para el tratamiento de la hemorragia alveolar difusa, con preservación de la función renal en la mayoría de los pacientes (20). Como factores de pobre pronóstico renal se encontró oligo-anuria, creatinina > 5 mg/dL, requerimiento de terapia de reemplazo renal urgente al ingreso, inicio tardío de la terapia y el compromiso de más del 100% de los glomérulos en la biopsia renal. Las secuelas respiratorias secundarias a la hemorragia alveolar difusa son infrecuentes. Sin tratamiento la mayoría de los pacientes fallecen a corto plazo, principalmente por la severa hemorragia pulmonar que se genera.

Casos especiales

- Enfermedad por anticuerpos contra MBG posterior a la terapia con Alemtuzumab: Este biológico anti CD 52 se indica en el manejo de la esclerosis múltiple, se asocia su uso con la presentación del síndrome, explicado por el proceso de reconstitución inmune de células T. Otros usos del biológico con diversas enfermedades no se ha asociado al desarrollo de la enfermedad. Por tanto, el seguimiento de la función

renal en estos pacientes es importante para alertar el desarrollo de la enfermedad (19).

- Enfermedad de anticuerpos contra MBG en embarazo: Esta situación es muy rara pero muy letal. Se ha considerado manejo estándar con corticoesteroides asociado a plasmaferesis, y dejando el uso de ciclofosfamida luego del segundo trimestre debido al riesgo de anomalías fetales. La azatioprina puede ser considerada como alternativa no siendo lo suficientemente potente para el control temprano de la enfermedad (23).
- Enfermedad doble seropositivo: Este fenómeno ocurre con mayor frecuencia de lo esperado, la asociación puede estar de entre 20 a 40% de los pacientes con anticuerpos anti MBG con ANCA positivo, siendo más común contra mieloperoxidasa (MPO). La presentación clínica y el pronóstico renal es similar, siendo más frecuente las manifestaciones extrarrenales y encontrando mayor tendencia a recuperación renal en pacientes que entraron a terapia de reemplazo renal, además presentando similar recaída en comparación con vasculitis ANCA positivo pero mayor a la enfermedad por anticuerpos contra MBG. Dichas asociaciones son anecdóticas y se requiere mayor población para establecer asociaciones (24).
- Enfermedad de anticuerpos contra MBG atípica: Este término se acuña a los pacientes que presentan patología con depósitos lineales de anticuerpos Ig G típicos en la biopsia renal, pero con presentación clínica patológica no usual. Nasr y colaboradores (25) describen 20 casos que no pueden orientar: Todos presentan los depósitos lineales característicos, sin anticuerpos circulantes contra MBG y ninguno con compromiso pulmonar. El compromiso renal era leve y los tratamientos fueron heterogéneos basándose en inmunomodulación sin uso de plasmaferesis, con buena sobrevivida global y sobrevivida renal.
- Enfermedad de anticuerpos contra MBG y trasplante renal: El trasplante en los pacientes que desarrollan este síndrome en presencia de anticuerpos anti MBG se ha asociado con recurrencia de hasta el 50% de los pacientes. Se recomienda por lo menos 6 meses de seronegatividad de anticuerpos anti MBG previo al trasplante. Las causas de falla en el injerto y sobrevivida renal son similares al resto de trasplantes (26).
- Enfermedad de anticuerpos contra MBG asociada a nefropatía membranosa: Se han reportado varios casos de esta asociación tanto previo, simultáneo o posterior al diagnóstico. Se postula que la

alteración de la arquitectura glomerular por la enfermedad expone epítopes que permite el desarrollo de la enfermedad. Una rápida disminución en la función en paciente con antecedente de nefropatía membranosa debe de hacer sospechar en una sobre posición (también conocida como cambio de patrón), por lo cual se recomienda nueva biopsia. El tratamiento inicial es igual, pero a largo plazo no hay recomendaciones actuales. (27)

Consideraciones finales

Como se ha descrito esta enfermedad es rara y el tratamiento temprano impacta en la supervivencia global y renal, sin el tratamiento la mortalidad es alta. La evidencia actual recomienda una terapia intensiva con la cual se logra desenlaces favorables quedando aun duda sobre la adición de nuevas terapias biológicas por la dificultad de realizar estudios prospectivos que la refrenden. Biológicos como fostamatinib se ha estudiado en modelos murinos con efectividad en la reversión de formación de células en medias lunas a nivel renal (28).

Ante la sospecha diagnóstica del síndrome los pacientes deben ser tratados en un centro hospitalario donde se disponga de manejo especializado y monitorización continua debido al alto riesgo de inestabilidad, además con disponibilidad del servicio de nefrología el cual es fundamental para guiar la terapia y definir el mejor momento de llevar a terapia de reemplazo renal la cual como se ha visto impacta en desenlaces clínicos.

Se requiere mayor revisión y publicación de casos especiales debido a la pobre certeza que se tiene sobre su terapéutica y desenlaces, alentando al lector a un examen acucioso de los pacientes con esta enfermedad y publicación de casos.

Referencias

1. Goodpasture E: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-870.
2. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis) *Australas Ann Med* 1958; 7:132-144.
3. Duncan DA, Drummond KN, Michael AF, Vernier RL. Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1965; 62: 920-938.
4. Lemer RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967; 126: 989-1004.
5. Kalluri R, Wilson CB, Webwe M, Gunvar S et al: Identification of the $\alpha 3$ chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1178-1185.

6. Pusey CD: Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1535–1550.
7. McAdoo, Stephen P. Pusey, Charles D: Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1162 – 1172.
8. Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, Medani S et al. Spatial and temporal clustering of anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1392–1399.
9. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J* 1986; 292:301–304.
10. Fisher M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ. Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int* 1997;51:222–229.
11. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983;2:1390–1393.
12. Bombassei GJ, Kaplan AA. The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med* 1992;21:141–153.
13. García-Rostan y Pérez GM, García Bragado F, Puras Gil AM. Pulmonary hemorrhage and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after exposure to smoked cocaine (crack): a case report and review of the literature. *Pathol Int* 1997;47:692–697.
14. Netzer KO, Leinonen A, Boutaud A, Borza DB et al. The goodpasture autoantigen. Mapping the major conformational epitope(s) of alpha3(IV) collagen to residues 17-31 and 127-141 of the NC1 domain. *J Biol Chem* 1999; 274: 11267–11274.
15. Restrepo CA. Goodpasture's syndrome due to IgA in a patient with clinical diagnosis of Henoch Schonlein purpura. *Acta Med Colomb* 2005; 30: 285-288.
16. Gu B, Magil AB, Barbour SJ. Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. *Clin Kidney J* 2016;9:661–664.
17. Glasscock RJ. Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. *Clin Kidney J* 2016;9:653–656.
18. Restrepo CA, Marquez E, Sanz MF.; Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna. *Acta Med Colomb* 2009; 34: 23-32.
19. Huart A, Josse AG, Chauveau D, Korach JM et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: a nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun* 2016;73:24–29.
20. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033–1042.
21. Gulati K, McAdoo SP. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Nov;44(4):651-673.
22. Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. *N Engl J Med* 2008;359:768–769.

23. Thomson B, Joseph G, Clark WF, Hladunewich M et al. Maternal, pregnancy and fetal outcomes in de novo anti-glomerular basement membrane antibody disease in pregnancy: a systematic review. *Clin Kidney J* 2014;7:450–456.
24. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, Holm L et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017;92: 693–702.
25. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, Schraith DF et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int* 2016;89:897–908.
26. Briggs JD, Jones E; Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association: Renal transplantation for uncommon diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 570–575.
27. Jia XY, Hu SY, Chen JL, Qu Z, Liu G et al: The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014; 85: 945–952.
28. Smith J, McDaid JP, Bhangal G, Chawanasuntorapoj R et al. A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 231–236.