

Atualização em nefropatia da IgA

An update on pathology of IgA nephropathy

Autores

Maria Fernanda Soares¹

¹ Universidade Federal do Paraná.

RESUMO

A Nefropatia da IgA (IgAN) é a mais comum das doenças glomerulares no mundo. Sua taxa de progressão de 30-40% em 20-30 anos torna a IgAN uma importante preocupação em saúde pública na área da Nefrologia. O diagnóstico da IgAN depende dos achados de biópsia, particularmente de microscopia de imunofluorescência. A frequência do diagnóstico é variável em diferentes populações e depende do rastreamento de hematúria e da indicação de biópsia. A IgAN é uma doença multifatorial: o defeito primordial é a produção de moléculas de IgA deficientes em galactose. Esta revisão discute aspectos atualizados da patogênese e classificação patológica da IgAN e suas implicações clínicas.

Palavras-chave: glomerulonefrite; glomerulonefrite por IGA; imunoglobulina A; patologia.

ABSTRACT

IgA Nephropathy (IgAN) is the commonest of the glomerular diseases in the world. Its progression rate of 30-40% of the cases in 20-30 years makes IgAN an important healthcare issue in Nephrology. Diagnosis of IgAN depends on biopsy findings, particularly at immunofluorescence microscopy. The frequency of IgAN diagnosis is variable in different populations and depends on screening and biopsy indication policies. IgAN pathogenesis is considered multifactorial; its primordial defect is the production of galactose-deficient IgA molecules. This review paper discusses the most up-to-date aspects of the pathogenesis, pathological classification and clinical implications of IgAN.

Keywords: glomerulonephritis; glomerulonephritis, IGA; immunoglobulin A; pathology.

INTRODUÇÃO

A nefropatia por IgA (NIgA) é uma doença renal primária, ou parte da síndrome de Purpura de Henoch-Schoenlein, ou secundária a uma série de condições extrarrenais, por exemplo doenças hepáticas e gastrointestinais. Foi reconhecida pela primeira vez em 1968, quando Berger e Hinglais relataram associação de hematúria, proteinúria e infecções do trato respiratório superior.¹ As amostras de biópsia renal de pacientes afetados apresentaram alterações variáveis à microscopia óptica, além da glomerulonefrite proliferativa e exsudativa.

Contudo, os achados de microscopia com imunofluorescência foram consistentes: depósitos intensos de IgA mesangial, com depósitos menos intensos de IgG e

C3. Tais observações são aparentemente coincidentes com os relatos anteriores de Volhard e Fahr, em 1914, e de Bates, Jennings e Earle, em 1957, que descreveram uma glomerulonefrite aguda focal, coincidente com condições infecciosas, mas raramente seguida de síndrome nefrítica evidente.²

Hoje, a NIgA é considerada a doença glomerular mais comum no mundo.²⁻⁴ A sua progressão lenta, mas inexorável, faz com que 30 a 40% dos pacientes progridam para doença renal em fase terminal (DRT) em 20-30 anos. Assim, em conjunto com a nefropatia diabética, a NIgA surge como um importante problema de saúde na Nefrologia.⁵ Entretanto, em contraste à nefropatia diabética, a NIgA tende a afetar indivíduos mais jovens, que ficam, assim,

Data de submissão: 09/05/2016.
Data de aprovação: 08/08/2016.

Correspondência para:

Maria Fernanda Soares.
Universidade Federal do Paraná.
Rua Padre Camargo, nº 280,
6º Andar, Alto da Glória,
Curitiba, Brazil.
CEP: 80060-240
E-mail: mafer.soares@ufpr.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20160069

sobrecarregados por uma doença crônica progressiva ao longo de suas vidas.⁶ Nessa revisão pretendemos destacar as principais e mais recentes características referentes à patogênese e patologia da NIgA.

EPIDEMIOLOGIA

O diagnóstico de NIgA depende amplamente das políticas de triagem e da indicação de biópsia.^{3,4,7} No Brasil, uma série de 9.617 biópsias renais obtidas em todo o país revelou que a NIgA representa 9,6% de todas e 20,1% das doenças glomerulares primárias.⁸ Sua apresentação clínica é variável: proteinúria - geralmente não nefrótica - associada a hematúria macroscópica ou microscópica e hipertensão.³

Nos EUA, 50% dos pacientes com NIgA com mais de 30 anos de idade têm doença renal crônica nos estágios 3 ao estágio 5 quando do diagnóstico. Nas coortes norte-americanas e europeias, a razão entre homens e mulheres nos indivíduos afetados é de 2: 1, com picos de incidência na segunda e terceira décadas de vida.^{3,4} Uma série recente com 600 casos brasileiros de NIgA mostrou um discreto predomínio masculino (1,24:1), com uma média de 33 anos de idade no momento do diagnóstico. A hematúria foi a principal característica de apresentação (72% dos pacientes), seguida de proteinúria (57% dos pacientes), que foi nefrótica em 28% dos pacientes.⁹

PATOGÊNESE

PADRÃO DE HEREDABILIDADE

A NIgA é hoje considerada uma doença de progressão lenta, com ocorrência familiar e esporádica. Ela pode ser herdada em um padrão autossômico dominante, com penetração reduzida. A análise do Exoma detectou até agora vários genes candidatos envolvidos na patogênese da NIgA, que estão implicados em: a) processamento de antígeno, produção de citocinas e apresentação de antígeno pelo complexo de maior compatibilidade de classe I (MHC-I); B) imunidade da mucosa; C) regulação alternativa da via do complemento. Os loci aparentemente envolvidos nestas vias são 6q22-q23, 3p24-p23, 2q36, 4q26-q31 e 17q12-q22.⁵

ESTRUTURA E PRODUÇÃO DE IGA

A IgA humana é produzida principalmente em membranas mucosas; uma pequena fração pode ser encontrada na circulação. IgA polimérica e

monomérica humanas existem como IgA1 e IgA2. Os polímeros de IgA são compostos por subunidades agregadas por uma cadeia J. O transporte transepitelial de IgA para a superfície luminal é feito pelo receptor polimérico de imunoglobulina (pIgR), que exibe afinidade para com a cadeia J. Após secreção luminal, parte do pIgR fica retido dentro da molécula de IgA polimérica - o chamado componente secretor.

A cadeia J é, portanto, essencial para o transporte transepitelial de IgA; Assim, todas as IGA produzidas nas membranas mucosas são poliméricas.¹⁰ São conhecidos cinco receptores de IgA nos seres humanos: CFR (receptor de fração constante); ASGR (receptor de asialoglicoproteína); pIgR, receptor de transferrina e receptor Fc α/μ . Apenas os dois últimos foram encontrados no tecido renal, exclusivamente em células mesangiais.¹¹

A IgA1 apresenta características moleculares peculiares que a diferenciam de IgA2, IgM e IgG. Um local de ligação com dois a seis O-glicanos está localizado na região *hinge*, que fica entre a primeira e a segunda regiões do domínio constante da cadeia pesada de IgA1. A síntese do O-glicano tem os seguintes passos: 1- adição de N-acetilgalactosamina a resíduos de serina ou treonina; 2- ligação de uma molécula de galactose à conformação β 1,3; 3- ligação do ácido siálico à galactose ou N-acetilgalactosamina - um passo que impede alterações conformacionais adicionais.^{10,11}

A NIgA é o produto de um processo *multihit*. O defeito primordial reside na produção de moléculas de IgA1 aberrantes, que são deficientes em galactose nos resíduos de O-glicano da região *hinge* (Gd-IgA1). A Gd-IgA1 têm assim os seus resíduos expostos na região *hinge* N-acetilgalactosamina. Um passo adicional necessário na patogênese da NIgA é a produção de anticorpos - IgA ou IgG - contra resíduos de açúcar deficientes em galactose em Gd-IgA1.

Este passo é assistido por receptores tipo toll (TLRs), que estão envolvidos na resposta à exposição a componentes da parede bacteriana e do envelope viral, e na ativação policlonal de linfócitos B e produção de imunoglobulinas, independentemente da ativação prévia de linfócitos T.^{10,11} A formação de complexos imunes IgG-Gd-IgA1 é facilitada por pela maior afinidade da Gd-IgA1 por IgG. A ligação de Gd-IgA1 a anticorpos anti-glicanos não é susceptível à ligação a receptores de asialoglicoproteína em hepatócitos, o que facilita a sua fuga do metabolismo hepático e sua persistência na circulação.

Além disso, quanto mais sialilada a molécula IgA1, mais negativamente carregada ela está, e maior sua afinidade para com as células mesangiais e sua resistência à remoção hepática.^{3,4,11} Em suma, os eventos determinantes na patogênese da NIgA são: a geração de imunocomplexos Gd-IgA1; sua afinidade com mesângios e a depuração deficiente da circulação e dos mesângios, e as respostas de tecido renal.

Nos mesângios, os complexos imunes de Gd-IgA1 podem ligar-se a fibronectina, colágeno tipo IV, CD71 ou a integrinas das células mesangiais.

As células mesangiais ativadas secretam componentes da matriz extracelular; têm a via de transdução de sinal de NF- κ B ativada e a expressão de óxido nítrico sintase aumentada; secretam mediadores de lesão renal como a angiotensina II (AT-II), citocinas (interleucina-6 [IL-6], fator de crescimento transformante- β [TGF- β], proteína quimiotática macrófagica-1 [MCP-1], TNF- α e fatores pró-fibróticos.

A TNF- α desencadeia um estado pro-apoptótico no epitélio visceral, uma vez que os receptores podocíticos TNF- α 1 e 2 (TFR1 e TNFR2) estão aumentados na NIgA.^{5,11} O estímulo inflamatório sustentado causa hiperplasticidade mesangial, apoptose, estresse oxidativo e expansão da matriz mesangial.⁴

PATOLOGIA

Do ponto de vista do patologista, o diagnóstico da NIgA é relativamente simples: é definido pela identificação por microscopia por imunofluorescência (IF) ou por imunoperoxidase (IP) de depósitos granulares a globulares de IgA co-dominantes em áreas mesangiais e, menos frequentemente (24-54% dos casos), nas alças capilares glomerulares.² Vale ressaltar que 3-16% dos indivíduos saudáveis apresentam depósitos de IgA glomerulares de significância indeterminada.³

A microscopia eletrônica (ME) não é obrigatória para o diagnóstico de NIgA. Não obstante, é utilizada para confirmar a presença de depósitos mesangiais eletrondensos. Depósitos subendoteliais podem estar presentes, respectivamente, em 50% e 55% dos casos.^{12,13} Os depósitos subendoteliais podem estar associados à interposição mesangial e à duplicação da membrana basal.^{12,13} Os depósitos subepiteliais são altamente atípicos e devem ser interpretados como uma doença mediada por imunocomplexos superpostos, não relacionada à NIgA.¹⁴

No entanto, a nível microscópico, a NIgA é tão variável quanto sua apresentação clínica e seu prognóstico.¹⁵ O trabalho seminal de Berger descreveu glomerulonefrite focal na maioria das biópsias; 10% dos casos não apresentaram alterações à microscopia óptica. As observações subsequentes levaram à demonstração de uma gama mais ampla de aspectos histopatológicos, que incluíam lesões esclerosantes segmentares e lesões proliferativas endocapilares e extracapilares (Figura 1).^{16,17}

Os esquemas de classificação de um único grau foram propostos por Lee e Haas.² Os esquemas de classificação de Lee e Haas envolvem cinco classes, às quais se referem os achados histopatológicos dos compartimentos glomerular e tubulointerstitial, com ênfase nesses primeiros (Tabela 1).

Para esses esquemas, Alamartine adicionou, em 1990, um esquema de classificação semi-quantitativa, que produziu um escore óptico global.¹⁸ Enquanto este sistema tenha conseguido relativa e razoável correlação clínico-patológica, os sistemas de pontuação semi-quantitativos são bastante exigentes e têm reprodutibilidade limitada. A simplicidade e semelhança com a classificação da OMS de nefrite lúpica tornaram os esquemas de grau único generalizados e aceitos entre os patologistas.

Na tentativa de prever o curso clínico, orientar a seleção do tratamento, estratificar os pacientes para os ensaios clínicos e prever o desfecho, os membros da Sociedade de Patologia Renal (RPS) e da Rede Internacional de Nefropatia IgA (IIGANN) se reuniram para propor uma base histopatológica consensual e baseada em evidências para a classificação da NIgA.

Os esforços foram concentrados em: 1- identificar e definir quais lesões são características de NIgA; 2- determinar quais foram as lesões menos propensas às limitações de amostragem e reprodutibilidade; 3- fazer correlação de lesões e desfecho clínico. Após a análise de 265 amostras de biópsia renal de pacientes com NIgA seguidos por 5 anos, a hiperplasticidade mesangial (M), esclerose segmentar/aderências/sinéquias (S), hiperplasticidade endocapilar (E) e atrofia tubular/fibrose intersticial (T) emergiram como os parâmetros mais reprodutíveis, com correlação forte e independente para com o desfecho clínico.^{19,20}

De acordo com a Classificação de Oxford de NIgA, M, E e S são variáveis binárias (0 - ausente, 1 - presente). A atrofia tubular e a fibrose intersticial são classificadas como T0, T1 e T2 (respectivamente,

Figura 1. Aspectos histológicos Proteanos de NIgA. A- Proliferação mesangial discreta (lesão M1; círculo): 4-5 núcleos de células mesangiais agrupados dentro de um espaço mesangial. PAS (Ácido Periódico Schiff), 100x. B- Esclerose segmentar (lesão S1), com fechamento segmentar de paredes capilares, expansão da matriz mesangial e adesão capsular. PAS, 400x. C- Hiperplasticidade endocapilar (lesão E1), mostrando fechamento de paredes capilares por infiltração de células inflamatórias e edema endotelial. Hematoxilina e Eosina, 100x. D - Proliferação de células extracapilares circunferenciais, característica de uma crescência celular. PAS, 100x.

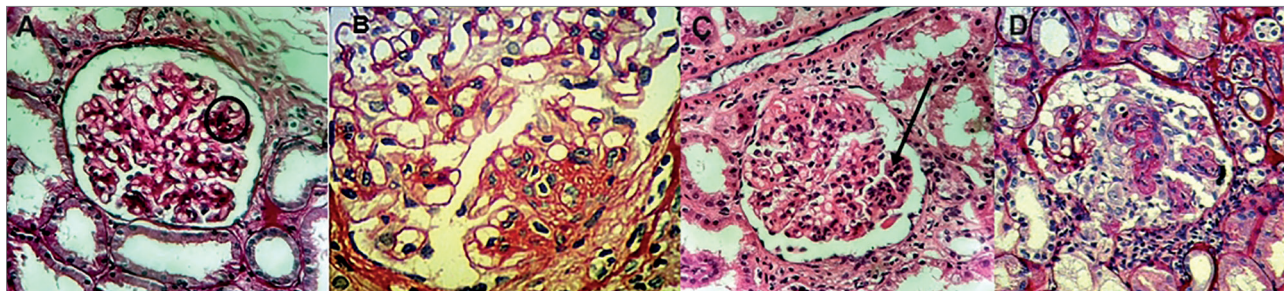


TABELA 1 SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE GRAU ÚNICO DE HAAS E LEE

Subclasses de Haas	Gráus de Lee
I	Hiperplasticidade ausente a mínima. Ausência de atrofia ou inflamação túbulo-intersticial.
II	Padrão semelhante a glomérulo-esclerose segmentar focal. Crescências esparsas. Ausência de inflamação ou atrofia túbulo-intersticial.
III	Glomerulonefrite proliferativa focal (< 50%) com ou sem crescências. Hiperplasticidade mesangial difusa. Crescências e sinéquias ocasionais. Inflamação e edema túbulo-intersticial focal.
IV	Glomerulonefrite proliferativa difusa (> 50%) com ou sem crescências. Hiperplasticidade mesangial difusa e expansão da matriz. Esclerose segmentar frequente. Crescências em até 45% dos glomérulos. Inflamação túbulo-intersticial.
V	≥ 40% de glomérulos escleróticos globais ou fibrose intersticial/atrofia tubular, com ou sem lesões glomerulares ativas. Semelhante ao IV; > 45% dos glomérulos com crescências. Atrofia tubular grave e fibrose intersticial.

0-25%, 26-50% ou > 50% do tecido cortical afetado). Idealmente, o relatório anatomopatológico de uma biópsia de NIgA deve incluir uma descrição microscópica detalhada, incluindo alterações quantitativas inflamatórias e cicatriciais: número

TABELA 2 PARÂMETROS HISTOLÓGICOS DA CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD DE NIgA

Parâmetro Histológico	Escore
M Proliferação mesangial	M0 (ausente)/M1 (presente em > 50% dos glomérulos)
E Hiperplasticidade endocapilar	E0 (ausente)/E1 (presente)
S Sinéquia/Esclerose segmentar	S0 (ausente)/S1 (presente)
T Fibrose intersticial/atrofia tubular	T0 (0-25%*)/T1 (26-50%*)/T2 (> 50%*)

* Em relação à extensão cortical. O laudo anátomo-patológico deverá, idealmente, incluir: % de glomérulos escleróticos globais, % de crescências, % de glomérulos com necrose, % de glomérulos com hiperplasticidade endocapilar.

total de glomérulos e número de glomérulos afetados por necrose, proliferação endocapilar, crescências celulares e/ou fibrosas, esclerose segmentar e/ou disseminada e extensão da atrofia tubular e fibrose intersticial (Tabela 2). A linha de diagnóstico do laudo deve mencionar os escores M, E, S e T.^{19,20}

Embora as crescências tenham sido uma variável altamente reprodutível, não foram originalmente incluídas na classificação original. Apesar de 45% dos casos da série original apresentarem crescências, a porcentagem média de glomérulos com proliferação extracapilar nos casos afetados foi de 9%; Em nenhum dos casos esta porcentagem foi superior a 55%.

Na coorte da Classificação de Oxford, a presença de crescência não foi associada independentemente à progressão para DRT ou a um declínio da taxa de filtração glomerular estimada superior a 50% durante o seguimento (evento combinado).¹⁹ Estudos posteriores sobre a NIgA crescência indicam que a creatinina sérica representa um forte preditor independente de risco para DRT: um valor de

6,8 mg/dL é considerado o limite superior para indicação de imunossupressão.^{21,22}

No entanto observações mais recentes em coortes maiores enfatizam o papel das crescênticas como preditores de um maior risco de um evento combinado. A presença de crescênticas em > 25% dos glomérulos parece estar associada independentemente a um evento combinado, na presença ou ausência de tratamento imunossupressivo. Estes dados recentes corroboram a incorporação de um escore de NlgA crescêntica à classificação original (Haas *et al.*, Comunicação pessoal).

Apesar de suas deficiências, a classificação de Oxford de NlgA foi validada por diversos estudos pertencentes a diversos grupos étnicos, sendo o mais extenso o estudo VALIGA.^{15,23-28} Esse estudo destacou a importância das lesões túbulo-intersticiais crônicas, esclerose segmentar e hiperplasticidade mesangial como preditores da taxa de perda da função renal.²⁸

Tanto o estudo VALIGA quanto a Classificação Original de Oxford não conseguiram demonstrar que a proliferação endocapilar seria um preditor independente da taxa de deterioração da função renal.^{4,9} A proliferação endocapilar - estreitamento e oclusão do anel capilar por inchaço das células endoteliais, infiltração de macrófagos e neutrófilos e proliferação mesangial - foi observada em aproximadamente um terço dos casos de NlgA e tem, principalmente, distribuição focal.¹⁵

Evidências mais recentes apontam que os únicos preditores de tempo para a DRT são a estimativa basal da depuração da creatinina, a proteinúria basal, a hiperplasticidade endocapilar (*odds ratio* = 3,41 para E1 em relação à E0) e a atrofia tubular/fibrose intersticial.²⁹

O baixo valor preditivo de E1 em estudos anteriores pode resultar da interação entre as lesões e a terapia imunossupressora: no estudo VALIGA, 39% dos pacientes receberam bloqueadores dos receptores de angiotensina e 10% receberam esteroides antes da biópsia.^{27,29} Estes dados sugerem que pacientes com hiperplasticidade endocapilar com NlgA podem se beneficiar da imunossupressão.

Na primeira conferência de Oxford sobre a nefropatia por IgA, em junho de 2014, um exame minucioso dos dados do estudo VALIGA revelou baixa reprodutibilidade interobservador para as variáveis M e E (coeficiente de correlação interobservador [ICC] = 0,49 e 0,34, Roberts, comunicação pessoal). Dada a

baixa reprodutibilidade das lesões prognosticamente valiosas, estudos de rotulagem celular já estão em andamento e espera-se que proporcionem uma medida menos subjetiva da hiperplasticidade endocapilar.

Além disso, o desenvolvimento de ferramentas de *e-learning* para treinamento contínuo e avaliação regular de patologistas envolvidos no diagnóstico de NlgA foi proposto em 2014 e deverá ser lançado em 2016 (Soares *et al.*, Comunicação pessoal).

CONCLUSÕES

A NlgA emerge como um importante problema de saúde em todo o mundo. Do ponto de vista patogênico, ela compartilha semelhanças com transtornos alérgicos e autoimunes. A falta de modelos animais confiáveis dificulta estudos experimentais sobre a doença.

No entanto, uma compreensão mais profunda das interações no eixo mucosa-rim, do papel do complemento e dos fatores de crescimento pode pavimentar o caminho para se compreender quais mecanismos são responsáveis pelas suas características clínicas e patológicas.

O desenvolvimento da Classificação de Oxford para NlgA e seus constantes esforços de melhoria devem aprimorar a comunicação de achados relevantes entre patologistas e clínicos, e fortalecer as correlações clínico-patológicas.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum para declarar.

REFERÊNCIAS

- Berger J, Hinglais N. Inter-capillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol* (Paris) 1968;74:694-5.
- Haas M. IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 423-486.
- Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy. [Cited 2014 Mar 20]. Available from: www.uptodate.com
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:2402-14. PMID: 23782179 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1206793>
- Lai KN, Leung JC, Tang SC. Recent advances in the understanding and management of IgA nephropathy. *F1000Res* 2016;5. pii: F1000 Faculty Rev-161. DOI: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.7352.1>
- Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet* 2016;387:2036-48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00272-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00272-5)
- Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1541-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg207>

8. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:490-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp355>
9. Soares MF, Caldas ML, Dos-Santos WL, Sementilli A, Furtado P, Araújo S, et al. IgA Nephropathy in Brazil: apropos of 600 cases. *Springerplus* 2015;4:547. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40064-015-1323-x>
10. Barratt J, Feehally J. Primary IgA nephropathy: new insights into pathogenesis. *Semin Nephrol* 2011;31:349-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.006>
11. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:275-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.58>
12. Haas M. A reevaluation of routine electron microscopy in the examination of native renal biopsies. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:70-6.
13. Lee HS, Choi Y, Lee JS, Yu BH, Koh HI. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data. *Kidney Int* 1989;35:880-6. PMID: 2651762 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1989.68>
14. Hennigar RA, Tumlin JA. Glomerular diseases associated primarily with asymptomatic or gross hematuria. In: Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG, eds. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2009, p. 127-77.
15. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:445-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2014.92>
16. Haas M. IgA nephropathy histologically resembling focal-segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Kidney Dis* 1996;28:365-71. PMID: 8804234 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(96\)90493-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90493-X)
17. Sinniah R. Idiopathic IgA mesangial nephropathy: histological features. *Contrib Nephrol* 1984;40:156-66.
18. Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol* 1990;34:45-51. PMID: 2225552
19. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Catratan DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45. PMID: 19571791
20. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546-56. PMID: 19571790
21. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2118-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012101017>
22. Walsh M, Sar A, Lee D, Yilmaz S, Benediktsson H, Manns B, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:425-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06530909>
23. Kang SH, Choi SR, Park HS, Lee JY, Sun IO, Hwang HS, et al. The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Nephrol Dial Transplant* 2012;27:252-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr295>
24. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, et al. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:783-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-2061-0>
25. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011;80:310-7. PMID: 21544062 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.126>
26. Zeng CH, Le W, Ni Z, Zhang M, Miao L, Luo P, et al. A multicenter application and evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy in adult chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2012;60:812-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.011>
27. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Catratan D, Cook HT, Feehally J, et al.; VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828-36. PMID: 24694989 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.63>
28. Zeng CH, Le W, Ni Z, Zhang M, Miao L, Luo P, et al. A multicenter application and evaluation of the oxford classification of IgA nephropathy in adult chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2012;60:812-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.011>
29. Chakera A, MacEwen C, Bellur SS, Chompuk LO, Lunn D, Roberts IS. Prognostic value of endocapillary hypercellularity in IgA patients with no immunosuppression. *J Nephrol* 2016;29:367-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-015-0227-8>