

## ORIGINALES

*Alteraciones ultraestructurales de la lámina densa de la membrana basal del capilar glomerular: su utilidad diagnóstica y su significado patogénico*

J. Vargas \*, M. A. Martínez \*, V. Gutiérrez Millet \*\*, J. Nieto \*\*, M. Paz Ortega \* y F. J. Martínez Tello \*

\* Departamento de Anatomía Patológica del Hospital 1.º de Octubre de Madrid.

\*\* Servicio de Nefrología del Hospital 1.º de Octubre de Madrid.

## RESUMEN

*En el presente trabajo se estudian 43 pacientes cuya característica común era mostrar alteraciones ultraestructurales de la lámina densa de la membrana basal del capilar glomerular, consistentes en laminación, adelgazamiento y fenestraciones.*

*Las lesiones de laminación de la lámina densa se encontraron en forma difusa en seis casos de síndrome de Alport (SA), en forma focal en cuatro casos de hematuria familiar benigna (HFB) y en tres casos de hematuria esporádica asintomática (HEA) en forma focal.*

*Asimismo, se observaron lesiones de laminación en variadas nefropatías adquiridas, mayoritariamente de carácter focal. Adelgazamiento de la lámina densa se encontró focalmente en seis casos de SA, en forma difusa en cuatro casos de HFB y en forma difusa en tres casos de HE. También se encontró adelgazamiento en diversas nefropatías, siendo en éstas de carácter focal. Sólo se encontraron lesiones de fenestración en nefropatías adquiridas.*

*Estos hallazgos confirman el carácter inespecífico de estas lesiones. En el presente artículo se discute su posible utilidad diagnóstica en las nefropatías hereditarias.*

*Por último, se efectúa una posible interpretación del significado patogénico de estas lesiones en las diferentes nefropatías a la luz de los conocimientos actuales sobre el problema.*

**Palabras clave:** *Riñón. Glomérulo. Membrana basal. Lámina densa de la membrana basal. Alteraciones de la lámina densa de la membrana basal.*

**ULTRASTRUCTURAL ALTERATIONS IN LAMINA Densa OF BASEMENT MEMBRANE OF GLOMERULAR CAPILLARY: ITS DIAGNOSTIC VALUE AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE**

## SUMMARY

*Forty three (43) patients that had in common the presence of ultrastructural lesions in the lamina densa of the basement membrane of the glomerular blood vessels were studied. The lesions of the lamina densa were the presence of splitting, thinning and holes.*

Correspondencia: Dr. Javier Vargas Castrillón.  
Ibiza, 26, 4.º B  
28009 Madrid.

Recibido: 20-II-1986.  
En forma definitiva: 16-VI-1986.  
Aceptado: 10-VII-1986.

*The splitting lesions in the lamina densa were found diffusely in six cases of Alport Syndrome and focally in four cases of Benign Familial hematuria and in three cases of Sporadic Asymptomatic Hematuria. In addition splitting lesions, mostly in a focal pattern were found in a number of acquired nephropathies.*

*Holes were found only in the acquired nephropathies.*

*These findings support the non-specific character of these lesions. In the present work we discuss their role in the diagnosis of the hereditary nephropathies.*

*Finally the pathogenetic significance of these lesions is discussed in light of present knowledge.*

**Key words: Kidney. Glomerulus. Basement membrane. Lamina densa of basement membrane. Alterations of lamina densa of basement membrane.**

## Introducción

La nefropatía hereditaria fue descrita por primera vez por Guthrie<sup>1</sup> en 1902 y definitivamente asociada a sordera por Alport en 1927<sup>2</sup>. En 1961, Williamson y cols.<sup>3</sup> propusieron el nombre de síndrome de Alport (SA) para esta enfermedad, nombre con el que desde entonces se le conoce universalmente.

Clínicamente se caracteriza por nefropatía hereditaria evolutiva a la insuficiencia renal crónica (IRC) de curso más grave en varones que en hembras, asociada a sordera y a otras alteraciones (óseas, hematológicas, neurológicas y oculares) de más rara aparición<sup>4-8</sup>.

Con microscopía óptica (MO) muestra un cuadro inespecífico que varía desde lesiones mínimas en estadios tempranos de la enfermedad hasta esclerosis glomerulares muy evolucionadas. En el intersticio es típica la aparición de grupos de células espumosas<sup>9</sup>.

Asimismo, en 1966, McConville y cols.<sup>10</sup>, y posteriormente Marks y cols. (1969)<sup>11</sup>, separaban de la nefropatía hereditaria una entidad que denominaron hematuria familiar benigna (HFB) y que se caracterizaba clínicamente por brotes de hematuria macro o microscópica de carácter familiar con curso evolutivo benigno sin desarrollo de insuficiencia renal crónica. La microscopía óptica no mostraba lesiones significativas.

En este marco histórico varios autores describieron, a principios de la década de 1970, lesiones ultraestructurales de la lámina densa de la membrana basal del capilar glomerular en biopsias de enfermos afectados de SA, consistentes en laminación, duplicación y resquebrajamiento de la misma<sup>12-15</sup>. En 1973 Rogers y cols. describieron la presencia de adelgazamiento difuso de la lámina densa en biopsias en enfermos afectados a HFB<sup>16</sup>.

Estas lesiones fueron consideradas específicas de ambas entidades, dándoseles, pues, un valor de marcador ultraestructural diagnóstico. Sin embargo, en 1974 Hill y cols.<sup>17</sup> describieron lesiones similares a las descritas en el SA y en la HFB en una gran variedad de nefropatías adquiridas.

En el presente trabajo se estudian clínica, óptica y ultraestructuralmente 43 casos de nefropatías que muestran alteraciones de la lámina densa consistentes en laminaciones, duplicación y adelgazamiento, se describen las características de las mismas en los diferentes tipos de nefropatías y se trata de penetrar en el significado de estas lesiones a la luz del conocimiento actual sobre la materia.

## Material y métodos

1. **Selección de pacientes:** Los pacientes se seleccionaron a través de la revisión del archivo de microscopía electrónica del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital 1.º de Octubre. Se escogieron todos los casos que mostraban laminación (sustitución de la lámina densa por finas laminillas electrón-densas de pequeño grosor) y adelgazamiento (disminución del grosor de la lámina densa por debajo de los límites estadísticos del 95 %) de la lámina densa de la membrana basal del capilar glomerular. El grosor de la lámina densa (y de la membrana basal) varía con la edad. Jorgensen y cols.<sup>18</sup> han realizado las medidas más cuidadosas, obteniendo un grosor medio de la lámina densa de 280 nm. Nuestras medidas<sup>19</sup> coinciden básicamente con las de estos autores y pueden ser resumidas de la siguiente manera: sujetos mayores de quince años, grosor medio de la lámina densa de 278,7 nm, con una desviación típica paramétrica de 57,06; sujetos entre siete y quince años tienen un grosor medio de la lámina densa de 233,8 nm, con una desviación típica paramétrica de 32,26, y por último los sujetos menores de siete años tienen un grosor medio de 178,1 nm, con una desviación típica paramétrica de 43,17.

Asimismo incluimos también en el estudio, con el término «fenestración», todas las biopsias que mostraban agujeros electrón-lúcidos en el seno de la lámina densa de la membrana basal del capilar glomerular; 43 casos cumplían estos requisitos. Las lesiones se denominaron focales cuando afectaban a pe-

**Tabla I.** Nefropatías que muestran alteraciones de la lámina densa del capilar glomerular consistentes en laminación, adelgazamiento y fenestraciones

Caso (número)	Diagnóstico	% del total
1, 2, 3, 4, 5 y 6	SA	13,95
7, 8, 9 y 10	HFB	9,30
11, 12, 13 y 14	HEA	9,30
15	GN proliferativa endocapilar	2,32
16	GN endocapilar en evolución	2,32
17	GN membranoproliferativa	2,32
18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24	GN mesangial sin depósitos de IgA	16,27
25, 26, 27, 28 y 29	GN mesangial con depósitos de IgA	11,62
30	GN membranosa	2,32
31	GN evolucionada no fiable	2,32
32 y 33	GN esclerosante segmentaria y focal	4,64
34, 35 y 36	Nefropatía lúpica	6,97
37	Nefropatía por analgésicos	2,32
38	Nefronoptosis	2,32
39	Pielonefritis crónicas	2,32
40	Rechazo agudo	2,32
41, 42 y 43	Biopsias renales inespecíficas	6,97

**Tabla II.** Alteraciones ultraestructurales observadas en síndrome de Alport (SA), hematuria familiar benigna (HFB) y hematuria esporádica asintomática (HEA)

Casos	Depósitos	Laminación de la LD	Adelgazamiento de la LD	Fenestraciones de la LD
1	—	Difusa	Focal	No
2	—	Difusa	Focal	No
3	—	Focal	Focal	No
4	—	Difusa	Focal	No
5	—	Focal	Focal	No
6	—	Difusa	Focal	No
7	—	Focal	Difuso	No
8	—	Focal	Difuso	No
9	—	Focal	Difuso	No
10	—	Focal	Difuso	No
11	—	—	Difuso	No
12	—	Focal	—	No
13	—	Focal	Difuso	No
14	—	Focal	Difuso	No

queñas zonas de las asas glomerulares y difusas cuando afectaban totalmente al menos a varias asas glomerulares.

**2. Procesamiento del tejido.**

*Microscopía óptica:* El material tisular proveniente de biopsias en cuña o aguja se fijó en zenker formaldehído, se deshidrató en proporciones crecientes de etanol y tolueno y se incluyó en parafina.

Se cortaron secciones de 2-3 µm; fueron tratadas con antisueros monoespecíficos policlonales de co-

**Tabla III.** Hallazgos ultraestructurales en nefropatías seleccionadas

Casos	Depósitos	Laminación de la LD	Adelgazamiento de la LD	Fenestraciones de la LD
15	—	Focal	—	—
16	—	Difusa	—	—
17	—	Focal	Focal	—
18	+	Focal	—	—
19	—	Focal	—	Focal
20	+	—	Focal	Focal
21	—	—	Focal	—
22	—	Focal	Focal	—
23	+	Focal	Focal	—
24	+	Focal	—	Focal
25	+	Focal	Difuso	—
26	—	Focal	Focal	Focal
27	—	—	Focal	—
28	+	—	—	Focal
29	+	Focal	Focal	—
30	+	Focal	—	Focal
31	—	Focal	Focal	—
32	—	—	—	Focal
33	+	Focal	—	—
34	+	—	Focal	Focal
35	+	Focal	Focal	—
36	+	—	—	Difusa
37	—	Focal	Difuso	—
38	—	Focal	—	—
39	—	Focal	—	—
40	—	Focal	—	—
41	—	Difusa	—	—
42	—	—	—	Focal
43	—	—	Focal	—

nejo a proteínas humanas (IgG, IgA, IgM, IgE, Ce, C4, Clq y fibrinógeno) y conjugados con isotiocianato de fluoresceína (Behring).

*Microscopía electrónica:* El tejido para microscopía electrónica se cortó en cubos de 1 mm<sup>3</sup> y se fijó en fijador reactivo de Karnovsky; posteriormente se lavó repetidamente en buffer de cacodilato (ph-7,4). La postfixación se realizó en tetróxido de osmio (OsO<sub>4</sub>).

El tejido se deshidrató en pasos de concentración creciente de etanol y óxido de propileno. La preinclusión se realizó en una mezcla al 50 % de óxido de propileno y resina. La inclusión se realizó en resina EPON 812 más un acelerador (tridemetil aminoetil Lend).

Los cortes semifinos de 1 µm de espesor se cortaron con un ultramicrotomo LKB y se tiñeron con azul de toluidina, eligiéndose de uno a tres glomérulos por cada uno.

La tinción se realizó con citrato de plomo y acetato de uranilo. Las rejillas se examinaron y fotografiaron con un microscopio electrónico marca Hitachi HU-12A.

En todos los casos se escogieron en los cortes semifinos porciones para estudio ultraestructural de al

menos dos glomérulos que incluían varias asas capilares, en general seleccionadas entre las zonas menos afectas histológicamente cuando las lesiones eran segmentarias. Siempre se desecharon zonas de necrosis e hialinización extrema.

## Resultados

Los resultados son expuestos en el siguiente orden:

1. Diagnóstico clínico de los pacientes.
2. Resultados con microscopia óptica (MO).
3. Resultados ultraestructurales.

1. Diagnóstico clínico de los pacientes:

a) *Síndrome de Alport (SA)*: Seis casos cumplían los criterios clínicos, histológicos y ultraestructurales típicos de SA; cinco eran hembras y uno varón. Sus edades oscilaban entre treinta y dos y cuarenta y cinco años; en el momento de la realización de la biopsia dos de ellos presentaban brotes de hematuria macroscópica recurrente con microhematuria en intervalos, otro presentaba proteinuria, microhematuria e insuficiencia renal; otro presentaba proteinuria no nefrótica aislada asintomática, otro síndrome nefrótico y el último hematuria macroscópica y proteinuria. El tiempo de evolución variaba desde un mes hasta veintiocho años. Ninguno era hipertenso. Todos tenían familiares en insuficiencia renal y los familiares de tres de ellos presentaban sordera neurosensorial.

b) *Hematuria familiar benigna (HFB)*: Cuatro casos cumplían los criterios clínicos, histológicos y ultraestructurales típicos de la HFB. Los cuatro presentaban microhematuria asintomática; tres eran hembras y uno varón. Sus edades oscilaban entre tres y treinta y siete años. Todos tenían familiares con microhematuria.

c) *Hematuria esporádica asintomática (HEA)*: Cuatro casos cumplían los criterios clínicos e histológicos de HEA. Los cuatro presentaban microhematuria. Sus edades oscilaban entre diez y cuarenta y un años. Dos eran varones y dos hembras. En todos la función renal era normal; no presentaban hipertensión arterial (HTA) ni proteinuria y el estudio familiar completo descartó la presencia de datos clínicos o analíticos de nefropatía.

d) *Glomerulopatías adquiridas*: El resto de los casos incluye una variada gama de nefropatías que están especificadas en la tabla I.

### 2. Resultados con microscopia óptica:

a) *Síndrome de Alport*: A nivel glomerular dos de ellos presentaban riñones ópticamente normales, dos presentaban lesiones glomerulares inespecíficas, consistentes en uno en esclerosis glomerular focal y en otro en ampliación de la celularidad mesangial, y otros dos presentaban un cuadro muy evolucionado con hialinización glomerular.

En tres casos se observó fibrosis intersticial focal e hiperplasia arteriolar. Dos mostraban células espu-

mosas intersticiales. La inmunofluorescencia fue negativa en todos los casos.

b) *Hematuria familiar benigna*: Las biopsias de los cuatro no mostraban lesiones histológicas significativas. La inmunofluorescencia fue negativa en todos los casos.

c) *Hematuria esporádica asintomática*: Las biopsias de los cuatro casos no mostraban lesiones histológicas significativas. La inmunofluorescencia fue negativa en todos los casos.

d) *Otras nefropatías*: Los diagnósticos de las diferentes nefropatías enumeradas en tabla I se hicieron de acuerdo a criterios tradicionales de diagnóstico con microscopia óptica.

### 3. Resultados ultraestructurales (tablas II y III):

a) *Síndrome de Alport*: Cuatro casos presentaban laminación difusa de la lámina densa (figs. 1 y 2) junto con adelgazamiento focal. Dos presentaban adelgazamiento y laminación focal. Ninguno presentaba fenestraciones. Ningún caso mostraba depósitos electrón-densos.

b) *Hematuria familiar benigna*: Los cuatro casos mostraban adelgazamiento difuso (fig. 3) y laminación focal. Ninguno presentaba fenestraciones ni depósitos electrón-densos.

c) *Hematuria esporádica asintomática*: Dos casos presentaban adelgazamiento difuso (fig. 4), uno adelgazamiento difuso y laminación focal y otro solamente laminación focal. Ningún caso presentaba fenestraciones ni depósitos electrón-densos.

d) *Glomerulopatías adquiridas*:

— *GN primarias*: De las 19 GN primarias, 14 presentaban laminación de la lámina densa, siendo focal en 13 (fig. 5) y difuso en uno. Diez casos presentaron adelgazamiento de la lámina densa, siendo focal (fig. 6) en siete y difuso en tres.

Siete casos presentaron fenestraciones de la lámina densa, siendo en los siete casos de carácter focal.

Ocho casos no presentaban depósitos electrón-densos y 11 mostraban depósitos electrón-densos a diferentes niveles.

— *Nefropatía lúpica*: Un caso mostró laminación y adelgazamiento focal de la lámina densa, otro adelgazamiento y fenestraciones focales y otro fenestraciones difusas. Los tres mostraban depósitos electrón-densos a diferentes niveles.

e) *Otras nefropatías*:

— *Nefronoptosis*: Laminación focal de la lámina densa.

— *Pielonefritis crónica*: Laminación focal de la lámina densa.

— *Hematuria por fenacetina*: Laminación focal de la lámina densa.

— *Rechazo*: Adelgazamiento difuso. Laminación focal.

f) *Biopsias inespecíficas*: Estas tres biopsias mostraban, respectivamente: laminación difusa, fenestraciones y adelgazamiento difuso de la lámina densa.

## Discusión

### a) Lesiones ultraestructurales de la lámina densa y su utilidad diagnóstica

El descubrimiento por diversos autores<sup>12-15</sup>, a comienzos de la década de 1970, de lesiones de laminación en la lámina densa de la membrana basal del capilar glomerular en biopsias de enfermos afectos a SA (figs. 1 y 2) y de adelgazamiento de la misma en biopsias de enfermos afectos a HFB (fig. 3), alimentó la esperanza de haber encontrado un marcador ultraestructural de importancia diagnóstica en los dos tipos de nefropatías hereditarias.

Sin embargo, Hill y cols. en 1974<sup>17</sup> encontraron lesiones similares en varias nefropatías adquiridas, hecho confirmado posteriormente por Faarbody y cols.<sup>20</sup>

Nuestro estudio incluye 43 casos de nefropatías variadas que muestran lesiones de laminación, adelgazamiento y fenestraciones, los que concuerda con los hallazgos de Hill y cols.<sup>17</sup> y Faarbody y cols.<sup>20</sup> sobre el carácter inespecífico de estas lesiones.

Sin embargo, las lesiones de laminación y adelgazamiento tienen a nuestro juicio una gran importancia diagnóstica, que descansa fundamentalmente en dos hechos:

1.º Pueden ser una útil confirmación diagnóstica en enfermos que clínicamente e histológicamente tienen diagnósticos de sospecha de nefropatía hereditaria, tanto SA como HFB. En todos nuestros casos de SA y HFB encontramos lesiones de la lámina densa.

2.º Su hallazgo en enfermos cuya clínica e imágenes ópticas no sean muy específicas, puede ser una importante clave diagnóstica que lleve a reemprender el estudio en busca de hechos que confirman la presencia de SA o de HFB.

Además, y coincidiendo con Hill y cols.<sup>17</sup> y Faarbody y cols.<sup>20</sup>, las lesiones de laminación y adelgazamiento son difusas en el SA y en la HFB, mientras que en el resto de las nefropatías adquiridas tienden a ser focales, por lo que la observación de laminación y adelgazamiento de la lámina densa de carácter difuso debe hacernos pensar en primer lugar en la existencia de SA y HFB, respectivamente.

No obstante, la interpretación de estas lesiones debe ser hecha siempre en su contexto anatomoclínico, puesto que algunas nefropatías pueden presentar laminación y adelgazamiento de forma difusa y en estadios tempranos de las nefropatías hereditarias; las lesiones pueden todavía ser focales<sup>21</sup>. Otro hecho a destacar en nuestro estudio es que la presencia de fenestraciones de la lámina densa es un hecho inespecífico que no se observa en nefropatías hereditarias y que es observado en gran número de nefropatías adquiridas.

Mención especial merece en esta discusión la presencia de laminación en enfermos afectos a HAE. Es-

te síndrome, descrito inicialmente por Baehr en 1926<sup>22</sup>, ha sido desde entonces conocido por los clínicos, pero sus bases morfológicas han permanecido elusivas al conocimiento.

Numerosos estudios ópticos y ultraestructurales se han llevado a cabo, no arrojando resultados significativos<sup>23-25</sup>.

Recientemente algunos autores han descrito la presencia de lesiones de laminación y adelgazamiento de la lámina densa<sup>26, 27</sup>. Nuestro estudio confirma estos hallazgos, ya que nuestros cuatro casos mostraban dichas lesiones (ver tabla II).

Todo ello sugiere la existencia de un cuadro anatomoclínico recortado, cuyas características fundamentales serían la aparición de una hematuria intermitente sin otra sintomatología, sin evolución e insuficiencia renal, con imágenes ópticas dentro de la normalidad y con lesiones ultraestructurales de la lámina densa, aunque no puede descartarse que se trate de una variante menor de la HFB.

### b) Interpretación patogénica

Sobre el posible significado patogénico de estas lesiones en las diferentes nefropatías, se ha vertido nueva luz en los últimos años con el descubrimiento de que las membranas basales de enfermos afectos de SA no expresan antigenicidad al ser hechas reaccionar con suero de enfermos afectos de síndrome de Goodpasture. Este hecho, descrito primeramente por McCoy y cols. en 1976<sup>28</sup>, han sido posteriormente confirmado por varios investigadores<sup>29, 30</sup>.

Este descubrimiento abrió caminos hacia la concepción del SA como una nefropatía hereditaria, cuya base consistiría en una incapacidad genéticamente determinada de formar membrana basal cualitativa normal, cuyo funcionalismo en las cambiantes situaciones hemodinámicas que se producen durante la ultrafiltración se iría alterando, disgregándose progresivamente y siendo en última instancia responsable de la instauración y evolución del cuadro clínico. Para algunos autores, el SA y la HFB no serían más que las dos vertientes (agresiva y solapada) de una misma alteración genética, que consistiría en la formación de membrana basal defectuosa<sup>26</sup>. Según esta interpretación, las lesiones de laminación y adelgazamiento no serían más que la expresión morfológica de esta alteración biológica.

La interpretación de las lesiones de laminación, adelgazamiento y fenestraciones de la lámina densa en el resto de las nefropatías debería ser buscada en las agresiones que sufre en ellas la geometría dinámica del glomérulo.

La membrana basal del capilar glomerular es un gel compuesto por colágeno tipo IV, colágeno tipo V, laminina, entactina y proteoglicanos (heparán-sulfato y condroitin-sulfato), producidos de manera



Fig. 1.—Síndrome de Alport (caso 1) ( $\times 21.600$ ). Laminación difusa de la lámina densa. Su estructura homogénea normal ha sido sustituida por laminillas electrondensas que adoptan una disposición en «vía de tranvía». (Flechas.)



Fig. 2. ( $\times 45.900$ ).—Detalle a mayor aumento de la figura 1. Laminación de la lámina densa. (Flechas.)



Fig. 3.—Hematuria familiar benigna (caso 7, veintiocho años) ( $\times 9.600$ ). Extenso adelgazamiento de la lámina densa (grosor medio, 70 nm).



Fig. 4.—Hematuria esporádica asintomática (caso 12, veintisiete años) ( $\times 9.600$ ). Adelgazamiento de la lámina densa. Compárese las zonas más adelgazadas (35 nm). (Flechas.) Con otras zonas de la lámina densa mejor conservadas. (Cabezas de flechas.)

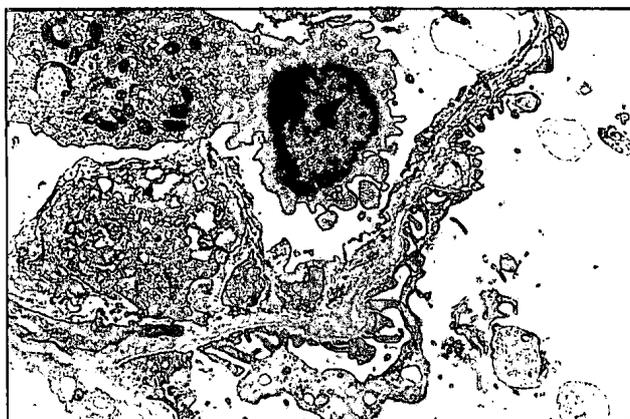


Fig. 5.—Glomerulonefritis proliferativa endocapilar (caso 15) ( $\times 19.200$ ). Laminación focal de la lámina densa. (Flecha.) La estructura habitual de la lámina densa ha sido sustituida por finas laminillas entrecruzadas, entre las que existe material granular electrondenso.



Fig. 6.—Glomerulonefritis mesangial IgA (caso 26, treinta y dos años) ( $\times 12.800$ ). Adelgazamiento focal de la lámina densa. (Flechas.)

continua por células epiteliales, endoteliales y mesangiales<sup>31</sup>; ultraestructuralmente consta de tres capas: una interna, denominada lámina clara interna, que se sitúa debajo del endotelio fenestrado del capilar glomerular; otra media, la lámina densa, que es la más gruesa, y otra externa, lámina clara externa, rodeada por los pies de los podocitos<sup>32</sup>.

Las múltiples agresiones que el glomérulo sufre en todas las nefropatías (depósitos de inmunocomplejos, fenómenos exudativos, trombosis, etc.) podrían focalmente alterar el recambio normal de la membrana basal, siendo ésta incapaz transitoriamente de mantener su arquitectura y funciones habituales; las lesiones de laminación, adelgazamiento y fenestraciones de la lámina densa encontradas en las nefropatías adquiridas, no serían más que la expresión morfológica de estos hechos.

### Bibliografía

- Guthrie LG: Idiopathic or congenital, hereditary and family haematuria. *Lancet* 1:1243-1246, 1902.
- Alport AC: Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. *Br Med J* 101:504-506, 1927.
- Williamson DAJ: Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness. *Lancet* 2:1321-1323, 1961.
- Ferguson AC y Rance C: Hereditary nephropathy with nerve deafness (Alport Syndrome). *Am J Dis Child* 124:84-88, 1972.
- O'Neill WH, Atkin CL y Bloomer HA: Hereditary nephritis: A reexamination of its clinical and Genetic features. *Ann Int Med* 88:176-182, 1978.
- Gubler M, Levim, Broyem M y cols: Alport's syndrome: A report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med* 70:493-505, 1981.
- Habib R, Gubler MC, Hinglais N y cols: Alport's syndrome: experience at hospital Necker. *Kidney Int.* 21 (suppl) S-20-S-28, 1982.
- Perrin D, Jungers P, Grunfeld P y cols: Perimacular changes in Alport's syndrome. *Clin Nephrol* 13:163-167, 1980.
- Churg J y Sherman RL: Pathologic characteristics of hereditary nephritis. *Arch Pathol* 95:374-379, 1973.
- McConville JM, Werst CD y McAdams AJ: Familial and non-familial benign hematuria. *J Pediat* 69:207-214, 1966.
- Marks MF y Drummond KD: Benign Familial Hematuria. *Pediatrics* 44:590-593, 1969.
- Spear GS y Slusser RJ: Alport's syndrome. Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. *Am J Pathol* 69:213, 1972.
- Hinglais N, Grunfeld JP y Bois E: Characteristics ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's Syndrome.) *Lab Invest* 27:473-487, 1972.
- Kohaut EC, Singer DB, Nevels DK y cols: The Specificity of Split Renal Membranes in Hereditary Nephritis. *Arch Pathol Lab Med* 100:475-479, 1976.
- Rumpelt HJ, Langer KH, Scharer K y cols: Split and Extremely Thin Glomerular Basement Membranes in Hereditary nephropathy (Alport's Syndrome). *Virchows Archs Anat and Histol* 364:225-233, 1974.
- Rogers PW, Kuvtzman NA, Bunn SM y cols: Familial benign essential hematuria. *Arch Intern Med* 131:257-262, 1973.
- Hills GS, Jenis EH y Goodlof SJR: The nonspecificity of the ultrastructural alterations in hereditary nephritis, with additional observations on benign familial hematuria. *Lab Invest* 31:516-532, 1974.
- Jorgensen F y Bentzon MW: The ultrastructure of the normal human glomerulus. Thickness of glomerular basement membrane. *Lab Invest* 18-42, 1968.
- Vargas Castrillón J: Alteraciones ultraestructurales de la lámina densa secundaria a glomerulopatía. Tesina de Licenciatura. Universidad Complutense de Madrid, 1985.
- Fardoody GH, Valenzuela R, McCormack LJ y cols: Chronic hereditary nephritis. *Human Pathology* 10:655-668, 1979.
- Beathrad GA y Granholm NA: Development of the characteristic ultrastructural lesions of hereditary nephritis during the course of the disease. *Am J Med* 62:751-756, 1977.
- Baehr G: Benign and curable form of hemerrhagic nephritis. *JAMA* 86:1001-1003, 1926.
- Spear GS, Reskes SD, Slusser RJ y cols: Idiopathic hematuria of childhood. *Pathol* 4:439-380, 1973.
- Nomoto Y, Sakai H, Arimon S y cols: Immunopathologic and histologic studies on benign recurrent hematuria: Clinicopathologic similarities with IgA nephropathy. *Am J Pathol* 94:51-64, 1979.
- Pardo V, Gregg Berian M, Levi DF y cols: Benign primary hematuria: Clinicopathologic study of 65 patients. *The Am J Med* 67:817-822, 1979.
- Piel CF, Biava CG y Goodman JR: Glomerular basement membrane alteration in familiar nephritis and benign hematuria. *J. Pediatr* 101:358-365, 1982.
- Yoshikawa N, Hashimoto H, Katayam Y y cols: The thin glomerular basement membrane in children with hematuria. *J of Pathol* 142-4:253-257, 1984.
- McCoy RC, Johnson HK, Stone WS y cols: Absence of nephritogenic GBN antigen (s) in some patients with hereditary nephritis. *Kidney Int* 21:642-652, 1982.
- Jenis EH, Vaieski JE y Calcagno PL: Variability of anti G. B. M. binding in hereditary nephritis. *Clin Nephrol* 115:111-114, 1981.
- McCoy RC, Johnson HK, Stone WJ y cols: Variation in glomerular basement membrane antigens in hereditary nephritis (Abstract). *Lab Invest* 34:325-326, 1976.
- Martínez Hernández A y Amenta PS: The basement Membrane in Pathology. *Lab Invest* 48:656-677, 1983.
- Martínez Hernández A, Marsh CHA, Horn JF y cols: Glomerular basement membrane: lámina rara, densa. *Renal Physiol* 4:137-144, 1981.