UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

PEDRO HENRIQUE DE MOURA RAGONI

DOENÇA ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR ATÍPICA Revisão de Literatura

RIO DE JANEIRO

2024

Pedro Henrique de Moura Ragoni

DOENÇA ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR ATÍPICA: Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Orientadora: Ana Claudia Pinto de Figueiredo Fontes

Rio de Janeiro

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

Pedro Henrique de Moura Ragoni

DOENÇA ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR ATÍPICA: Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Aprovada em:

Ana Claudia Pinto de Figueiredo Fontes, Mestrado UFRJ

Gloria Maria Benamor Teixeira, Mestrado UFRJ

Rodrigo Bernardo Serafim, Doutorado UFRJ

Leonam Martins da Costa, Mestrado UFRJ

AGRADECIMENTOS

Meus mais profundos e sinceros agradecimentos ao corpo de staff do HUCFF-UFRJ, que, ao longo da minha trajetória, me inspiraram não apenas a ser um clínico tecnicamente competente, mas também a exercer minha profissão com empatia e humanidade. Em especial, agradeço a Flavio Signorelli, Laura Hoffman Segadas, Gabriel Saud, Fernando Sales e Andrea Borges. À minha Orientadora, Ana Claudia Fontes.

Sou imensamente grato à minha família pelo apoio incondicional durante esses oito anos de formação. À Luísa Campos, meu maior apoio durante a residência médica, por estar ao meu lado em cada passo dessa jornada. Aos meus colegas e amigos residentes, que sempre me motivaram e me fizeram acreditar que estou no caminho certo.

Um agradecimento especial aos pacientes, que, ao compartilharem comigo os momentos mais desafiadores de suas vidas, demonstraram uma confiança e carinho imensuráveis. Cada presente de cada paciente será eternamente guardado em meu coração e me acompanhará em minha contínua jornada, que, embora privilegiada, é também árdua, desafiadora e profundamente transformadora.

Aos pacientes que me permitiram estar presente nos seus momentos finais, oferecendo-me a honra de compartilhar esses instantes tão íntimos com coragem, compaixão e sabedoria, meu mais sincero reconhecimento. A medicina é, sem dúvida, a profissão que me proporciona as trocas mais intensas e enriquecedoras da minha vida. Embora a medicina não deva ser encarada como um sacerdócio, posso afirmar com certeza que ela foi o processo mais difícil e engrandecedor que já enfrentei.

RESUMO

Doença anticorpo anti-membrana basal glomerular atípica: Revisão de Literatura.

A Doença anticorpo anti-membrana basal glomerular atípica é uma apresentação incomum de uma doença rara com diagnóstico mais desafiador devido à soronegatividade e progressão mais indolente. A apresentação clínica é bastante variada, com diversos tipos de manifestação de doença glomerular como hematúria, síndrome nefrítica, proteinúria nefrótica e perda de taxa de filtração glomerular em graus variados de gravidade e temporalidade. Hemorragia pulmonar é menos comum que na apresentação clássica. O diagnóstico necessita de biópsia renal evidenciando depósitos lineares de imunoglobulinas G na membrana basal glomerular. Foram selecionados dezesseis artigos científicos disponíveis na base de dados PubMed, de 2019 até 2024, sendo quinze relatos de caso e 1 coorte. O tratamento consiste em imunossupressão agressiva com plasmaférese, pulsoterapia com corticosteroide e imunossupressores como ciclofosfamida e Rituximabe.

Palavras chave: anticorpo anti-membrana basal glomerular; doença anti-membrana basal glomerular atípica; Doença de Goodpasture atípica.

ABSTRACT

Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease: Literatura Review

Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane (anti-GBM) antibody disease is an uncommon presentation of a rare disease with a more challenging diagnosis due to seronegativity and a more indolent progression. The clinical presentation is highly variable, with various types of glomerular disease manifestations such as hematuria, nephritic syndrome, nephrotic proteinuria, and loss of glomerular filtration rate, occurring with varying degrees of severity and temporality. Pulmonary hemorrhage is less common than in the classic presentation. Diagnosis requires renal biopsy showing linear deposits of immunoglobulin G in the glomerular basement membrane. Sixteen scientific articles from the PubMed database, published between 2019 and 2024, were selected, including fifteen case reports and one cohort study. Treatment involves aggressive immunosuppression with plasmapheresis, pulse therapy with corticosteroids, and immunosuppressants such as cyclophosphamide and Rituximab.

Keywords: Anti-glomerular basement membrane antibody; atypical anti-glomerular basement membrane disease; Goodpasture's disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A) Imunofluorescência de doença anti-membrana basal clássica e B) de doença anti-membrana basal atípica.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: listagem dos artigos do tipo coorte retrospectiva sobre anti-MBG. em ordem decrescente de data, com aspectos relevantes de cada um.

Tabela 2: listagem dos artigos do tipo relato de caso sobre anti-MBG, em ordem decrescente de data, com aspectos relevantes de cada um.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANCA	Anticorpo anticitoplasma de Neutrófilo
Bx	Biópsia Renal
Csa	Ciclosporina
CTC	Corticoide
Cr	Creatinina
CyC	Ciclofosfamida
DRT	Doença Renal Terminal
HD	Hemodiálise
HP	Hemorragia Pulmonar
Ht	Hematúria
IS	Imunossupressão
MBG	Membrana Basal Glomerular
MMF	Micofenolato
PP	Plasmaférese
RTX	Rituximabe
Tac	Tacrolimus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO**.....11**

2. OBJETIVOS**.....12**

3. MATERIAL E MÉTODOS.....13

4. DISCUSSÃO 14

4.1 EPIDEMIOLOGIA.....14

4.2 PATOGÊNESE.....15

4.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....16

4.4 DIAGNÓSTICO 17

4.5 TRATAMENTO.....18

5. 5. CONCLUSÃO.....19

6. 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 19

1. INTRODUÇÃO

A doença Anti-Membrana Basal Glomerular é uma doença autoimune rara, porém com complicações graves, levando frequentemente à necessidade de terapia de substituição renal, ventilação mecânica e, em casos mais extremos, à morte. [1]

Ela é causada por autoanticorpos contra a membrana basal presente tanto no glomérulo quanto nos capilares pulmonares, gerando uma vasculite de pequenos vasos e lesão tecidual renal e pulmonar. Devido a essa fisiopatologia, o diagnóstico foi classicamente marcado pela presenta de anticorpos anti-membrana basal no sangue.

No entanto, a forma típica da doença anti-MBG, por definição, possui marcadores sorológicos negativos, além de ser mais rara, o que pode dificultar ainda mais seu diagnóstico. [1]

O presente trabalho fará uma revisão de literatura sobre os casos relatados nos últimos 8 anos, abordando epidemiologia, possíveis gatilhos, sinais e sintomas, exames complementares, prognóstico e opções de tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo revisar a doença por anticorpos anti-membrana basal glomerular atípica na literatura para discorrer sobre epidemiologia, manifestações clínicas, achados laboratoriais e histológicos, para facilitar o entendimento sobre a doença, diagnóstico e tratamento.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Fazer uma análise de dados epidemiológicos, tratamentos e desfechos dos artigos mais recentes sobre o tema.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sobre apresentação atípica da doença anti-membrana basal glomerular. Foram selecionados artigos presentes nas bases de dados *Pubmed* e *Cochrane* de 2016 até 2024.

Foram utilizados os descritores “membrana basal glomerular atípica” e “Doença de Goodpasture atípica”. Foram utilizados trabalhos de estudos observacionais. Não há ensaios clínicos randomizados sobre o tema.

4. DISCUSSÃO

Artigos	Casos	Sexo	Idade	HP	HI	PI	Cr (mg/dL)	HD	DRT	Morte	Bx	Anti MBG	ANCA	Gatilho	CTC	IS	PP
[5] Chauveau B. 2024	25	11 Homens : 14 Mulheres	49	0/25	23	25/25	1,7	5/25	5/25	0/25	Linear	25 negativos	0	5 (Infecção)	9/25	4 CyC + 3 RTX + 1 MMF	5
[2] Shen CR, 2020	60	42 Homens e 18 Mulheres	51,7	3	38	56	1,61	-	14	9	60 (linear)	60 negativos	7/60	-	32	14 CyC + 2 Csa + 1 Tac + 1 MMF	4

Tabela 1: 2 coortes retrospectivas de pacientes com anti-MBG atípica.

Artigos	Casos	Sexo	Idade	HP	HI	PI	Cr (mg/dL)	HD	DRT	Morte	Bx	Anti MBG	ANCA	Gatilho	CTC	IS	PP
[22] Tong R, 2024	1	Homem	31	Não	Sim	Sim	2,21	Sim	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	Não	Sim	CyC+ MMF	Não
[3] Bech Jensen J, 2024	1	Mulher	64	Não	Sim	Sim	6,6	Sim	Sim	Não	Linear	Negativo	Negativo	M. avium	Sim	Não	Sim
[9] Gupta S, 2023	1	Mulher	65	Não	Sim	Sim	7,5	Sim	Sim	Não	Linear	Negativo	Negativo	Não	Sim	CyC	Não
[20] Roy S, 2023	1	Homem	74	Não	Sim	Sim	3,65	Sim	Sim	Sim	Linear	Negativo	Negativo	Não	Sim	CyC + ECU	Sim
[10] Hoi S, 2023	1	Mulher	57	Não	Sim	Sim	0,85	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	Vacina COVI	Sim	Não	Não
[21] Tamura R, 2022	1	Mulher	43	Não	Sim	Sim	1,44	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	ITU	Sim	CyC	Sim
[13] Jamboti JS, 2021	1	Homem	30	Sim	Sim	Sim	0,7	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	Não	Sim	RTX	Sim
[11] Ismayilov R, 2021	1	Homem	54	Não	Sim	Sim	3,28	Sim	-	Não	Linear	Negativo	Negativo	Nocardia	Sim	CyC	Sim
[14] Kyriazis P, 2021	1	Homem	58	-	Sim	Sim	3,8	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	Melanoma imunoterapi	Sim	CyC	Não
[8] Guo N, 2021	1	Mulher	48	Não	Sim	Sim	4,36	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Positivo	Fitoterápico	Sim	CyC	Sim
[12] Isobe S, 2020	1	Homem	64	Não	Sim	Sim	1,5	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	Tx renal	Sim	RTX	Sim
[6] Elshirbeny M, 2020	1	Homem	37	Não	Sim	Sim	2,4	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	-	Sim	CyC	Sim
[16] Le Flocher A, 2019	1	Homem	35	-	Sim	Sim	4,81	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	Exercício Int	Não	Não	Não
[1] Adapa S, 2019	1	Homem	46	-	Sim	Sim	10,8	Sim	Sim	Sim	Linear	Negativo	Negativo	-	Sim	CyC	Não
[19] Olivier M, 2019	1	Mulher	53	Não	Sim	Sim	1,8	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	-	Sim	CyC	Sim
[2] Antonelou M, 2018	1	Homem	37	-	Sim	Sim	12,5	Sim	Não	Não	Linear (t	Negativo	Negativo	Quadro pulm	Sim	Não	Sim
[23] Troxell ML, 2015	1*	Homem	23	Não	Sim	Sim	1,6	Não	Não	Não	Linear	Negativo	Negativo	Não	1 Sim	CyC	Sim

Tabela 2: 17 relatos de caso de pacientes com anti-MBG atípica.

*Artigo 19 com 4 relatos mas apenas 1 fecha critério de anti-MBG atípica.

** Fitoterápico: Cártamo, cuscuta, visco, folha de *herba lycopi, spatholob*i, caules de *trachelospermi, cocklebur, Cyperus rotundus, Periploca sepium* e cobre natural (calcinado).

4.1.EPIDEMIOLOGIA

A doença anti-MBG é uma doença rara, descrita pela primeira vez em 1967 por Lerner, Glassock e Dixon. [15]

Uma revisão sistemática com meta-análise de 2024 sobre doença anti-membrana basal glomerular envolvendo 47 estudos revelou uma incidência de 0,6 a 1,79 casos por milhão de habitantes. É responsável por cerca de 15% das glomerulonefrites rapidamente progressivas. [17]

A doença anti-membrana basal glomerular atípica representa cerca de 8-12% de todas as anti-MBG. Não há estudos específicos sobre epidemiologia de anti-MBG atípica por ser uma apresentação ainda mais rara. O maior estudo sobre o tema evidenciou um total de 60 pacientes de 2013 a 2018 em Beijing, China. [12]

Os dados obtidos nesta revisão, resumidos nas tabelas abaixo, apresentam média de idade de 48,5 anos e relação homem:mulher de 1,83:1.

4.2 PATOGÊNESE

Na doença anti-membrana basal típica, há formação de anticorpos contra constituintes da membrana basal, principalmente contra o domínio não colagenoso (NC1) da subunidade alfa-3 do colágeno tipo 4, gerando lesão tecidual e vasculite de pequenos vasos. Isso se manifesta na membrana basal do pulmão gerando hemorragia pulmonar, e na membrana basal glomerular, gerando glomerulopatia. A manifestação renal característica se dá por glomerulonefrite rapidamente progressova, com formação de crescentes. Os anticorpos mais comuns são da classe IgG, especificamente IgG1 e IgG3. IgG4 foi descrita, inclusive com associação da doença de IgG4 com anti-MBG. Há também relato de doença ocasionada por anticorpos IgA.[15] [4]

Há outros epítopos associados à anti-MBG, como outras subunidades alfa do NC1(alfa-1, alfa-4 e alfa-5), ou outros antígenos do colágeno tipo IV.
[15], [23]

A manifestação atípica da anti-membrana basal é caracterizada pela ausência de anticorpos no soro. Acredita-se que isso ocorre pois há anticorpos anormais, com sítios de ligação diferentes, que não são detectados nos testes sorológicos convencionais.

Também foi descrita predisposição genética, como a maior frequência de HLA-DR15 e DR4 em pacientes com a doença clássica, e papel protetor do HLA-DR1 e DR7. [4]

Diferentemente da forma típica, a anti-MBG atípica parece estar menos relacionada a gatilhos, no entanto, há relatos de caso de associação com imunoterápicos (ipilimumabe e nivolumabe), além de associação com vacinação (colocar artigo vacina COVID), infecções (estafilocócica, urinária, nocardiose, Mycobacterium avium), neoplasias (melanoma) e transplante renal. Todos exemplificados na Tabela 1. [4]

O depósito dos anticorpos anti-MBG está associado ao padrão típico de imunofluorescência linear na biópsia renal. Esses anticorpos geram ativação de complemento, recrutamento de macrófagos e granulócitos, inflamação e necrose fibrinoide na membrana basal. Nos glomérulos, esse processo leva à ruptura da membrana basal com extravasamento de plasma com citocinas pró inflamatórias na cápsula de Bowman, levando à formação de crescentes. A forma atípica parece ter uma deposição mais heterogênea dos autoanticorpos na membrana basal, como observado na microscopia com imunofluorescência. Também é mais comum haver hipercelularidade do mesângio ou endocapilar na anti-MBG atípica.
[4], [18]

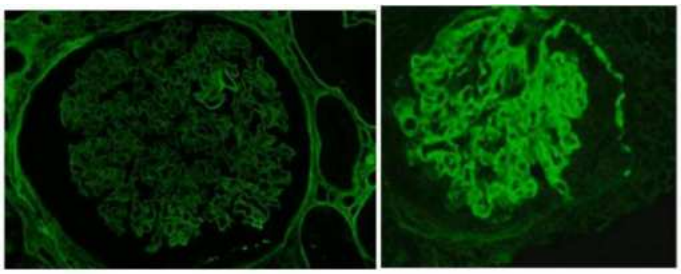

Imagem 1: Imunofixação de anti-MBG típica (à esquerda) e atípica à direita.

4.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A doença anti-membrana basal é uma doença grave, com ruptura da membrana basal glomerular pulmonar, levando à hemorragia pulmonar, com ou sem hemoptise, e ruptura da membrana basal glomerular, levando à glomerulonefrite, na maioria das vezes rapidamente progressiva, com hematúria, proteinúria e perda de taxa de filtração glomerular. A mortalidade de anti-MBG é alta, chegando a 95% dos casos em séries antigas. Após avanço de tratamentos de imunossupressão, a sobrevida em estudos mais recentes foi de 86,9 a 95.%. [23], [7]

Nesta revisão foram relatadas 11 mortes nos 101 pacientes, evidenciando uma mortalidade de 10,9%.

No exame físico podem ser observados sinais de síndrome nefrítica e nefrótica com edema, hipervolemia, hipertensão e hematúria que pode ser macroscópica, embora menos comum. Anemia também pode estar presente.

Conforme dados da Tabela 1, hematúria esteve presente em 76,2%, proteinúria em 96%. Ocorreu elevação de creatinina em 98% dos casos, com uma média de creatinina de 8,59 mg/dL.

Uma característica marcante da doença anti-MBG é seu curso monofásico, com início súbito e progressão rápida, com lesão renal aguda grave e hemorragia pulmonar. Vinte e três porcento dos pacientes desta revisão evoluíram para doença renal terminal. [7]

A apresentação atípica da doença é caracterizada pela ausência de anticorpos detectáveis no soro e biópsia renal evidenciando depósitos lineares de IgG, apresenta curso mais indolente, costuma ser mais branda, sem hemorragia pulmonar, e há relatos de casos recidivantes. [8], [18]

A ausência de anticorpos detectáveis em exames de sangue na apresentação atípica pode retardar o diagnóstico e tratamento, agravando desfechos negativos como a perda de função renal e óbito. Pela ausência de anticorpos detectáveis, a biópsia renal deve ser realizada sempre que possível.

Devem ser solicitados ANCA pela associação com anti-MBG 8% dos pacientes apresentaram ANCA positivo. Apesar de estar relacionado à fisiopatologia, a dosagem sérica de complemento costuma ser normal.

4.4 DIAGNÓSTICO

Na forma clássica o diagnóstico é facilitado pela presença de anticorpos anti-MBG. O principal fator que define os casos como "atípicos" é a ausência de anticorpos anti-GBM, detectados por meio de testes ELISA e/ou Western Blot. Como há subclasses de antígenos que não são detectados por alguns dos métodos sorológicos, idealmente devem ser realizados 2 métodos. [15], [17]

Atualmente, os métodos sorológicos para detecção de anti-MBG são ensaio enzimático (ELISA), imunofluorescência direta, *Western Blot*, biossensores, quimioluminescência, radioimunoensaio e teste de múltiplas esferas. O Western Blot identifica todas as cadeias alfa, diferente do ELISA que detecta apenas alfa-3. A sensibilidade desses testes pode chegar a 100%, no entanto, essa sensibilidade pode ser limitada à doença clássica, já que a forma atípica é soronegativa. Apenas 2 a 8% dos pacientes parecem ser realmente soronegativos à testagem rigorosa com todos os métodos. Talvez uma parcela das Anti-MBG atípicas ocorra por uma falha na detecção do método. Por exemplo, já foram detectados anticorpos pelo teste Western Blot que não foram observados no ELISA. Portanto, acredita-se que a soronegatividade pode ser decorrente da falha na detecção ou fraca afinidade dos autoanticorpos com os métodos utilizados, já que são observados anticorpos na imunofluorescência nas biópsias renais. [4],[23]

Pela ausência de anticorpos detectáveis em exames de sangue na forma atípica, a biópsia é indispensável. São observados achados característicos na microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica.

Na microscopia óptica observam-se expansão mesangial, hipercelularidade e glomeruloesclerose. Também podem ser encontrados padrões que denotam mau prognóstico como necrose segmentar do tufo glomerular com aspectos exsudativos com leucócitos infiltrantes, principalmente neutrófilos, e ruptura da cápsula de Bowman, formando crescentes. Estes achados não são específicos da doença anti-MBG. [17]

A imunofluorescência evidencia o padrão patognomônico de depósito linear de anticorpos na membrana basal. Classicamente os anticorpos são da classe IgG mas, como mencionado, também pode haver depósito de IgA e IgM, com deposição de complemento. [17]

Na microscopia eletrônica se espera a ausência de depósitos mesangiais ou subendoteliais de anticorpos, diferentemente de outras causas de glomerulonefrite rapidamente progressiva, na doença anti-MBG. [17]

4.5 TRATAMENTO

O tratamento da anti-MBG clássica consiste em imunossupressão severa por período de tempo relativamente curto, dado o curso geralmente autolimitado da doença. A terapia mais recomendada envolve pulsoterapia com metilprednisolona 500 a 1000 mg/dia por 3 a 5 dias, associado a outro imunossupressor como ciclofosfamida ou rituximabe, e plasmaférese. A plasmaférese é recomendada sempre que possível, pois parece ser a medida mais efetiva no controle da doença. A duração da imunossupressão é de 3-6 meses. Outras terapias como inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptor de angiotensina devem ser realizadas, quando possível. [23]

A imunossupressão na anti-MBG atípica é mais controversa por ser uma apresentação mais rara e por ser menos agressiva. O uso de corticosteroide também é comum, no entanto pode haver tratamento com terapia via oral. Plasmaférese costuma ser menos indicada do que na forma clássica. Outros imunossupressores são realizados, além da ciclofosfamida e rituximabe, como micofenolato e tacrolimus. Existe inclusive alternativa de tratamento sem imunossupressão com inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptor de angiotensina. [15], [4] Nesta revisão 40 pacientes não foram submetidos a nenhum tipo de imunossupressão (39,6%); 56 receberam corticoide (55,4 %); 39 ciclofosfamida (28,7%); 5 rituximabe (4,95%); 2 micofenolato; 2 ciclosporina; 1 tacrolimus e 1 eculizumabe.

Além disso, medidas de suporte como hemodiálise costumam ser necessárias, já que cerca de um quarto dos pacientes com a forma atípica evoluem para doença renal terminal.

5. CONCLUSÃO

Apesar de ser uma apresentação atípica de uma doença rara, a doença anti-MBG deve estar em mente nos diagnósticos diferenciais de glomerulopatias pela sua gravidade e possibilidade de reversão parcial e até total com imunossupressão, evitando consequências graves como hemodiálise e morte.

Também é importante ter conhecimento da anti-MBG atípica pois a ausência dos anticorpos torna o diagnóstico ainda mais desafiador, podendo retardar intervenções que podem ser salvadoras. Afinal, só podemos fazer diagnóstico daquilo que conhecemos.

Esta revisão de literatura pôde analisar o pouco conhecimento que temos sobre o tema, já que são poucos casos descritos na literatura, para facilitar o entendimento da doença, gatilhos e condutas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAPA, S. et al. Seronegative atypical anti-glomerular basement membrane crescentic glomerulonephritis. *Ann Transl Med.*, v. 7, n. 11, p. 246, 2019. doi: 10.21037/atm.2019.04.60. PMID: 31317016; PMCID: PMC6603348.

2. ANTONELO, M. et al. Binding Truths: Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Disease Mediated by IgA Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies Targeting the α1 Chain of Type IV Collagen. *Kidney Int Rep.*, v. 4, n. 1, p. 163-167, 2018. doi: 10.1016/j.ekir.2018.08.005. PMID: 30596180; PMCID: PMC6308376.

3. BECH JENSEN, J. et al. A case report of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis associated with Mycobacterium Avium. *Clin Nephrol Case Stud.*, v. 12, p. 12-16, 2024. doi: 10.5414/CNCS111254. PMID: 38239388; PMCID: PMC10795487.

4. BHARATI, J. et al. Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Kidney Int. Rep.*, v. 8, n. 6, p. 1151-1161, 2023. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.03.010. PMID: 37284681; PMCID: PMC10239794.

5. CHAUVEAU, B. et al. Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis: A Case Series From the French Nephropathology Group. *Am J Kidney Dis.*, v. 83, n. 6, p. 713-728.e1, 2024. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.11.003. Epub 2024 Jan 1. PMID: 38171412.

6. ELSHIRBENY, M. et al. Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Disease With Diffuse Crescentic Membranoproliferative Glomerulonephritis: Case Report and Review of Literature. *Qatar Med J.*, v. 2020, n. 1, p. 16, 2020. doi:

10.5339/qmj.2020.16. PMID: 32391252; PMCID: PMC7199789.

7. GLASSOCK, R. J. Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. *Clin Kidney J.*, v. 9, n. 5, p. 653-656, 2016. DOI: 10.1093/ckj/sfw068. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27679709; PMCID: PMC5036901.

8. GUO, N. et al. Atypical anti-glomerular basement membrane disease with anti-GBM antibody negativity and ANCA positivity: a case report. *BMC Nephrol.*, v. 22, n. 1, p. 53, 2021. doi: 10.1186/s12882-021-02232-1. PMID: 33546629; PMCID: PMC7863514.

9. GUPTA, S. et al. A Rare Case of Atypical Anti-glomerular Basement Membrane Disease. *Cureus*, v. 15, n. 11, p. e49064, 2023. doi: 10.7759/cureus.49064. PMID: 38125251; PMCID: PMC10731130.

10. HOI, S. et al. Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis After the First Dose of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 mRNA Vaccine. *Yonago Acta Med.*, v. 66, n. 2, p. 300-305, 2023. doi: 10.33160/yam.2023.05.008. PMID: 37229368; PMCID: PMC10203639.

11. ISMAYILOV, R. et al. Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia abscessus* mimicking pulmonary thromboembolism in a patient with atypical anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Tuberk Toraks.*, v. 69, n. 2, p. 237-241, 2021. doi: 10.5578/tt.20219813. PMID: 34256514.

12. ISOBE, S. et al. A Case of Recurrent Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis Suspicion after Renal Transplantation. *Nephron.*, v. 144, Suppl. 1, p. 49-53, 2020. doi: 10.1159/000511625. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33238273.

13. JAMBOTI, J. S. et al. Recurrent, Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Indian J Nephrol.*, v. 31, n. 3, p. 319-321, 2021. doi: 10.4103/ijn.IJN_414_19. Epub 2021 Apr 6. PMID: 34376954; PMCID: PMC8330667.

14. KYRIAZIS, P. et al. Atypical anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in a patient with metastatic melanoma treated with mitogen-activated protein kinase and immune checkpoint inhibitors: a case report. *J Med Case Rep.*, v. 15, n. 1, p. 186, 2021. doi: 10.1186/s13256-021-02766-w. PMID: 33810799; PMCID: PMC8019162.

15. KUANG, H. et al. Epidemiology, clinical features, risk factors, and outcomes in anti-glomerular basement membrane disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.*, v. 23, n. 4, p. 103531, 2024. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103531. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38493958.

16. LE FLECHER, A. et al. Atypical anti-glomerular basement membrane disease presenting as macroscopic haematuria, loin pain and acute kidney injury after intensive exercise. *Clin Kidney J.*, v. 12, n. 6, p. 801-802, 2019. doi: 10.1093/ckj/sfz044. PMID: 31807293; PMCID: PMC6885666.

17. LERNER, R. A.; GLASSOCK, R. J.; DIXON, F. J. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, v. 126, n. 6, p. 989-1004, 1967. DOI: 10.1084/jem.126.6.989. PMID: 4964566; PMCID: PMC2138413.

18. MARQUES, C. et al. Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. *Front Immunol.*, v. 10, p. 1665, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01665. PMID: 31396214; PMCID: PMC6662558.

19. OLIVIER, M. et al. Monotypic IgG1-kappa Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial.*, v. 9, n. 1, p. 8-14, 2019. doi: 10.1159/000498844. PMID: 31019927; PMCID: PMC6465719.

20. ROY, S. et al. Seronegative Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis Associated With Thrombotic Microangiopathy: Case Report and Literature Analysis. *J Investig Med High Impact Case Rep.*, v. 11, p. 23247096231184760, 2023. doi: 10.1177/23247096231184760. PMID: 37421300; PMCID: PMC10331335.

21. TAMURA, R. et al. A case report of atypical anti-glomerular basement membrane disease. *BMC Nephrol.*, v. 23, n. 1, p. 373, 2022. doi: 10.1186/s12882-022-03007-y. PMID: 36402968; PMCID: PMC9675149.

22. TONG, R. et al. Atypical anti-glomerular basement membrane disease with membranous hyperplasia: diagnostic challenges and treatment variability. *BMC Nephrol.*, v. 25, n. 1, p. 132, 2024. doi: 10.1186/s12882-024-03571-5. PMID: 38622525; PMCID: PMC11017607.

23. TROXELL, M. L.; HOUGHTON, D. C. Atypical anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Kidney J.*, v. 9, n. 2, p. 211-21, 2016. DOI: 10.1093/ckj/sfv140. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26985371; PMCID: PMC4792615.