

**CARACTERIZACION Y FACTORES ASOCIADOS A NEFROPATÍA POR
MEMBRANA BASAL DELGADA COMO CAUSA DE HEMATURIA EN PACIENTES
MENORES DE 18 AÑOS. BARRANQUILLA. ENERO DE 2005 – JUNIO DE 2007.**

1. Ariel Polo Castillo. MD Pediatra Nefrólogo. 2. Armando Vergara. MD Pediatra. 3. Richard Fiorillo. MD Pediatra. 4. Juan Camilo Castillo. Medico y cirujano, Investigador Medico.

RESUMEN

INTRODUCCION: La Nefropatía por Membrana Basal Delgada (NMBD) se encuentra entre las causas comunes de hematuria aislada en los pacientes pediátricos. Es una alteración genética, autosómica dominante, caracterizada por adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular y diagnosticada mediante microscopia electrónica de especímenes tomados a través de una biopsia renal. Diferentes estudios en riñones afectados han revelado mutaciones en la cadena alfa del colágeno tipo IV, causando anomalías en la síntesis de la membrana basal. A través de este trabajo se busca caracterizar la Nefropatía por Membrana Basal Delgada como causa de hematuria en los niños, y determinar los factores asociados a esta patología.

OBJETIVOS: Identificar las características y factores asociados a la Nefropatía por Membrana Basal Delgada, como causa de hematuria, en la población pediátrica, Barranquilla años 2005, 2006 y primer semestre de 2007.

MATERIAL Y METODOS: Reporte de casos; ya que se realiza un reporte de características y factores asociados de individuos con diagnóstico de Nefropatía por Membrana Basal Delgada. Un total de 31 pacientes.

RESULTADOS: La hematuria se presenta más frecuentemente en el sexo masculino que en el femenino, la edad de la población fue predominantemente entre los 11 y los 15 años de edad, con una edad media de 8.4 ± 4.6 años. La macrohematuria recurrente es la forma de presentación más común de la enfermedad de membrana basal delgada, y no se encontraron asociaciones entre esta y el sexo o la edad.

CONCLUSIONES: 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.

En conclusión la evaluación clínica, paraclínica y la realización de la biopsia renal en el estudio de hematuria, 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.

SUMMARY

INTRODUCTION: Nefropatía for Basal Thin (NMBD) Membrane is among the causes common of hematuria isolated in the pediatric patients. It is a genetic alteration, dominant autosómica, characterized by diffuse weigh loss of the membrane basal glomerular and diagnosed by means of electronic microscopy of specimens taken through a renal biopsy. Different studies in affected kidneys have revealed mutations in the chain alpha of the collagen type IV, causing abnormalities in the synthesis of the basal membrane. Through this work it is looked for to characterize Nefropatía for Basal Thin Membrane as hematuria cause in the children, and to determine the factors associated to this pathology.

OBJECTIVES: To identify the characteristics and factors associated to Nefropatía for Basal Thin Membrane, like hematuria cause, in the pediatric population, Barranquilla years 2005, 2006 and first semester of 2007.

MATERIAL AND METHODS: Report of cases; since he/she is carried out a report of characteristic and factors associated of individuals with I diagnose of Nefropatía for Basal Thin Membrane. A total of 31 patients.

RESULTS: The hematuria shows up more frequently in the masculine sex than in the feminine one, the population's age was predominantly between the 11 and the 15 years of age, with a half age of $8.4 + 4.6$ years. The recurrent macrohematuria is the presentation form but common of the illness of basal thin membrane, and they were not associations between this and the sex or the age.

CONCLUSIONS: The hematuria in the children in general terms has a good presage, however, the evolution of this pathology spreads toward the chronic thing, with similar percentages of improvement to those reported for other series.

In conclusion the clinical evaluation, paraclinica and the realization of the renal biopsy in the hematuria study, it has allowed a diagnostic more orderly and more rational approach to this problem in the children and in the adults, avoiding this way unnecessary many exams in routine form.

INTRODUCCIÓN

La sangre en la orina (hematuria) puede originarse en cualquier sitio a lo largo del tracto urinario. Aunque un individuo normal puede excretar algunos glóbulos rojos en la orina, la hematuria de naturaleza microscópica o macroscópica, puede ser un signo de enfermedad urológica seria, incluyendo un cáncer. La hematuria macroscópica es usualmente un signo de alarma para el paciente, y por lo tanto hace acudir a la consulta medica al paciente prontamente, lo que facilita un diagnóstico y tratamiento oportuno, pero la hematuria microscópica es usualmente un hallazgo incidental descubierto como parte de un examen y se crea controversia en cuanto al significado clínico de esta patología, ya que la severidad de la hematuria no siempre es proporcional a la causa de la enfermedad que la origina. Consecuentemente, la decisión de iniciar o no una evaluación en un paciente y el tipo de evaluación que ha de realizarse son materia de debate constante.

La Nefropatía por Membrana Basal Delgada (NMBD) se encuentra entre las causas comunes de hematuria aislada en los pacientes pediátricos. Es una alteración genética, autosómica dominante, caracterizada por adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular y diagnosticada mediante microscopia electrónica de especímenes tomados a través de una biopsia renal. Diferentes estudios en riñones afectados han revelado mutaciones en la cadena alfa del colágeno tipo IV, causando anomalías en la síntesis de la membrana basal.

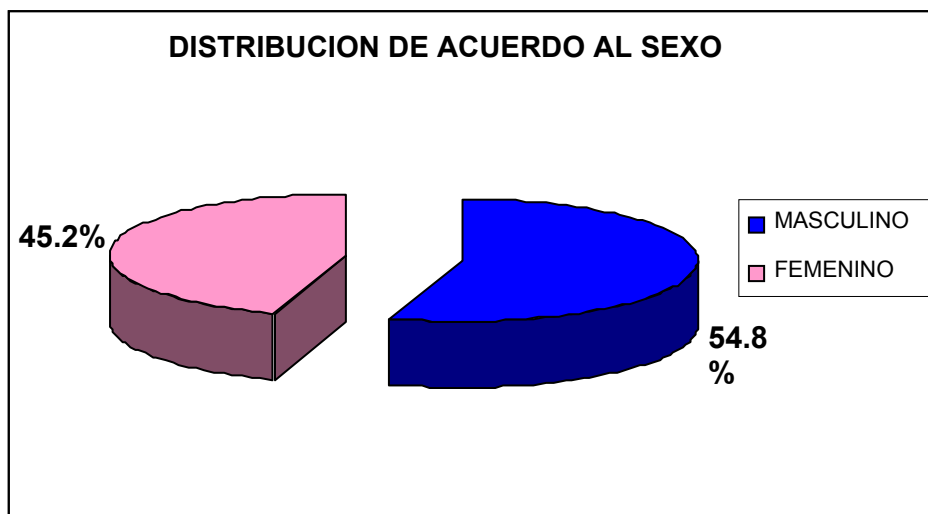
A pesar de que la prevalencia y el pronóstico de esta patología no se conocen ampliamente, la NMBD se considera una causa benigna de hematuria y generalmente no se asocia con un efecto deletéreo sobre la función renal. Sin embargo existen reportes de NMBD asociados a alteraciones en el funcionamiento renal especialmente cuando esta alteración se asocia a proteinuria.

A través de este trabajo se busca caracterizar la Nefropatía por Membrana Basal Delgada como causa de hematuria en los niños, y determinar los factores asociados a esta patología, para dar una información confiable y acertada acerca de su comportamiento en nuestro medio y poder dar recomendaciones acerca del enfoque diagnóstico y terapéutico de esta alteración renal que afecta la población pediátrica.

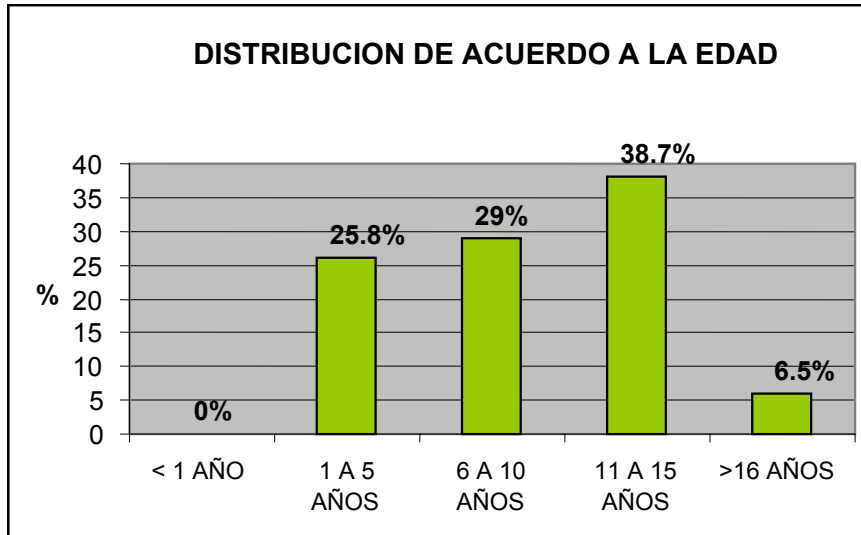
MATERIAL Y METODOS

Reporte de casos; ya que se realiza un reporte de características y factores asociados de individuos con diagnóstico de Nefropatía por Membrana Basal Delgada. Un total de 31 pacientes. La fuente de información es secundaria ya que los datos fueron tomados de las historias clínicas y las copias de los reportes de laboratorio realizados durante el estudio del paciente. Estos estudios fueron expedidos por los centros de referencia y la Fundación Santa fe de Bogota en donde se realizó el estudio anatomopatológico de las biopsias renales de los pacientes. La información fue recogida a partir de un formulario estándar que incluyó datos de información del paciente, estado de la enfermedad antes y después del procedimiento terapéutico y paraclínicos.

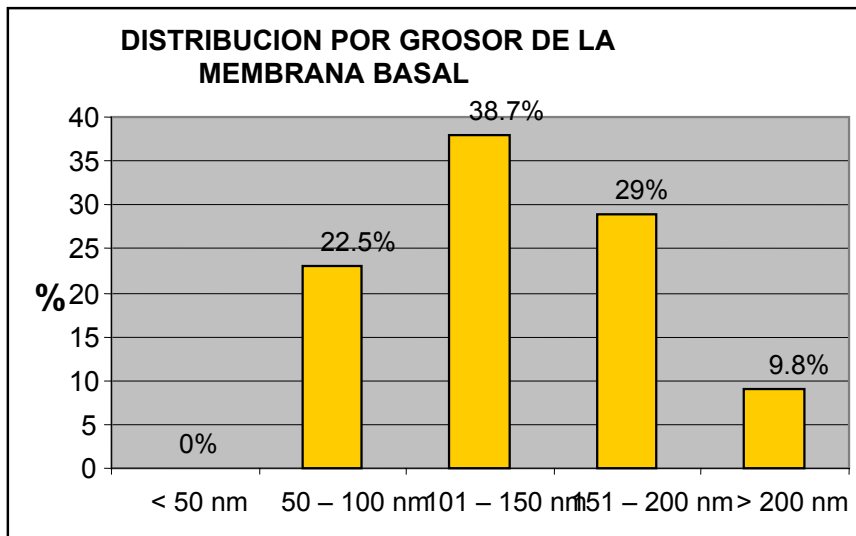
RESULTADOS



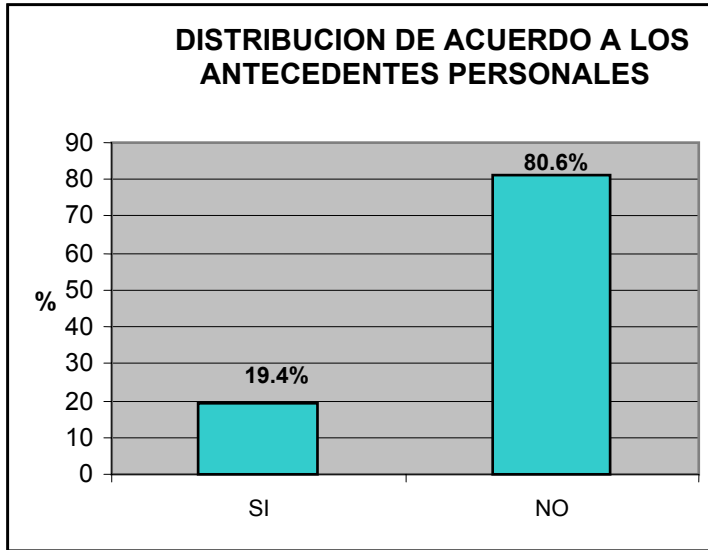
De la población estudiada el 54.8% (n=17) pertenece al sexo masculino, por ende el restante 45.2% (n=14) pertenecen al sexo femenino.



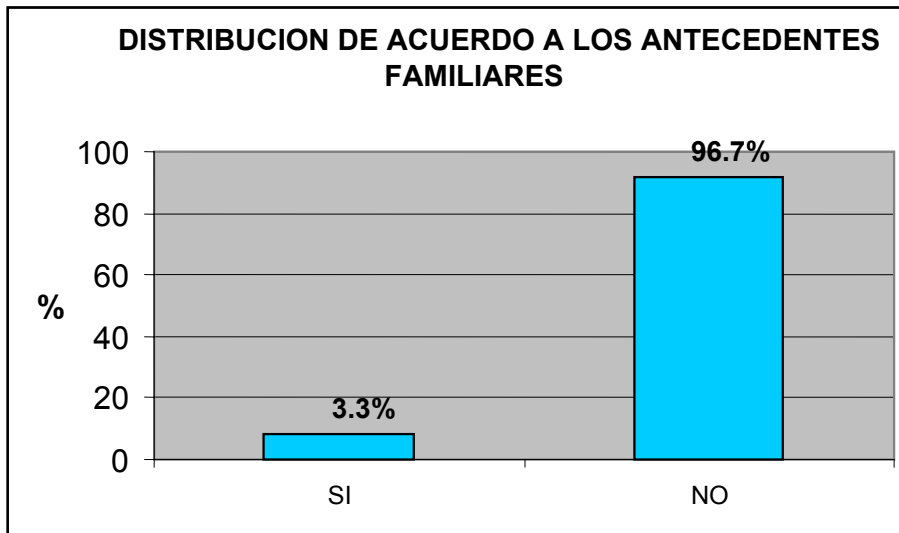
La edad de la población osciló entre 1 y 18 años, con una media de 8.4 ± 4.6 años. Al estratificar la población de acuerdo a la edad, se encontró que el 38.7% (n=12) de los pacientes tenían entre los 11 - 15 años; el 29% (n=9) estaba entre los 6 – 10 años; el 25.8% (n=8) entre 1 – 5 años; el restante 6.5% (n=2) eran mayores de 16 años pero menores de 18 años; no se encontraron pacientes menores de 1 año en la muestra estudiada.



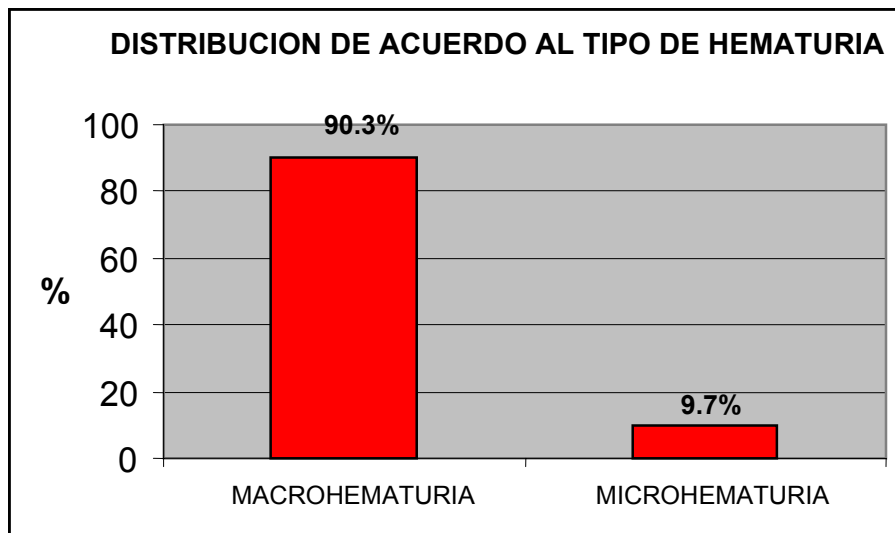
El grosor de la membrana basal, reportada en la biopsia renal, presentó la siguiente distribución: < 50 nm 0% (n=0), de 50 a 100 nm 22.5% (n=7), de 101 a 150 nm 38.7% (n=12), de 151 a 200 nm 9.8% (n=3).



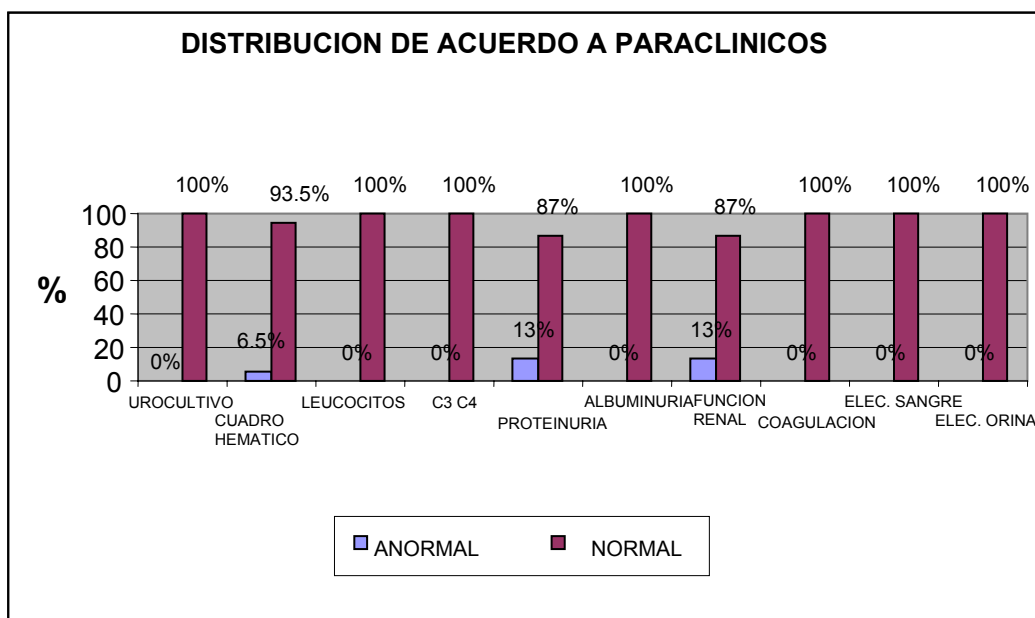
El 19.4% (n=6), presentaron antecedentes personales de importancia, fueron referidos como Infección de vías urinarias (n=5) y laparotomía exploratoria por masa abdominal no especificada (n=1).

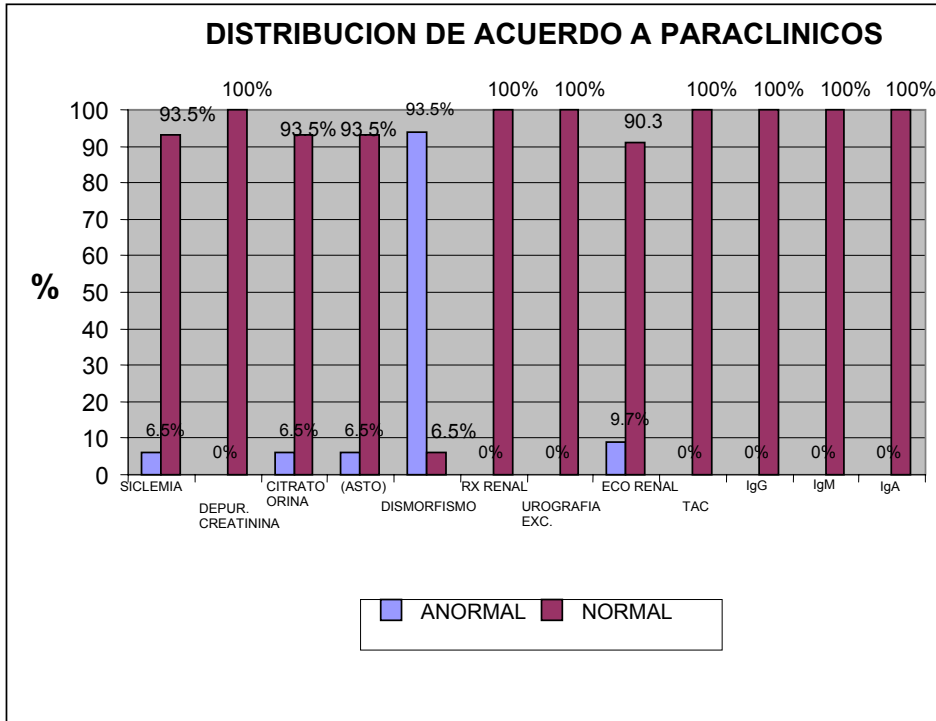


El 3.3% (n=1), refiere antecedentes familiares, padre en diálisis renal por Insuficiencia renal crónica, secundaria a diabetes mellitus tipo 2.

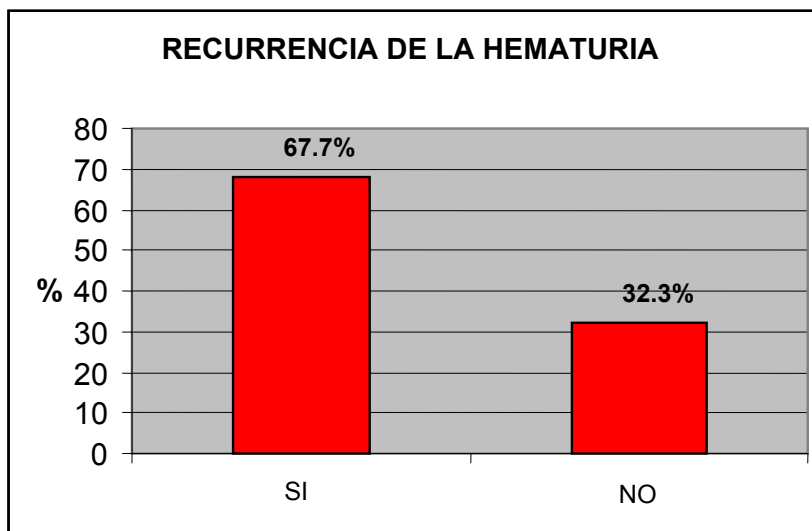


El motivo de consulta mas frecuente de los pacientes en estudio fue la macrohematuria sin otra sintomatología asociada 90.3% (n=28), seguido de la microhematuria como hallazgo de laboratorio casual 9.7% (n=3).

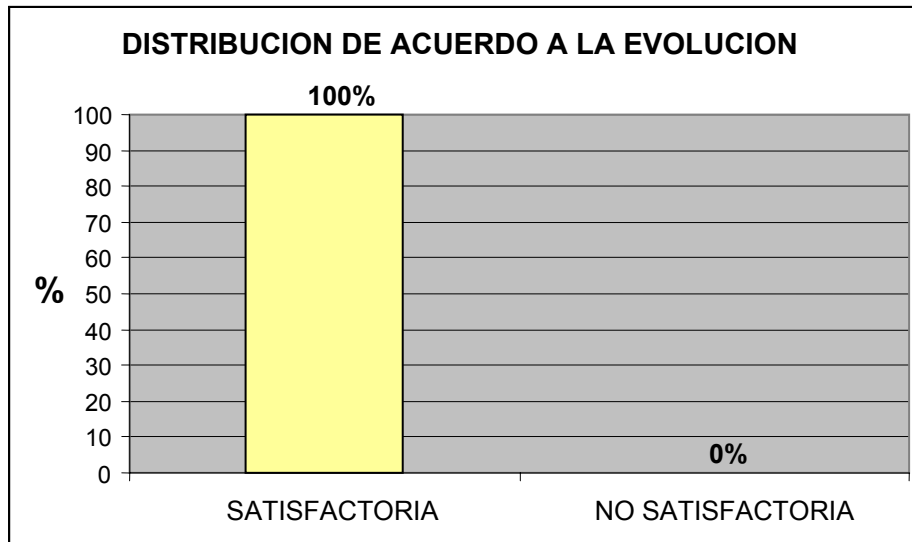




Las ayudas diagnósticas fueron solicitadas de acuerdo a las necesidades y enfoque diagnóstico del paciente. Se analizaron los resultados de los laboratorios y paraclínicos imagenológicos disponibles en términos de normalidad y anormalidad, encontrándose la mas alta tasa de anormalidad en el dismorfismo 93.5% (n=29), le siguen la proteinuria y las pruebas de función renal en un 13% (n=4) respectivamente, la ecografía renal 9.7% (n=3), por ultimo el cuadro hemático, la siclemia, los citratos en orina y el ASTO, se alteraron en un idéntico valor 6.5% (n=2).



En el seguimiento realizado a estos pacientes, se encontró que el 67.7% (n=21), han presentado periodos de recurrencia a la hematuria, ya sea en forma de macrohematuria o microhematuria.



El 100% de los pacientes han tenido una evolución satisfactoria, es decir no se han presentado complicaciones asociadas.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

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 el sexo masculino que en el femenino, la edad de la población fue predominantemente entre los 11 y los 15 años de edad, con una edad media de 8.4 ± 4.6 años.

La macrohematuria recurrente es la forma de presentación más común de la enfermedad de membrana basal delgada, y no se encontraron asociaciones entre esta y el sexo o la edad.

El grosor de la membrana basal, según el reporte de biopsia, se mantuvo por debajo de 250 nm, cada una de estas fue valorada de manera independiente en cada menor de acuerdo al sexo y edad.

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 dismorfismo, la proteinuria, el cuadro hemático, la siclemia, citratos en orina. La ecografía renal tuvo un bajo valor predictivo 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.

En conclusión la evaluación clínica, paraclínica y la realización de la biopsia renal en el estudio de hematuria, 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.

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

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.

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