

**CARACTERIZACION Y FACTORES ASOCIADOS A NEFROPATÍA POR MEMBRANA  
BASAL DELGADA COMO CAUSA DE HEMATURIA SILENCIOSA EN PACIENTES  
MENORES DE 16 AÑOS.**

**CIRUJANOS PEDIATRAS – HOSPITAL PEDIÁTRICO DE BARRANQUILLA -  
BARRANQUILLA  
ENERO 1997 – DICIEMBRE 2004**

---

1. Ariel Polo Castillo. MD Pediatra Nefrólogo. 2. Clemente Borge Salazar. MD Pediatra.  
3. Juan Camilo Castillo Ariza. MD Investigador Medico.

**RESUMEN**

**INTRODUCCION:** La Nefropatía por Membrana Basal Delgada constituye la causa mas frecuente de hematuria de origen glomerular persistente en niños y adultos y ocurre en al menos el 1% de la población (Mahan, 1997). Los individuos mas afectados tienen además de la hematuria, proteinuria mínima, función renal normal, membrana basal glomerular adelgazada uniformemente e historia familiar de hematuria. El curso clínico usualmente es benigno, sin embargo algunos pacientes con esta alteración pueden presentar proteinuria mayor a 500 mg/dia y alteración de la función renal.

**OBJETIVO:** Determinar las características clínicas, paraclínicas y la evolución de la membrana basal delgada como causa de hematuria silenciosa en pacientes menores de 16 años de nuestra región y determinar sus factores asociados.

**MATERIALES Y METODOS:** Estudio de reporte de casos en 15 pacientes menores de 16 años de Barranquilla con diagnostico de Membrana Basal Delgada y hematuria silenciosa según criterios de OMS, durante enero-1997 a diciembre-2003, atendidos en Cirujanos Pediatras. Se analizaron los datos de genero, edad, peso, motivo de consulta, origen de la hematuria, diagnostico definitivo, anormalidad de paraclínicos y evolución.

**RESULTADOS:** 33,3% niñas y 66,7% niños. Edad media  $7,4 \pm 4,8$  años (9 meses - 16 años). 99.3% presentaban macrohematuria y el 6,7% microhematuria. Laboratorio anormales de los realizados fueron: proteinuria 13,4%, hemograma 6,7%, siclemia 6,7%, y dismorfismo eritrocitario 93,7%. Se encontró normal: Urocultivo, niveles sericos C3 y C4, albuminuria, pruebas de coagulación, electrolitos en sangre y en orina, y niveles de depuración de creatinina, niveles de inmunoglobulinas. Mejoría: 46,6%.

**CONCLUSIONES:** La membrana basal delgada es una patología de sorprendente frecuencia en la ciudad de Barranquilla que se comporta de forma similar a la reportada en otras series. Es importante entrenar al personal medico para que sospeche y diagnostique esta patología.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Nefropatía for Basal Thin Membrane constitutes the cause but it frequents of hematuria of origin persistent glomerular in children and adults and it happens in at least the population's (Mahan, 1997) 1%. The individuals but affected they have besides the hematuria, minimum proteinuria, renal normal function, membrane basal glomerular lost weight evenly and family history of hematuria. The clinical course is usually benign, however some patients with this alteration can present bigger proteinuria to 500 mg / day and alteration of the renal function.

**OBJECTIVE:** To determine the clinical characteristics, paraclinicas and the evolution of the basal thin membrane as cause of silent hematuria in patient smaller than 16 years of our region and to determine their associate factors.

**MATERIALS AND METHODS:** I study of report of cases in 15 patients smaller than 16 years of Barranquilla with I diagnose of Basal Thin Membrane and silent hematuria according to approaches of OMS, during January-1997 to December-2003, assisted in Surgeons Pediatricians. The data were analyzed of I generate, age, weight, consultation reason, origin of the hematuria, I diagnose definitive, paraclínicos abnormality and evolution.

**RESULTS:** 33,3% girls and 66,7% children. Half age 7,4 + 4,8 years (9 months - 16 years). 99.3% presented macrohematuria and 6,7% microhematuria. Abnormal laboratory of those carried out was: proteinuria 13,4%, hemograma 6,7%, siclemia 6,7%, and dismorfismo eritrocitario 93,7%. It was normal: Urocultivo, levels sericos C3 and C4, albuminuria, tests of clotting, electrolytes in blood and in urine, and levels of creatinina purification, inmunoglobulinas levels. Improvement: 46,6%.

**CONCLUSIONS:** The basal thin membrane is a pathology of surprising frequency in the city of Barranquilla that behaves from a similar way to the one reported in other series. It

is important to train the personnel I prescribe so that he/she suspects and diagnose this pathology.

## **INTRODUCCIÓN**

Las anomalías urinarias asintomáticas son alteraciones frecuentemente encontradas en la práctica clínica. Estudios poblacionales indican una prevalencia de hematuria asintomática en menos del 1% de individuos entre la 3ª y 4ª década de la vida y del 13% para individuos mayores (Hurst, 1923; Hinglais 1972) mientras que la proteinuria es menos común. (Grunfeld, 1985).

El hallazgo de hematuria microscópica o proteinuria puede representar la presencia de patologías serias del sistema renal o urinario y deben ser foco de una evaluación extensa, con el subsiguiente manejo o remisión a personal especializado, la conducta a seguir debe ser guiada por los hallazgos de los exámenes de laboratorio. La hematuria y proteinuria a menudo coexisten, pero son discutidas aquí como entidades separadas. El cuadro de hematuria macroscópica debe ser considerado como una entidad diferente, en la cual deben ser consideradas otras patologías como anomalías estructurales de las vías urinarias, infección, urolitiasis o malignidad. La Nefropatía por Membrana Basal Delgada constituye la causa más frecuente de hematuria de origen glomerular persistente en niños y adultos y ocurre en al menos el 1% de la población (Mahan, 1997). Los individuos más afectados tienen además de la hematuria, proteinuria mínima, función renal normal, membrana basal glomerular adelgazada uniformemente e historia familiar de hematuria. El curso clínico usualmente es benigno, sin embargo algunos pacientes con esta alteración pueden presentar proteinuria mayor a 500 mg/día y alteración de la función renal.

El término nefropatía por membrana basal fina se usa para definir una serie de procesos cuya característica común es presentar en el estudio de microscopía electrónica un adelgazamiento marcado (menos de 260 nm de grosor) de la MBG. La traducción clínica de este proceso, tanto en niños como en adultos, es la microhematuria aislada o asociado a episodios de hematuria macroscópica o proteinuria de diferente grado. En amplias series (Tiebosch, 1989) sólo se encuentra historia familiar en un tercio de los casos; en otras series hasta un 10% de los enfermos evolucionan con insuficiencia renal

progresiva. (Dodge, 1976) Por todo ello, este diagnóstico debe ser considerado como sindromático y se debe ser cauto en el pronóstico.

La causa de la alteración renal en la NMBD usualmente es desconocida aunque se ha asociado a defectos en la síntesis del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular y puede ser debida a otros factores como glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria o glomerulonefritis por inmunoglobulina A (Jansen, 1986); pero además puede ser un diagnóstico erróneo del Síndrome de Alport ligado al cromosoma X, enfermedad por IgA o a alguna enfermedad coincidente. En el 40% de las familias con NMBD se describen mutaciones asociadas a los locus COL4A3/COL4A4 (Gunwar, 1998; Jefferson 1997; Knebelmann 1996), genes también implicados en el Síndrome de Alport con patrón de herencia autosómica recesiva, llegando a plantearse que algunos de estos casos pueden ser una expresión recesiva de esta condición. En los estudios no se ha demostrado antigenicidad anormal de la MBG, pero si una permeabilidad anormal para dextranos de hasta 42Å de radio. (Rumpelt, 1980).

Los casos de familias con NMBD en las cuales la hematuria no se asocia con mutación de los genes COL4A3/COL4A4 se pueden explicar por mutaciones de novo, penetración incompleta del rasgo de hematuria, hematuria coincidental en miembros sin mutación en estos genes o por alteración en otros locus no identificados. Se hace necesario la biopsia renal en NMBD solo si se encuentran características atípicas de la patología o si la nefropatía por IgA o síndrome de Alport no se pueden excluir por parámetros clínicos, teniendo en cuenta que en la nefropatía por IgA usualmente no hay historia familiar de hematuria y el Síndrome de Alport ligado al X es mucho menos común que la NMBD (Hostikka, 1990), pudiéndose identificar por características clínicas atípicas (incluyendo retinopatía) asociada a una membrana basal glomerular laminada sin cadenas de colágeno alfa 3(IV), alfa 4(IV), y alfa 5(IV) (Zhou, 1996; Kleppel, 1992; Mochizuki 1994) o por demostración en la mutación del gen COL4A5 en estudios genéticos. Dificultades técnicas que surgen en la demostración e interpretación de mutaciones en COL4A3 y COL4A4, señalan que la detección de mutaciones no debe ser utilizada de rutina para el diagnóstico de NMBD.

Estudios genéticos recientes indican que tanto el Síndrome De Alport como la NMBD pueden deberse a mutaciones en COL4A3, COL4A4 y COL4A5 (Barker, 1990; Renieri,

1996), aunque sigue habiendo incertidumbre en el diagnóstico y manejo del paciente sin historia familiar clásica con presencia de síntomas. (Kawai, 1996; Antignac, 1992; Zhou, 1993).

El pronóstico de los pacientes con hematuria microscópica aislada se considera generalmente favorable. Yamagata y cols siguieron 432 pacientes con hematuria silenciosa identificados en una evaluación de 56.269 empleados de Hitachi Ltd, por un periodo de 5.8 años. Observaron resolución espontánea de la hematuria en 44.2% de los casos, hematuria persistente sin proteinuria en 43.7%, nefrolitiasis en 1.4% y desarrollo de proteinuria sin azoemia en 10,6%. Teniendo en cuenta estos datos, se considero razonable seguir estos individuos con parcial de orina anual con determinaciones menos frecuentes de creatinina sérica, mientras se mantengan libres de síntomas, hematuria microscópica o proteinuria significativa.

Un estudio realizado en la ciudad de Barranquilla por Campo, Polo y cols. que evalúa un periodo de 5 años en una institución de referencia reportan una prevalencia del 3,6% de membrana basal delgada dentro de los pacientes con hematuria monosintomática, pero no se encuentran datos específicas de sus características clínicas, factores asociados, ni su evolución.

En este trabajo se describirán los pacientes con Nefropatía por Membrana Basal Delgada como causa de hematuria silenciosa, sus características clínicas y paraclínicas. Se busca organizar una base de datos local acerca de esta patología y ser la base de futuras investigaciones en el área.

Dado que la NMBD es una enfermedad hereditaria, la causa más frecuente de hematuria familiar benigna, de pronóstico benigno, con rara evolución a falla renal progresiva, consideramos importante estudiarla en nuestra región, ya que en la revisión bibliográfica no encontramos datos locales a cerca del comportamiento de esta patología. El objetivo de este trabajo fue determinar las características clínicas y paraclínicas de la Nefropatía por Membrana Basal Delgada como causa de hematuria silenciosa y sus factores asociados en los pacientes menores de 16 años de la Ciudad de Barranquilla, que asistieron a Cirujanos Pediatras y Hospital Pediátrico de Barranquilla durante el periodo de enero de 1997 a diciembre de 2004.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se realizo un reporte de casos que incluyo a 15 niños menores de 16 años de la ciudad de Barranquilla con hematuria silenciosa y diagnóstico de Membrana Basal Delgada confirmado de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante el período de enero de 1997 a diciembre de 2004, que fueron atendidos en Cirujanos Pediatras y Hospital Pediátrico de Barranquilla, que cumplieron los criterios de inclusión al estudio.

Los criterios de inclusión fueron pacientes pediátricos menores de 16 años, con diagnóstico paraclinico de hematuria silenciosa y membrana basal delgada a través de hematuria microscópica de más de 6 RBC por campo, macroscópica por sangre evidente en orina, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Biopsia renal con adelgazamiento de la membrana basal glomerular mas de 2DE, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud; pacientes sin manifestaciones clínicas relacionadas a la hematuria. Se excluyeron los pacientes con hematuria de otra etiología (líticas, infecciosa, hipercalcúria, IgA, Síndrome Alport, etc), mayores de 16 años, con historia clínica incompleta.

La fuente de información fue secundaria, donde los datos fueron recogidos de las historias clínicas y las copias de los reportes de laboratorio realizados durante el estudio del paciente. Estos estudios serán expedidos por los centros de referencia (Cirujanos Pediatras y Hospital Pediátrico de Barranquilla), y la Fundación Santa fe de Bogota en donde se realizo es estudio anatomopatológico de las biopsias renales de los pacientes. La información fue tomada a partir de un formulario estándar que incluyo datos de información del paciente, estado de la enfermedad antes y después del procedimiento terapéutico y paraclínicos: factores epidemiológicos como género, edad, raza; los antecedentes familiares y personales; las características para-clínicas presentadas por los pacientes en estudio, y la evolución de la enfermedad en los pacientes en estudio, de acuerdo a morbilidad, mortalidad, el comportamiento de la hematuria, la mejoría de los parámetros paraclínicos iniciales y la evolución determinada bajo los parámetros de persistencia de la proteinuria y el deterioro de la función renal. Los datos fueron procesados en el software conocido Epi-Info 6.0, teniendo en cuenta los indicadores estadísticos y epidemiológicos descriptivos y analíticos.

## RESULTADOS

Se estudiaron 15 pacientes pediátricos que consultaron o fueron remitidos a Cirujanos Peditras de la ciudad de Barranquilla por hematuria durante enero de 1997 a diciembre de 2004 y con diagnostico definitivo de Membrana Basal Delgada, confirmada por biopsia renal. De la población estudiada el 33,3% (5 personas) fueron niñas y el 66,7% (10) niños. La edad de la población osciló entre 1 y 16 años, con una media de  $7,4 \pm 4,8$  años. Al estratificar la población de acuerdo a la edad, se encontró que el 6,7% (1) de los niños tenían entre los 6 y 10 años, 53,2% (8) entre 1 y 5 años y 40,1% (6) fue mayor de 10 años. Ningún paciente fue menor de 1 año.

El 6,7% (1) de los pacientes reportaron algún antecedente personal patológico de importancia, que fue reportado como hipoacusia, y un porcentaje igual 6,7% (1) de los pacientes describió un antecedente familiar patológico de importancia, reportado como hernia inguinal. Llama la atención que ninguno de los niños tenían familiares que padecían alguna nefropatía.

Al describir las características de la hematuria al momento del diagnóstico se observo que el 93,3% (14) presentaban hematuria macroscópica, mientras que en el 6,7%(1) era microscópica. En promedio el tiempo de duración de esta patología urinaria fue de  $6,8 \pm 12,2$  meses, con un rango que variaba entre los 7 días y los 5 años.

El motivo de consulta mas frecuente de los pacientes en estudio fue la macrohematuria sin otra sintomatología asociada (93,3% - 14 pacientes), seguido de la microhematuria como hallazgo de laboratorio casual (6,7% - 1). Adicionalmente, el 13,4% de los niños (2) presentaron proteinuria.

Al analizar cual era el origen de la hematuria en los pacientes en estudio, se encontró que en el 100% (15) era de origen renal propiamente dicho (nefrológico). No se encontró relación estadística significativa entre el sexo y el origen de la hematuria, así como tampoco hubo relación estadística con la edad.

En todos los pacientes en estudio se llego a un diagnóstico concluyente a través de la biopsia renal que mostró cambios relacionados con disminución del grosor a nivel de la membrana basal.

Las ayudas diagnósticas fueron solicitadas de acuerdo a las necesidades y enfoque diagnóstico del paciente. Se analizaron los resultados de los laboratorios y paraclínicos

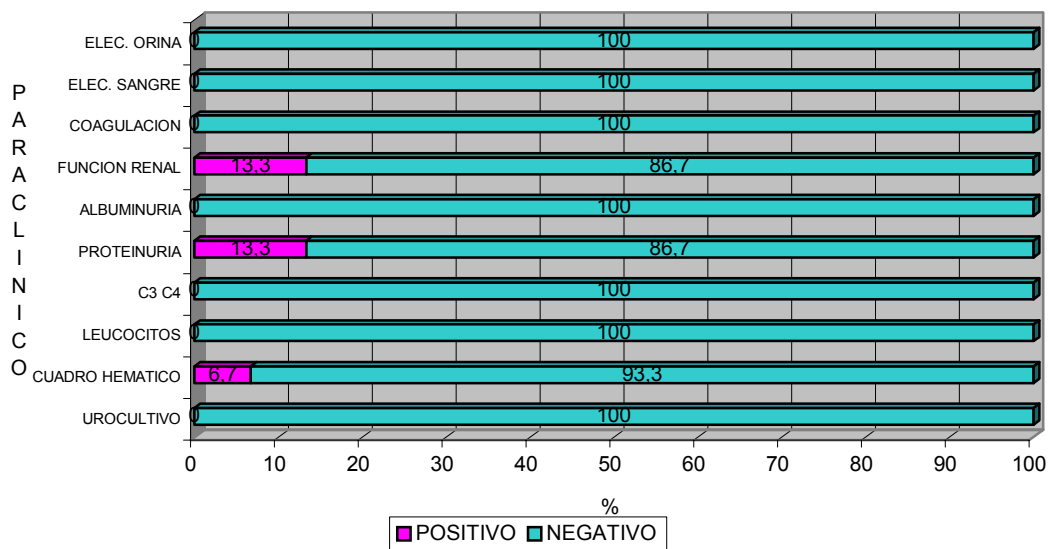
imagenológicos disponibles en términos de normalidad y anormalidad (ver tablas No 1a - 1b y graficas No. 1a y 1b), y se observó que los laboratorios que fueron encontrados con mayor frecuencia como anormales fueron: el cuadro hemático en el 6,7% (1) de los casos, la proteinuria en el 13,35 (2), las pruebas de función renal en igual porcentaje y la siclemia en 6,7% (1). El hallazgo de dismorfismo en los eritrocitos de la orina que fueron patológicos en el 93,7% (14) de los casos. También se encontró en un paciente alteraciones en el citrato y en otro se encontraron altos niveles de Anticuerpos antiestreptolisina (ASTO).

En todos los pacientes se realizaron los siguientes laboratorios, encontrándolos dentro de parámetros normales (porcentaje de normalidad en la población: 100%): Urocultivo, niveles sericos de C3 y C4, albuminuria, pruebas de coagulación, electrolitos en sangre y en orina, y niveles de depuración de creatinina, niveles de inmunoglobulinas. En cuanto a las ayudas imagenológicas, en todos los pacientes en los que se realizó una radiografía de abdomen o una urografía excretora estas fueron normales. Al igual todos los pacientes presentaban normalidad en la ecografía renal y en los que se les practicó una tomografía axial computarizada no se observó alguna lesión.

**TABLA No 1a. CARACTERIZACION DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA EN PACIENTES MENORES DE 16 AÑOS DE ACUERDO A ANORMALIDAD EN PARACLINICO. CIRUJANOS PEDIATRAS – BARRANQUILLA. ENERO 1997 – DICIEMBRE 2004**

PARACLINICOS	ANORMAL		NORMAL		TOTAL
	No.	%	No.	%	
UROCULTIVO	0	0	15	100	15
CUADRO HEMATICO	1	6,7	14	93,3	15
LEUCOCITOS	0	0	15	100	15
C3 C4	0	0	15	100	15
PROTEINURIA	2	13,3	13	86,7	15
ALBUMINURIA	0	0	15	100	15
FUNCION RENAL	2	13,3	13	86,7	15
COAGULACION	0	0	15	100	15
ELEC. SANGRE	0	0	15	100	15
ELEC. ORINA	0	0	15	100	15

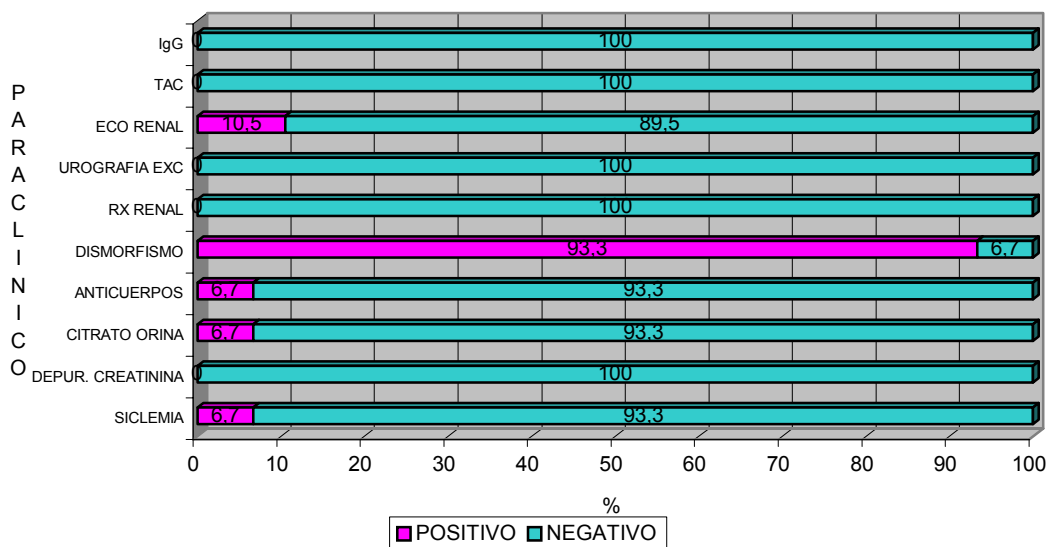
**GRAFICO No 1a. CARACTERIZACION DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA EN PACIENTES MENORES DE 16 AÑOS DE ACUERDO A ANORMALIDAD EN PARACLINICO. CIRUJANOS PEDIATRAS – BARRANQUILLA. ENERO 1997 – DICIEMBRE 2004**



**TABLA No 1b. CARACTERIZACION DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA EN PACIENTES MENORES DE 16 AÑOS DE ACUERDO A ANORMALIDAD EN PARACLINICO. CIRUJANOS PEDIATRAS – BARRANQUILLA. ENERO 1997 – DICIEMBRE 2004**

PARACLINICOS	ANORMAL		NORMAL		TOTAL
	No.	%	No.	%	
SICLEMIA	1	6,7	14	93,3	15
DEPUR. CREATININA	0	0	15	100	15
CITRATO ORINA	1	6,7	14	93,3	15
ANTICUERPOS (ASTO)	1	6,7	14	93,3	15
DISMORFISMO	14	93,3	1	6,7	15
RX RENAL	0	0	15	100	15
UROGRAFIA EXC	0	0	15	100	15
ECO RENAL	5	10,5	43	89,5	48
TAC	0	0	15	100	15
IgG	0	0	15	100	15
IgM	0	0	15	100	15
IgA	0	0	15	100	15

**GRAFICA No 1b. CARACTERIZACION DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA EN PACIENTES MENORES DE 16 AÑOS DE ACUERDO A ANORMALIDAD EN PARACLINICO. CIRUJANOS PEDIATRAS – BARRANQUILLA. ENERO 1997 – DICIEMBRE 2004**



Se relacionaron todos los paraclínicos evaluados en este estudio en términos de normalidad y anormalidad con la edad y el sexo, y en general no se encontraron correlaciones estadísticas significativas.

A 15 de los pacientes en estudio se les practicó biopsia renal dirigida debido a su evolución clínica tórpida, y se observó en todas ellas una adelgazamiento de la membrana basal.

Después del tratamiento instaurado de acuerdo a la patología diagnosticada se valoró si los pacientes mejoraron o no de su sintomatología inicial y si la hematuria desapareció o no. Es importante resaltar que en el 46,6% (7) de los casos se pudo determinar mejoría. Con respecto a estudios anteriores en los que se valoraba la evolución en general de los pacientes con hematuria silenciosa, aquí se observó una evolución más tórpida y con tendencia a la permanencia de la patología, ya que en las cohortes anteriores el porcentaje de mejoría fue del 58,1% (25) pacientes y 94,4% (17).

No se observó relación estadística entre el hecho de mejorar la hematuria y la edad del paciente o con el género.

## DISCUSION

La hematuria micro o macroscópica es una patología frecuente encontrada en la población pediátrica, y que implica una amplia variedad de patologías causantes que requieren un minucioso estudio por parte del facultativo tratante. Aunque es muy fácil detectar un episodio de hematuria macroscópica, es un gran reto el enfoque diagnóstico en los pacientes con microhematuria y que se encuentran asintomáticos, ya que esta es usualmente un hallazgo incidental que es descubierto como parte de un examen de rutina.

La hematuria es uno de los principales signos de laboratorio en enfermedad renal y su estudio, especialmente en la población pediátrica, debe tener una aproximación lógica y ordenada para evitar muchos estudios invasivos e innecesarios. La historia clínica, el examen físico y un buen uroanálisis con examen del sedimento, son la base para el diagnóstico y la clave para definir otros exámenes de laboratorio.

Entre las patologías que son motivo de diagnóstico diferencial al encontrarnos este signo paraclínico, se encuentra el adelgazamiento de la membrana basal del riñón, y durante este estudio se estuvieron analizando las características de esta población. En el presente trabajo, al igual que la literatura mundial lo reporta, se encontró que la hematuria se presenta más frecuentemente en niños que en niñas (66,7% vs 33,3%), la edad de la población fue predominantemente menor de 5 años, con una edad media de  $7,4 \pm 4,8$  años. La mayoría de los niños se encontraban entre los 1 a 5 años.

El 93,3% de los pacientes presentaron hematuria macroscópica y solo el 6,7% microscópica. No hubo relación estadística entre el tipo de hematuria con el sexo y la edad. En cuanto al origen de la hematuria<sup>29</sup>, todos los casos fueron de origen nefrológico.

Es interesante resaltar que a nivel mundial el diagnóstico de Membrana Basal Delgada es una patología que se diagnostica a través de la exclusión de otras patologías y que además es reportada generalmente como de baja prevalencia, pero en nuestro medio su presencia es significativa.

Al igual que otros estudios, los laboratorios que fueron encontrados con mayor frecuencia como anormales fueron: el cuadro hemático 6,7%, la proteinuria 13,3%, la siclemia 3,7%, depuración de creatinina 18,2% y el dismorfismo 85,7%. La ecografía

renal tuvo un bajo valor predictivo (10,5%) y la urografía excretora y radiografía de abdomen no tuvieron ningún valor diagnóstico.

La hematuria en los niños en términos generales tiene un pronóstico bueno, sin embargo, la evolución de esta patología tiende hacia lo crónico, con porcentajes de mejoría similares a las reportadas para otras series (39%),

En conclusión la evaluación clínica, paraclínica y la realización de la biopsia renal en el estudio de hematuria silenciosa, ha permitido una aproximación diagnóstica más ordenada y racional a este problema en los niños y en los adultos, evitando así muchos exámenes innecesarios en forma rutinaria. Como principal recomendación se propone que todo niño con hematuria persistente, a quien no se le puede aclarar su diagnóstico con los elementos dados, debe referirse a un nefrólogo pediatra para su evaluación.

En los pacientes en los cuales no se logra identificar un diagnóstico después de la evaluación inicial, debe realizarse un seguimiento adecuado por largo plazo. La meta final al evaluar cualquier paciente con hematuria microscópica asintomática es descubrir una lesión significativa en un estadio temprano cuando es susceptible de realizársele algún tratamiento curativo y antes de que la lesión cause una morbilidad significativa.

## **BIBLIOGRAFIA**

Alport AC: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1: 504-506, 1927

Antignac C, Heidet L: Mutations in Alport syndrome associated with diffuse esophageal leiomyomatosis. *Contrib Nephrol* 117: 172-182, 1996

Antignac C, Zhou J, Sanak M, Cochat P, Roussel B, Deschenes G, Gros F, Knebelmann B, Hors-Cayla M-C, Tryggvason K, Gubler M-C: Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis: Deletions in the 5' end of the COL4A5 gene. *Kidney Int* 42: 1178-1183, 1992

Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL: Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 248: 1224-1227, 1990

- Feingold J, Bois E, Chompret A, Broyer M, Gubler MC, Grunfeld JP: Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int* 27: 672-677, 1985
- Grunfeld J-P, Noel LH, Hafez S, Droz D: Renal prognosis in women with hereditary nephritis. *Clin Nephrol* 23: 267-271, 1985
- Gunwar S, Ballester F, Noelken M, Sado Y, Ninomiya Y, Hudson B: Glomerular basement membrane: Identification of a novel disulfide-cross-linked network of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen and its implications for the pathogenesis of Alport syndrome. *J Biol Chem* 273: 8767-8775, 1998
- Guthrie LG: "Idiopathic," or congenital, hereditary and familial hematuria. *Lancet* 1: 1243-1246, 1902.
- Hinglais N, Grunfeld J-P, Bois LE: Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Lab Invest* 27: 473-487, 1972
- Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Hoyhtya M, Shows TB, Tryggvason K: Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 1606-1610, 1990
- Hurst AF: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis occurring in sixteen individuals in three generations. *Guy's Hosp Rep* 3: 368-370, 1923
- Jansen B, Thorner P, Baumal R, Valli V, Maxie MG, Singh A: Samoyed hereditary glomerulopathy (SHG): Evolution of splitting of glomerular capillary basement membranes. *Am J Pathol* 125: 536-545, 1986
- Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE, Hill CM, Smeets HJ, Doherty CC, Maxwell AP: Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). *Nephrol Dial Transplant* 12: 1595-1599, 1997
- Kashtan CE, Kleppel MM, Gubler MC: Immunohistologic findings in Alport syndrome. *Contrib Nephrol* 117: 142-153, 1996
- Kawai S, Nomura S, Harano T, Harano K, Fukushima T, Osawa G: The COL4A5 gene in Japanese Alport syndrome patients: Spectrum of mutations of all exons. *Kidney Int* 49: 814-822, 1996

Kleppel MM, Fan WW, Cheong HI, Michael AF: Evidence for separate networks of classical and novel basement membrane collagen: Characterization of alpha3(IV)-Alport antigen heterodimers. *J Biol Chem* 267: 4137-4142, 1992

Knebelmann B, Breillat C, Forestier L, Arrondel C, Jacassier D, Giatras J, Druout L, Deschennes G, Grunfeld JP, Broyer M, Gubler MC, Antignac C: Spectrum of mutations in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 59: 1221-1232, 1996

Lemmink HH, Schroder CH, Monnens LAH, Smeets HJM: The clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Hum Mutat* 9: 477-499, 1997

Mahan John, Martin A. Turman, Mark I. Mentser. Evaluation of hematuria, proteinuria and hipertension. *Pediatric Clinics of North America*. Volume 44. Number 6. December 1997

McCoy RC, Johnson HK, Stone WJ, Wilson CB: Absence of nephritogenic GBM antigen(s) in some patients with hereditary nephritis. *Kidney Int* 21: 642-652, 1982

Prockop DJ: Mutations in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 326: 540-546, 1992

Renieri A, Bruttini M, Galli L, Zanelli P, Neri T, Rossetti S, Turco A, Heiskari N, Zhou J, Gusmano R, Massella L, Banfi G, Scolari F, Sessa A, Rizzoni G, Tryggvason K, Pignatti PF, Savi M, Ballabio A, De Marchi M: X-linked Alport syndrome: An SSCP-based mutation survey over all 51 exons of the COL4A5 gene. *Am J Hum Genet* 58: 1192-1204, 1996

Rumpelt H-J: Hereditary nephropathy (Alport syndrome): Correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clin Nephrol* 13: 203-207, 1980

Spear GS, Slusser RJ: Alport's syndrome: Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. *Am J Pathol* 69: 213-222, 1972

Tiebosch ATMG, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, Mooy JMV, van Rie H, van de Wiel TWM, Wolters J, Zeppenfeldt E: Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 320: 14-18, 1989

Zhou J, Reeders ST: The alpha chains of type IV collagen. *Contrib Nephrol* 117: 80-105, 1996

