

## Zespół Goodpasture'a

Zespół Goodpasture'a jest rzadką, ale dobrze scharakteryzowaną jednostką chorobową manifestującą się gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek i krwotokami płucnymi. Typowa dla tego zespołu jest obecność przeciwciał skierowanych przeciwko swoistym antygenom błony podstawnej kłębuszków nerkowych (anty-GBM). Przeciwciała te, wiążąc się z łańcuchem alfa 3 kolagenu typu IV, prowadzą do tworzenia półksiężyców w nerkach. Z uwagi na złe rokowanie tego zespołu konieczna jest szybka diagnostyka i wdrożenie odpowiedniego leczenia.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 206-209)

## Goodpasture's syndrome

Goodpasture's syndrome is a rare but well-characterized entity with the manifestation of rapidly progressive glomerulonephritis and lung hemorrhages. Typically, antibodies against specific glomerular basement membrane antigens (anti-GBM) are present. These antibodies lead to crescent formation in kidneys by binding to the alpha 3 chain of type IV collagen. In view of poor prognosis of this syndrome, quick diagnostics is required and adequate therapy should be implemented.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 206-209)

**Definicja i objawy kliniczne choroby**  
Zespół Goodpasture'a został opisany po raz pierwszy w 1919 roku przez Ernesta Goodpasture'a (patrz ramka 1) charakteryzuje się obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (przeciwciała anti-GBM) oraz współistnieniem objawów klinicznych ze strony nerek i/lub układu oddechowego [31]. Do objawów tych należy najczęściej krwinkomocz lub krwiomocz, obecność walczków erytrocytarnych, ostra niewydolność nerek, zespół nerczycowy oraz patologiczne zmiany w kłębuszkach o charakterze półksiężyców. Objawami ze strony układu oddechowego są krwotoki z pęcherzyków płucnych manifestujące się krwiopluciem i zwiększoną pojemnością dyfuzyjną dla tlenu węgla. Objawy ogólne takie jak brak apetytu, osłabienie, złe samopoczucie występują rzadko.

Ernest William Goodpasture (1886-1960), amerykański lekarz i patolog, autor pionierskich prac w dziedzinie wirusologii, parazytologii i chorób zakaźnych. W 1912 ukończył Johns Hopkins Medical School, w latach 1917-1921 pełnił funkcję profesora na Harvard Medical School. Wraz z kolegami z Vanderbilt University wynalazł metodę hodowli wirusów i riketsji na zarodkach kurzych. Umożliwiło to produkcję szczepionek m.in. przeciwko ospie prawdziwej, durowi brzuszemu, gorączce plamistej Gór Skalistych oraz masową immunizację podczas II wojny światowej. W czasie trwania pandemii grypy w roku 1919 jako pierwszy opisał zespół nerkowo-płuczny, który obecnie zwany jest jego nazwiskiem, pomimo faktu, że prawdopodobnie opisany pacjent nie miał przeciwciał anti-GBM, a objawy kliniczne wynikały z infekcji grypowej.

### Ramka 1

Nota biograficzna Ernesta Goodpasture'a.  
Ernest Goodpasture's biographical note.

Z zespołem Goodpasture'a często wiązany jest termin choroba anti-GBM. Przez część autorów obie te nazwy uznawane są za synonimy [5,15]. Drugim terminem często wiązany z zespołem Goodpasture'a jest gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek typu I (*rapidly progressive glomerulonephritis type I*, RPGN typu I), które klinicznie objawia się szybko postępującą utratą funkcji nerek, prowadzącą w ciągu dni lub tygodni do ich niewydolności (klasyfikacja RPGN – patrz tabela I). W obrazie histopatologicznym typową cechą jest obecność półksiężyców, a w badaniach laboratoryjnych obecność przeciwciał anti-GBM [15].

### Epidemiologia

Częstość występowania zespołu Goodpasture'a nie jest dokładnie poznana, przede wszystkim ze względu na rzadkość tej choroby i brak wiarygodnych badań epidemiologicznych. Według danych literaturowych zapadalność w Europie waha się w granicach 0,5-1/1 000 000 mieszkańców/rok [2]. Choć odnotowano zespół Goodpasture'a u pacjentów w każdym wieku, zauważalne są 2 szczyty zachorowań - w wieku 20-30 i 50-65 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (M:K=2,6:1), [2,23,36,37].

### Patogeneza i zjawiska immunologiczne

Choć zjawiska immunologiczne prowadzące do rozwoju choroby anti-GBM są dość dobrze poznane, nadal nie jest znana przyczyna inicjacji tego procesu. Jedną z hipotez zakłada, że zaburzona prezentacja antygeny alfa3(IV)NC1 w grasicy limfocytom T doprowadza do braku tolerancji na ten antygen [46]. Do czynników predesty-

Stanisław NIEMCZYK

Łukasz WOŹNIACKI

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie  
Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. J. Matuszkiewicz-Rowińska

### Słowa kluczowe:

- zespół Goodpasture'a
- przeciwciała anti-GBM
- alfa3(IV)NC1
- przeciwciała ANCA
- plazmafereza
- RPGN

### Key words:

- Goodpasture's syndrome
- anti-GBM antibodies
- alpha3(IV)NC1
- ANCA antibodies
- plasmapheresis
- RPGN

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska  
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie  
02 097 Warszawa, ul. Banacha 1a  
Tel.: 022 599-26-58; Fax: 022 599-16-58  
e-mail: jotmatrow@tlen.pl  
sniemcz@amwaw.edu.pl

Tabela I

Klasyfikacja gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek na podstawie zmian patologicznych w modyfikacji własnej [9,35].

Pathological classification of rapidly progressive glomerulonephritis in own modification [9,35].

Typ 1 – przeciwciała anti-GBM
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół Goodpasture'a</li> <li>• Choroba anti-GBM (zaburzenia dotyczące tylko nerek)</li> </ul>
Typ 2 – kompleksy immunologiczne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poinfekcyjne zapalenie nerek</li> <li>• Postreptokokowe zapalenie nerek</li> <li>• Nefropatia IgA</li> <li>• SLE</li> <li>• Mieszana krioglobulinemia</li> <li>• Błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN)</li> <li>• Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek</li> <li>• Zespół Schönleina – Henocha</li> <li>• Idiopatyczne</li> </ul>
Typ 3 – skąpoimmunologiczne (pauci-immune)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziarniniak Wegenera</li> <li>• Zespół Churga-Strauss</li> <li>• Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)</li> <li>• Renal-limited necrotizing crescentic glomerulonephritis (NCGN) (wariant MPA ograniczony do nerek)</li> </ul>

nujących do rozwoju zespołu *Goodpasture'a* należy ekspozycja na węglowodory i dym tytoniowy, inhalacja kokainy oraz infekcje. Sugeruje się także istnienie pewnej skłonności genetycznej – układ HLA DR15 i DR4 sprzyja, a DR1 i DR7 zapobiega wystąpieniu choroby [36].

Za objawy kliniczne choroby odpowiedzialna jest reakcja nadwrażliwości typu II prowadząca do wytworzenia przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych, a dokładniej przeciwko kolagenowi typu IV. Kolagen typu IV znajduje się w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i pęcherzyków płucnych. W około 85% przypadków zespołu *Goodpasture'a* antygenem jest niekolagenowa domena NC1 łańcucha 3 alfa kolagenu typu IV (alfa3(IV)NC1) [23]. Przeciwciała te należą najczęściej do klasy IgG, rzadziej IgM lub IgA i są obecne zarówno we krwi, jak i in situ w tkance nerek i płuc. Z badań na zwierzętach wiadomo, iż możliwe jest biernie przenoszenie zespołu *Goodpasture'a*, a czynnikiem patogennym są przeciwciała anti-GBM [38,42].

Obecność samych przeciwciał anti-GBM nie jest jednoznaczna z rozpoznaniem zespołu *Goodpasture'a*. Z badania Cui Z. i wsp. wynika, iż przeciwciała IgG swoiście reagujące z antygenem alfa3(IV)NC1 są również obecne w surowicy zdrowych ludzi i stanowią około 0,5% całkowitej frakcji IgG [10]. Jednak w porównaniu z przeciwciałami pacjentów z chorobą anti-GBM, takie naturalne przeciwciała są w znacznie niższym mianie, należą do innej podklasy (IgG2 i IgG4), reagują tylko z antygenem alfa3(IV)NC1 i cechują się mniejszym powinowactwem [47]. Z kolei powinowactwo przeciwciał do antygeny alfa3(IV)NC1 koreluje dodatnio ze stopniem uszkodzenia nerek mierzonym odsetkiem zajętych kłę-

buszków przez półksiężycy [11]. U około 25% (10-50%) przypadków przeciwciała anti-GBM współistnieją z przeciwciałami ANCA (głównie p-ANCA) [29,48,49]. Obecność obu typów przeciwciał najczęściej dotyczy młodych kobiet [12]. Jak wykazał Yang i wsp. u pacjentów „podwójnie dodatnich” istnieje szersze spektrum przeciwciał anti-GBM – obok przeciwciał anti-alfa3(IV)NC1 obecne są również przeciwciała przeciwko antygenom alfa1(IV)NC1, alfa4(IV)NC1 i alfa5(IV)NC1 [48].

W patogenezie zespołu *Goodpasture'a* niewątpliwą rolę odgrywają limfocyty T. W modelu eksperymentalnym limfocyty T reagowały z antygenem alfa3(IV)NC1 i przez to przyczyniały się do rozwoju choroby [13]. Z kolei podanie limfocytów Treg CD4+CD25+ myszom wcześniej immunizowanym przeciwko błonie podstawnej kłębuszków znacznie zmniejszyło stopień uszkodzenia nerek, liczbę limfocytów CD4+, CD8+ i makrofagów naciekających kłębuszki nerkowe [18]. Wykazano również, że wczesna blokada interakcji pomiędzy CD154 (CD40L) (limfocyty Th) a CD40 (komórki prezentujące antygeny, APC) hamuje aktywację limfocytów T, znacznie obniża stężenie krążących przeciwciał anti-alfa3(IV)NC1, zmniejsza albuminurię oraz ilość złożeń IgG i włókniaka w kłębuszkach [39].

U chorych z zespołem *Alport*a po przeszczepieniu nerki w około 5% przypadków rozwija się choroba anti-GBM, która doprowadza do utraty przeszczepu [7,24]. W tym przypadku sugeruje się nieco odmienny mechanizm powstawania przeciwciał anti-GBM. W zespole *Alport*a związanego z chromosomem X istnieją mutacje i delecje w genie COL4A5, który koduje łańcuch alfa 5 kolagenu typu IV [17]. Natomiast w zespole *Alport*a dziedzicznego recesywnie, muta-

cje i delecje dotyczą genu COL4A3 i COL4A4 kodujące łańcuchy alfa 3 i alfa 5 [25]. W przypadku obu typów tego zespołu, nieprawidłowa budowa kolagenu (brak łańcucha alfa 3 lub alfa 5) doprowadza do braku tolerancji na antygen alfa3(IV)NC1 lub alfa5(IV)NC1 [6,25].

### Przebieg kliniczny

Przebieg kliniczny zespołu *Goodpasture'a* pod względem utraty funkcji nerek jest podobny do innych typów RPGN (klasyfikacja RPGN – patrz tabela II), jednak objawy ogólne występują rzadko. Do zajęcia nerek dochodzi prawie zawsze. Objawy płucne u osób młodych występują w 70-80%, natomiast u pacjentów powyżej 60 r.ż. znacznie rzadziej (20%) [30,50]. Istnieją niespójne dane na temat rokowania pacjenta i funkcji nerek. Zhao i wsp. podają, że roczne przeżycie pacjentów z zespołem *Goodpasture'a* wynosi 38%, a przeżycie nerki tylko 15% [50]. Z kolei w badaniu Levy'ego i wsp. rokowanie zależało od wyjściowego stężenia kreatyniny. W grupie, która nie wymagała leczenia dializami (stężenie kreatyniny < 500 µmol/L) roczne przeżycie chorych i ich nerek wyniosło odpowiednio 100% i 95%. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny powyżej 500 µmol/L, ale nie wymagających zastosowania dializ roczne przeżycie wyniosło odpowiednio 83% i 82%. Natomiast w grupie pacjentów wymagających dializ, roczne przeżycie pacjenta i przeżycie nerki wyniosło odpowiednio 65% i 8%. Z całej grupy około 50% pacjentów wymagało leczenia nerkozastępczego [30].

U chorych po przeszczepieniu nerki narót choroby anti-GBM stwierdza się rzadko, jednak może on wystąpić nawet w wiele lat po transplantacji [1,14,27,33]. Uważa się, że korzystnym czynnikiem rokowniczym co do utrzymania przeszczepu jest brak obecności przeciwciał anti-GBM przez okres 12 miesięcy przed transplantacją.

Obecność objawów ze strony nerek i płuc nie może być automatycznie utożsamiana z zespołem *Goodpasture'a*. W retrospektywnej pracy Nilesa i wsp., spośród 88 pacjentów z zapaleniem nerek i krwotokiem płucnym, u 48 wykryto przeciwciała ANCA, u 6 wykryto przeciwciała anti-GBM, a 7 pacjentów było „podwójnie dodatnich” [34]. Większość pacjentów ANCA(+) miało RPGN typu 3; tylko u 8 chorych udało się pewnie rozpoznać ziarniniakowość Wegenera, a u 27 chorych bez obecności patologicznych przeciwciał, objawy nie były związane z chorobami płuc ani nerek. Jak wynika z powyższego badania tylko niewielki odsetek pacjentów z objawami nerkowymi i krwotokiem płucnym miał dodatnie przeciwciała anti-GBM (13/88). Dlatego też, istotnym elementem pozwalającym na potwierdzenie zespołu *Goodpasture'a* lub choroby anti-GBM jest badanie przeciwciał anti-GBM.

### Diagnostyka i różnicowanie

Do rozpoznania zespołu *Goodpasture'a* niezbędna jest obecność objawów klinicznych oraz przeciwciał anti-GBM wykrytych metodą ELISA. Dodatni wynik tego badania wymaga potwierdzenia metodą Western Blot, gdyż czułość komercyjnie dostępnych zestawów ELISA waha się w granicach 63-

100%. Bardzo istotną informację daje możliwość wykrycia swoistych przeciwciał anty-alfa3(IV)NC1, gdyż ich stężenie silnie koreluje z ciężkością choroby, a usunięcie ich z organizmu za pomocą plazmaferezy wiąże się z pozytywną odpowiedzią kliniczną. Nie ma natomiast dobrej korelacji między objawami i rokowaniem a mianem przeciwciał skierowanym przeciwko innym antygenom kolagenu IV, takim jak alfa2(IV)NC1 [18,23]. Istotnym elementem w rozpoznaniu jest stwierdzenie badaniem IF liniowych złożeń przeciwciał IgG wzdłuż błony podstawnej kłębuszków nerkowych w biopsji nerki [4]. Jak wcześniej wspomniano, u około 25% pacjentów z zespołem Goodpasture'a współistnieją przeciwciała ANCA, rzadziej przeciwciała ANA, co wymaga różnicowania z układowymi chorobami naczyń (przede wszystkim z ziarniniakowością Wegenera). W każdym przypadku zespołu Goodpasture'a (jeśli stan ogólny pacjenta na to pozwala) konieczna jest pilna biopsja nerki, gdyż umożliwia to postawienie trafnego rozpoznania, określenie rokowania i wdrożenie optymalnego leczenia.

### Rokowanie

Zespół Goodpasture'a jest najgorzej rokującym typem RPGN. Najczęstszą przyczyną zgonu jest masywny krwotok lub zakażenie. Jeśli leczenie zostanie wdrożone odpowiednio wcześniej, najczęściej nie dochodzi do trwałych zmian w płucach. Natomiast u znacznej liczby pacjentów rozwija się przewlekła niewydolność nerek wymagająca leczenia nerkozastępczego. Do niekorzystnych czynników rokowniczych z zespołem Goodpasture'a należą: konieczność leczenia dializami, stężenie kreatyniny powyżej 600  $\mu\text{mol/L}$  w momencie rozpoznania, oliguria lub anuria, zajęcie powyżej 85% kłębuszków nerkowych przez zmiany o charakterze półksiężyców, wysokie miano przeciwciał anty-GBM oraz krwioplucie [12,50]. Nie ma jak dotąd jednoznacznej odpowiedzi, czy jednoczesna obecność przeciwciał anty-GBM i ANCA jest korzystnym czynnikiem rokowniczym [40,41,49].

### Leczenie

Jedynie wczesna diagnostyka i wdrożenie leczenia daje nadzieje na odpowiedź [43]. Istnieje ścisła zależność pomiędzy stężeniem kreatyniny a ilością zajętych kłębuszków w badaniu biopsyjnym (przy stężeniu kreatyniny 440  $\mu\text{mol/l}$  zajętych jest ponad 75% kłębuszków), determinuje to rokowanie co do przeżycia nerki [30].

Nieleczone RPGN typu I w większości przypadków prowadzi do zgonu. Choć nie jest to w pełni udowodnione, większość chorych uzyskuje korzyść z leczenia kompleksowego, które daje szanse na zahamowanie progresji niewydolności nerek i przedłużenie życia chorego. Pierwszą publikacją wskazującą na korzystne efekty złożonego leczenia z zastosowaniem plazmaferezy była praca Johnsona i wsp. (powrót funkcji nerek u 6/8 chorych leczonych plazmaferezą vs 2/9 bez plazmaferezy) [22]. Wyniki innych prac potwierdziły korzystne efekty plazmaferezy [2,14,21,31,45]. Jeśli jednak konieczne było stosowanie doraźniej dializoterapii, funkcja nerek powracała do normy bardzo rzadko.

Plazmaferezę stosuje się w dawce 60 ml/kg m.c./d (maksymalnie 4 litry). Najczęściej osocze chorego wymienia się na albuminy ludzkie. Wskazaniem do podania 1-2 litrów świeżo mrożonego osocza jest duże ryzyko krwawień, np. po biopsji nerki lub przy krwotokach płucnych [20,30,42,44]. W przypadku krwotoków płucnych, plazmaferezę należy stosować u wszystkich chorych z chorobą anty-GBM [30]. Przy lepszej czynności nerek w przypadku obecności krwotoków płucnych nie ma pewności co do skuteczności plazmaferezy, chociaż większość klinicystów ją stosuje [2,22]. Leczenie plazmaferezą powinno być kontynuowane do ustąpienia krwioplucia i 2-krotnej negatywizacji przeciwciał anty-GBM. Zazwyczaj trwa ono 14 dni. Ciężki przebieg zespołu Goodpasture'a z oligurią, masywnym (100%) zajęciem kłębuszków nerkowych, nasilonym włóknieniem lub przedłużaniem się dializoterapii bez obecności krwotoków płucnych nakazuje zmniejszenie intensywności leczenia. Starsze prace sugerowały lepsze rokowanie u chorych "podwójnie dodatnich", czego aktualnie się nie potwierdza [2,18,32,42].

W pracy retrospektywnej Levy i wsp. z 2004 r. przebadali 20392 chorych na obecność przeciwciał ANCA (dodatnich 954 chorych, 4,7%) i 4808 na obecność przeciwciał anty-GBM (121 dodatnich, 2,5% z czego 32% chorych miało także przeciwciała ANCA). 81% (27chorych) podwójnie dodatnich miało przeciwciała p-ANCA. Z tych 27 chorych, 17 wymagało natychmiastowego leczenia dializami a 11 miało krwotoki płucne. Średnie początkowe stężenie kreatyniny wynosiło u nich 636  $\mu\text{mol/l}$ . Wyniki leczenia chorych podwójnie dodatnich były podobne jak w grupie chorych bez przeciwciał ANCA mimo podobnego leczenia [29].

Obok plazmaferezy jednocześnie stosuje się kortykosteroidy i cyklofosfamid. Większość chorych otrzymuje metylprednizon przez 3-6 dni w dawce pulsacyjnej 500-1000 mg/d, a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./d do uzyskania remisji, po czym dawkę redukuje się do 20 mg dziennie. Po 6 miesiącach terapii, glikokortykosteroidy stopniowo się odstawia. Cyklofosfamid podaje się zazwyczaj w dawce 2 mg/kg m.c./d; u chorych powyżej 65 lat nie przekracza się dawki dobowej powyżej 100 mg. Lek podaje się przez okres 3 miesięcy. Droga dożylna jest wskazana u chorych, którzy nie mogą przyjmować leków doustnie oraz z oligurią. Optymalny czas terapii choroby anty-GBM nie jest znany. Samoistne zniknięcie przeciwciał anty-GBM trwa 6-9 miesięcy [2]. Comiesięczne monitorowanie miana przeciwciał pozwala na stosowanie najkrótszej terapii. Utrzymywanie się miana przeciwciał ponad 4 miesiące nakazuje leczenie podtrzymujące prednizonem i azatiopryną [14,29]. W takich przypadkach może być wskazane badanie przeciwciał przeciw NC1 alfa-3 kolagenu IV [8]. Leczenie nie powinno być krótsze niż 2-3 miesiące od negatywizacji przeciwciał [14,30]. W czasie leczenia konieczne jest profilaktyka przeciwwrzodowa, przeciwgrybicza i przeciwbakteryjna. Powikłania leczenia to przede wszystkim infekcje, które mogą wymuszać konieczność dodatkowego podawania immunoglobulin w dawce 100-400 mg/kg m.c./

d do wymian osocza w czasie plazmaferezy.

Duże nadzieje mogą budzić nowe metody leczenia RPGN, w szczególności immunoabsorbacja. Istnieją również doniesienia o skuteczności innych metod, takich jak podawanie białka fuzyjnego CTLA4-Ig (dane eksperymentalne z badań na szczurach), przeciwciał monoklonalnych anty-TNFa oraz króliczych globulin antytymocytarnych (ATG) [3,16,28,29].

### Podsumowanie

Zespół Goodpasture'a jest ciężką chorobą autoimmunologiczną przebiegającą z gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek (RPGN typu 1) i krwotokami płucnymi, które wraz z zakażeniami są najczęstszą przyczyną zgonu. Diagnostyka tego zespołu opiera się na wykryciu przeciwciał anty-GBM oraz wykonaniu pilnej biopsji nerki z badaniem w mikroskopie immunofluorescencyjnym. Pacjenci wymagają leczenia kompleksowego złożonego z glikokortykosteroidów, cyklofosfamidu i plazmaferezy. Chorzy ze stężeniem kreatyniny poniżej 500  $\mu\text{mol/L}$ , mają dobre rokowanie dotyczące przeżycia i utrzymania funkcji nerek. Ci z wyższym stężeniem kreatyniny, niewymagający leczenia nerkozastępczego, dobrze odpowiadają na intensywną terapię z zastosowaniem plazmaferezy. Natomiast chorzy wymagający leczenia dializami wyjątkowo rzadko odzyskują funkcję nerek. Leczenie kompleksowe powinno trwać do uzyskania 2-krotnej negatywizacji przeciwciał anty-GBM. Leczenie podtrzymujące w chorobie anty-GBM nie jest konieczne, gdyż nawroty są rzadkie. Rzadko dochodzi również do nawrotu choroby po przeszczepieniu nerki. Jak do tej pory nie jest pewne czy rokowanie pacjentów "podwójnie dodatnich" różni się od chorych z samymi przeciwciałami anty-GBM. Tacy chorzy jednak zazwyczaj wymagają leczenia podtrzymującego.

### Piśmiennictwo

1. Almkvist R.D., Buckalew V.M. Jr, Hirszel P. et al.: Recurrence of anti-glomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis in an isograft. Clin. Immunol. Immunopathol. 1981,18, 54.
2. Bolton W.K.: Goodpasture's syndrome. Kidney Int. 1996, 50, 1753.
3. Booth A., Harper L., Hammad T. et al.: Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 717.
4. Borza D.B., Chedid M.F., Colon S. et al.: Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha 1/alpha 2 chains of type IV collagen. Am. J. Kid. Dis. 2005, 45, 397.
5. Boyce N.W., Holdsworth S.R.: Pulmonary manifestations of the clinical syndrome of acute glomerulonephritis and lung hemorrhage. Am. J. Kidney Dis. 1986, 8, 31.
6. Brainwood D., Kashtan C., Gubler M.C., Turner A.N.: Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplantation. Kidney Int. 1998, 53,762.
7. Browne G., Brown P.A., Tomson C.R. et al.: Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease. Kidney Int. 2004, 65, 675.
8. Charytan D., MacDonald B., Sugimoto H. et al.: An unusual case of pulmonary-renal syndrome associated with defects in type IV collagen composition and anti-glomerular basement membrane auto-antibodies. Am. J. Kidney Dis. 2005, 45, 743.

9. **Couser W.G.**: Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1988, 11, 449.
10. **Cui Z., Wang H.Y., Zhao M.H.**: Natural auto-antibodies against glomerular basement membrane exist in normal human sera. *Kidney Int.* 2006, 69, 894.
11. **Cui Z., Zhao M.H.**: Avidity of anti-glomerular basement membrane autoantibodies was associated with disease severity. *Clin. Immunol.* 2005, 116, 77.
12. **Cui Z., Zhao M.H., Xin G., Wang H.Y.**: Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin. Pract.* 2005, 99, c49.
13. **Dean E.G., Wilson G.R., Li M. et al.**: Experimental autoimmune Goodpasture's disease: a pathogenetic role for both effector cells and antibody in injury. *Kidney Int.* 2005, 67, 566.
14. **Deegens J.K., Artz M.A., Hoitsma A.J., Wetzels J.F.**: Outcome of renal transplantation in patients with pauci-immune small vessel vasculitis or anti-GBM disease. *Clin. Nephrol.* 2003, 59, 1.
15. **Gallagher H., Kwan J.T., Jayne D.R.**: Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39, 42.
16. **Hagen E.C., de Keizer R.J., Andrassy K. et al.**: Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit anti-thymocyte globulin. *Clin. Nephrol.* 1995, 43, 351.
17. **Hudson B.G., Kalluri R., Gunwar S. et al.**: The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the alpha 3 (IV) chain: evidence from anti-GBM nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 1992, 42, 179.
18. **Hellmark T., Segelmark M., Unger C. et al.**: Identification of a clinically relevant immunodominant region of collagen IV in Goodpasture disease. *Kidney Int.* 1999, 55, 936.
19. **Jayne D.R., Marshall P.D., Jones S.J. et al.**: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1990, 37, 965.
20. **Jennette J.C.**: Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003, 63, 1164.
21. **Jindal K.K.**: Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int. Supp.* 1999, 70, S33.
22. **Johnson J.P., Moore J. Jr, Austin H.A.**: Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathological and treatment factors. *Medicine (Baltimore)*. 1985, 64, 219.
23. **Kalluri R.**: Goodpasture syndrome. *Kidney Int.* 1999, 55, 1120.
24. **Kalluri R., Weber M., Netzer K.O. et al.**: COL4A5 gene deletion and production of post-transplant anti-alpha 3(IV) collagen alloantibodies in Alport syndrome. *Kidney Int.* 1994, 45, 721.
25. **Kalluri R., van den Heuvel L.P., Smeets H.J. et al.**: A COL4A3 gene mutation and post-transplant anti-alpha 3(IV) collagen alloantibodies in Alport syndrome. *Kidney Int.* 1995, 47, 1199.
26. **Kalluri R., Wilson C.B., Weber M. et al.**: Identification of the alpha3(IV) chain of type IV collagen as the common autoantigen in anti-basement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995, 6, 1178.
27. **Khandelwal M., McCormick B.B., Lajoie G. et al.**: Recurrence of anti-GBM disease 8 years after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 491.
28. **Laczika K., Knapp S., Derfler K. et al.**: Immunoadsorption in Goodpasture's syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 392.
29. **Levy J.B., Hammad T., Coulthart A. et al.**: Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004, 66, 1535.
30. **Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J., Pusey C.D.**: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann. Intern. Med.* 2001, 134, 1033.
31. **Madore F., Lazarus J.M., Brady H.R.**: Therapeutic plasma exchange in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7, 367.
32. **Maxwell A.D., Nelson W.E., Hill C.M.**: Reversal of renal failure in nephritis associated with antibodies to glomerular basement membrane. *BMJ* 1988, 297, 333.
33. **Netzer K.O., Merkel F., Weber M.**: Goodpasture syndrome and end-stage renal failure - to transplant or not to transplant? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, 1346.
34. **Niles J.L., Bottinger E.P., Saurina G.R. et al.**: The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch. Intern. Med.* 1996, 156, 440.
35. **Owens K.C.**: Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *eMedicine*. 2004.
36. **Phelps R.G., Rees A.J.**: The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyzing susceptibility to autoimmunity. *Kidney Int.* 1999, 56, 1638.
37. **Pusey C.D.**: Anti - glomerular basement membrane disease. *Kidney Int.* 1999, 64, 1535.
38. **Neilson E.G., Kalluri R., Sun M.J. et al.**: Specificity of Goodpasture autoantibodies for the recombinant noncollagenous domains of human type IV collagen. *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 8402.
39. **Reynolds J., Khan S.B., Allen A.R. et al.**: Blockade of the CD154-CD40 costimulatory pathway prevents the development of experimental autoimmune glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004, 66, 1444.
40. **Reynolds J., Norgan V.A., Bhambra U. et al.**: Anti-CD8 monoclonal antibody therapy is effective in the prevention and treatment of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 359.
41. **Rutgers A., Slot M., van Paassen P. et al.**: Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 253.
42. **Sado Y., Naito I., Okigaki T.**: Transfer of anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis in inbred rats with isologous antibodies from the urine of nephritic rats. *J. Pathol.* 1989, 158, 325.
43. **Savage C.O., Pusey C.D., Bowman C. et al.**: Antiglomerular basement membrane antibody-mediated disease in the British isles 1980-4. *Br. Med. J.* 1986, 292, 301.
44. **Smith P.K., D'Apice J.F.**: Plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis (editorial). *Am. J. Med.* 1978, 65, 564.
45. **Wolf D., Hochegger K., Wolf A.M. et al.**: CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1360.
46. **Wong D., Phelps R.G., Turner A.N.**: The Goodpasture antigen is expressed in the human thymus. *Kidney Int.* 2001, 60, 1777.
47. **Yang R., Cui Z., Hellmark T. et al.**: Natural anti-GBM antibodies from normal human sera recognize alpha3(IV)NC1 restrictively and recognize the same epitopes as anti-GBM antibodies from patients with anti-GBM disease. *Clin. Immunol.* 2007, 124, 207.
48. **Yang R., Hellmark T., Zhao J. et al.**: Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 1338.
49. **Yang G., Tang Z., Chen Y. et al.**: Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with anti-GBM crescentic glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 2005, 63, 423.
50. **Zhao J., Yang R., Cui Z. et al.**: Characteristics and outcome of Chinese patients with both antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane antibodies. *Nephron Clin. Pract.* 2007, 107, c56.