



Hematuria familiar benigna

M. Praga*, R. Torra** y B. Tazón**

*Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. **Servicio de Nefrología. Enfermedades Renales Hereditarias. Fundació Puigvert. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Con el término de hematuria familiar benigna (HFB) se suelen describir los casos de microhematuria persistente, con función renal normal y evolución favorable, en su mayoría con presentación familiar (herencia autosómica dominante) y que tienen como sustrato histológico un adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular (MBG). Algunos autores, teniendo en cuenta que otras enfermedades renales (IgA, hipercalciuria-hiperuricosuria) pueden tener la misma presentación clínica prefieren el término de enfermedad o nefropatía de la membrana basal delgada, lo que conllevaría una mayor precisión clínico-histológica. Los recientes avances en el conocimiento de las bases genéticas de este trastorno van a permitir sin duda el desarrollo de técnicas diagnósticas precisas y menos agresivas que la biopsia renal con estudio de microscopía electrónica, necesaria hoy en día si se quiere confirmar la sospecha diagnóstica.

PREVALENCIA

Por tratarse de una enfermedad a menudo asintomática, detectada de modo casual en la mayoría de los casos, no se conoce su prevalencia real. Por otra parte, la política de realización de biopsias renales en casos de microhematuria persistente con función renal normal, varía mucho de unos centros a otros: en ausencia de biopsia renal confirmatoria del diagnóstico (hallazgo de un adelgazamiento difuso y uniforme de la MBG) pueden etiquetarse erróneamente como HFB casos que en realidad tienen como base otros trastornos. Algunos estudios, sin embargo, sugieren que la HFB constituye un trastorno muy frecuente y que permanece sin diagnosticar en mu-

chos casos. En una revisión de biopsias renales efectuadas antes del trasplante en 76 donantes cadáver, se encontró un adelgazamiento difuso de la MBG que cumplía los criterios diagnósticos de HFB, nada menos que en un 7% de los casos¹. En otro estudio histológico con 179 biopsias de pacientes diabéticos, se observó adelgazamiento de la MBG en 17 casos (9,5%), la mayoría de los cuales presentaban microhematuria persistente en comparación con los restantes casos².

Se ha descrito que la GN IgA constituye la causa más frecuente de microhematuria aislada en adultos, seguida de cerca por la HFB³. En este trabajo, como en otros similares, se incluyeron pacientes aislados sin estudio familiar para detectar más casos con hematuria. En el Hospital 12 de Octubre hemos seguido un abordaje de estudio familiar en los pacientes remitidos por microhematuria persistente y aislada (es decir, con función renal normal y sin proteinuria significativa), solicitando un sedimento urinario en familiares de primer grado. De esta forma, se reunieron 62 familias (incluyendo 155 pacientes) con microhematuria familiar. En 34 familias se realizó biopsia renal a uno de sus miembros, encontrando HFB en 30 y nefropatía IgA en 4. En 5 familias se observó la presencia de hipercalciuria (HC) y/o hiperuricosuria (HU) familiar, cuya resolución llevó a la desaparición de la hematuria. Extrapolando estos resultados al conjunto de las familias, se puede concluir que la HFB representa la causa más frecuente (alrededor de un 80% de las familias) de microhematuria persistente familiar, seguida por la GN IgA (12%) y la cristaluria secundaria a HC/HU (8%)⁴.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS

Los datos histológicos de la HFB son, por una parte, una microscopía óptica normal y una inmunofluorescencia negativa, sin depósito de inmunocomplejos. Es con la microscopía electrónica con la que se puede establecer este diagnóstico, al observar un adelgazamiento difuso y uniforme de la MBG, afectando a todas las asas capilares y sin la presencia de desdoblamientos o engrosamientos irregula-

Correspondencia: Dra. Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Servicio de Nefrología
Fundació Puigvert
Cartagena, 340-350
08025 Barcelona
E-mail: rtorra@fundacio-puigvert.es

res que son un hallazgo típico del síndrome de Alport clásico. En un estudio reciente encontramos un grosor medio de la MBG de 174 ± 59 nm en un grupo de 27 pacientes con HFB, mientras que en 19 casos de GN IgA el grosor fue de 297 ± 77 nm⁵.

La presentación típica de la HFB es la de un paciente con microhematuria, función renal normal y ausencia de hipertensión. Aparte de la presencia de hematíes, el sedimento urinario es normal y la proteinuria negativa⁶⁻⁸. La hematuria suele ser discreta (entre 5 y 30 hematíes por campo) y persistente; algunos datos permiten sospechar que está ya presente en los primeros días de la vida. Se piensa, y existen observaciones histológicas que apoyan esta hipótesis, que la MBG adelgazada permite el paso de hematíes a través de las uniones intercelulares. Dichos hematíes tienen un aspecto dismórfico en el análisis del sedimento con microscopio de contraste de fases, lo que apoya su origen glomerular⁶.

Sobreañadidos a esta microhematuria persistente, un 5-25% de los casos presentan brotes de hematuria macroscópica, de duración variable⁵⁻⁸. No pocos de estos brotes de macrohematuria se acompañan de un dolor lumbar intenso, que precisa analgesia y que desaparece en paralelo con el cese de la macrohematuria. La patogenia de los brotes de macrohematuria en la HFB puede guardar relación con la asociación descrita entre esta entidad y la presencia de HC, HU y litiasis renal⁵. Así, en nuestra serie de pacientes con HFB demostrada por biopsia ($n = 27$), la incidencia de HC y/o HU fue del 37%, y 25% de los pacientes tenían historia de nefrolitiasis. En los familiares con microhematuria, no biopsiados, observamos también una incidencia similar de HC/HU y nefrolitiasis (42% y 21% respectivamente). Por el contrario, los familiares que no presentaban microhematuria (y en los que por tanto se descartaba razonablemente la presencia de HFB) la incidencia de HC/HU y de litiasis renal fue significativamente menor (12% y 0%).

Tanto la HC (definida como una excreción urinaria de calcio > 4 mg/kg/día) como la HU (uricosuria > 750 mg/kg/día en mujeres y > 800 mg/día en hombres), además de ser factores prolitogénicos clásicos, constituyen una causa reconocida de hematuria micro y macroscópica, tanto en adultos como en niños⁹⁻¹¹. Su patogenia, aunque no demostrada, se supone debida a la formación de microcristales que erosionarían los túbulos renales. La desaparición de la hematuria con el tratamiento de la HC/HU (agua, medidas dietéticas, tiazidas para la HC, allopurinol para la HU) permite establecer la relación entre la hematuria y la presencia de cristaluria secundaria a estas anomalías metabólicas. No existe sin embargo ningún estudio genético que trate de

explicar esta asociación entre HFB y HC/HU/nefrolitiasis, lo que sería ciertamente interesante. Por otra parte, la HC/HU también podría explicar los casos de dolor lumbar intenso asociado a la macrohematuria, a través de la comentada formación de pequeños cálculos intrarrenales. Nuestros datos apoyan esta relación⁵, pues encontramos una mayor frecuencia de dolores lumbares entre los pacientes con HFB e HC/HU asociada. Entre nuestros enfermos con HC/HU, la prevención y tratamiento de estos trastornos (generalmente con hidratación abundante y medidas dietéticas) llevó a una marcada disminución en la frecuencia de brotes de macrohematuria y dolor lumbar a lo largo del seguimiento.

Otros autores han atribuido los cuadros de dolor lumbar a la misma hematuria macroscópica, a través de la formación de cilindros hemáticos intratubulares¹². Interesantemente, los pacientes de este estudio habían sido diagnosticados antes de la biopsia renal (en la que se demostró una HFB además de los referidos cilindros) de «loin pain-hematuria syndrome» habiendo recibido multitud de tratamientos analgésicos previos. Los autores del estudio sugieren que muchos casos de «loin pain-hematuria syndrome» (entidad de patogenia incierta y difícil solución) pueden tener una HFB de base, con brotes de hematuria macroscópica. Sin embargo, el número de casos fue corto y no se determinaron calciuria ni uricosuria.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Como su nombre indica, el pronóstico de la HFB es bueno, con mantenimiento de función renal normal a lo largo del seguimiento. En nuestra serie de familias con HFB (demostrada por biopsia renal), que incluía 30 familias con 78 pacientes con microhematuria, no detectamos insuficiencia renal en ningún caso, tras un seguimiento medio de $10 \pm 4,5$ años. Estos datos concuerdan con la mayoría de las series publicadas⁶⁻⁸. Sin embargo, en algunos trabajos se ha descrito la aparición de proteinuria, HTA e incluso insuficiencia renal en un porcentaje significativo de casos^{13,14}. En uno de estos estudios¹⁴, la presencia de esclerosis segmentaria o global del ovillo glomerular fue un hallazgo frecuente; un 30% de una serie de 19 casos de HFB desarrolló proteinuria importante tras 12 años de seguimiento, con insuficiencia renal moderada en 4 de ellos. Si bien nuestra experiencia, como la de la mayoría de las descripciones publicadas, no confirma la presencia de insuficiencia renal, sí hemos observado en un 12% de nuestros casos el desarrollo de proteinuria, que en algún caso alcanzó rango nefrótico. Nues-

tros casos con proteinuria no mostraron datos distintivos en las biopsias renales (realizadas antes de la aparición de proteinuria) y tampoco observamos una tendencia al desarrollo de proteinuria con la edad. En nuestra serie, la prevalencia de proteinuria fue similar en el subgrupo de pacientes con < 15 años al inicio del seguimiento, 15 a 35 años, 36 a 55 ó > 56 años (10%, 14%, 14% y 8% respectivamente). Es probable que muchos casos con proteinuria/deterioro de función renal correspondan a pacientes homocigotos para la anomalía genética responsable del trastorno, como se comenta en las bases genéticas del cuadro. Sin embargo, se precisan estudios para demostrar estas hipótesis. Por otra parte, se debe tener en cuenta la frecuente asociación de HFB con otras entidades glomerulares, como se comenta más adelante. En algunos casos, la aparición de proteinuria, HTA o insuficiencia renal puede ser secundaria a la patología glomerular específica con la que la HFB se asocia (IgA, nefropatía diabética...).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. ASOCIACIÓN CON OTRAS ENTIDADES GLOMERULARES

La microhematuria persistente, detectada de modo casual, es un hallazgo frecuente y su abordaje diagnóstico sigue siendo un motivo de discusión. En algunas guías de manejo se recomienda un estudio intensivo, con exploraciones agresivas (cistoscopia, arteriografía) que permita descartar causas graves (p. ej. tumores urológicos) y establecer un diagnóstico preciso. En este sentido, diversos autores recomiendan la realización de biopsia renal ante cualquier paciente con microhematuria que no presente contraindicaciones específicas para la misma¹⁵⁻¹⁷. Otros estudios defienden, por el contrario, una actitud más conservadora, evitando exploraciones agresivas (p. ej. biopsia renal) por el buen pronóstico general de los casos. En nuestra opinión, parece fundamental incidir en el posible carácter familiar de la microhematuria en estudio: si ante un paciente que se nos presenta con este dilema realizamos un simple sedimento urinario en familiares de primer grado y encontramos hematuria en alguno de ellos, podemos hablar de microhematuria familiar, con lo que las posibilidades diagnósticas se reducen considerablemente: como describíamos antes, la HFB es con mucho la principal causa de este trastorno familiar, seguida por la IgA y la cristaluria. El hallazgo de microhematuria aislada en varios miembros de una familia, sobre todo si pertenecen a generaciones diferentes, va fuertemente en contra de un síndrome de Alport clá-

sico, en el que la aparición de proteinuria, insuficiencia renal y síntomas extrarrenales (sordera, anomalías oculares) es habitual.

Aparte de este enfoque familiar del diagnóstico, es obligado realizar, además de un estudio general rutinario, pruebas de imagen (ecografía, urografía) para descartar con seguridad causas urológicas de la hematuria. Acorde con nuestra experiencia, la determinación de calciuria y uricosuria en orina de 24 horas es obligada, por ser la HC/HU, causas de hematuria individual o familiar^{11,18} y asociarse frecuentemente con la HFB como apuntábamos anteriormente⁵. Respecto a la biopsia renal, la política del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre ha cambiado en los últimos años: tras varios años de actitud intervencionista, con biopsia renal en los casos de microhematuria persistente, se ha podido acumular una importante experiencia que muestra el buen pronóstico general en cuanto a evolución de función renal. Por ello, en la última década se ha abandonado esta pauta general, insistiendo más en el despistaje del posible carácter familiar de la hematuria y restringiendo la realización de biopsia a aquellos pacientes que además presenten o desarrollen proteinuria significativa. Es necesario insistir en la necesidad de microscopía electrónica para establecer con seguridad el diagnóstico de HFB, por lo que no parece razonable biopsiar a enfermos con microhematuria persistente y proteinuria negativa si no puede realizarse esta técnica. Por último, la caracterización de las bases genéticas de la enfermedad va a permitir el establecimiento de diagnósticos más seguros y con métodos menos cruentos en un futuro próximo.

Algunos estudios han sugerido la asociación de la HFB con otras entidades glomerulares. Cosío y cols.¹⁹ en una revisión de 1.078 biopsias renales encuentran una prevalencia de HFB (es decir adelgazamiento difuso de la MBG) del 5% (54 casos); en 12 de estos casos el adelgazamiento de la MBG fue el único hallazgo histológico, mientras que en 42 restantes se asociaba a otras entidades glomerulares, sobre todo a GN IgA. Otros autores han sugerido también la asociación entre HFB y GN IgA²⁰. Sin embargo, teniendo en cuenta lo comentado anteriormente acerca de la elevada prevalencia de HFB que diversos estudios apuntan^{1,2}, es difícil establecer el significado de estos hallazgos. Por una parte, puede tratarse de nefropatías glomerulares específicas desarrolladas de manera casual en pacientes que presentan una HFB asintomática desde el nacimiento. Así, se han descrito pacientes con HFB (con microscopía óptica normal en unos casos pero con lesiones de glomeruloesclerosis focal en otros) que presentaban un síndrome nefrótico masivo con clara

respuesta a esteroides²¹. Pero se requieren más estudios para delimitar la posible especificidad de algunas asociaciones, sobre todo con la GN IgA.

BASES MOLECULARES

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases genéticas del síndrome de Alport como se puede apreciar en el capítulo correspondiente de este monográfico. En contraste con el síndrome de Alport, la información disponible sobre las bases genéticas de la HFB es muy escasa y preliminar.

El único estudio que aportó indicios serios sobre las bases moleculares de la HFB fue publicado en 1996 por Lemmink y cols²⁴. En una familia con microhematuria y función renal normal sugestiva de HFB, encontraron un ligamiento con los genes *COL4A3* y *COL4A4*; posteriormente demostraron una mutación dentro del gen *COL4A4*, que consistía en una sustitución de glicina por ácido glutámico (Gly897Glu). El probando, un varón de 6 años, mostraba en la biopsia renal zonas de membrana basal adelgazada junto con otras que presentaban irregularidades y engrosamientos; estos cambios histológicos fueron muy sugestivos de síndrome de Alport. Varios años después de la biopsia desarrolló proteinuria moderada. Un dato interesante de este estudio fue el análisis de los progenitores del probando: el padre presentaba hematuria y la mutación del gen *COL4A4* referida. La madre presentaba también hematuria, aunque no se realizó estudio genético de la línea materna. En base a estos hallazgos, los autores formularon la hipótesis de que la HFB (hematuria familiar benigna) tenía su base molecular en el gen *COL4A4*, el mismo gen implicado en los Alport de transmisión autosómica recesiva. El hecho de que el probando (con lesiones sugestivas de Alport en la biopsia) tuviera ambos padres con hematuria podría sugerir que los casos de HFB son portadores de un Alport recesivo; cuando ambas copias del gen son anormales, la histología y la evolución clínica sería la de un síndrome de Alport. Lógicamente estos datos necesitaban confirmación por tratarse de una sola familia; además, la única biopsia disponible no correspondía a una HFB.

En el estudio realizado por nuestro grupo²⁵ demostramos varios hechos de gran importancia en la comprensión de la base genética de la HFB. En 6 de las 11 familias estudiadas útiles para el análisis de ligamiento demostramos un ligamiento con los genes *COL4A3* y *COL4A4*. Estos hallazgos suponen una corroboración de los hallazgos preliminares de Lemmink²⁴, pero en un número extenso de familias

que mostraban todos los datos característicos de HFB. Para mayor fiabilidad, en todas nuestras familias se había establecido el diagnóstico seguro de HFB mediante biopsia renal en uno de sus miembros y además en edades relativamente avanzadas, por lo que la confusión con un síndrome de Alport en estadio inicial parece extremadamente improbable. Pero además en dicho estudio hemos realizado un análisis mutacional, de gran interés por el hallazgo de mutaciones dentro del gen *COL4A4*. Tras el análisis de todos los exones del gen *COL4A3*, se hallaron dos mutaciones: 2954→T (G985V) y 3045→A (G1015E). Ambas mutaciones son de tipo de cambio de sentido (*missense*) cambiando un residuo de Glicina por otro aminoácido. Este tipo de mutación es frecuente en los genes del colágeno tipo IV porque en su estructura cada tercer aminoácido es una glicina; el pequeño tamaño de la glicina permite su colocación en el centro de la triple hélice de la molécula. La sustitución de residuos de glicina por aminoácidos más voluminosos como el ácido glutámico conduce a una distorsión de la estructura helicoidal de la molécula del colágeno tipo IV (ver capítulo correspondiente al Sd. de Alport). La única mutación descrita hasta la actualidad en la HFB, en el estudio de Lemmink²⁴, consistía también en una mutación de cambio de sentido, con una sustitución de una glicina por ácido glutámico.

El análisis del gen *COL4A4* mostró la presencia de 4 nuevas mutaciones. La mutación IVS23-1G→C es una mutación que afecta al procesamiento del ARN (mutación de *splicing*), que resulta en una transcripción anómala del ARN mensajero y por tanto en una proteína anormal; se trata claramente de una mutación patogénica. La mutación 3222insA y la 31 del 11 son mutaciones con alteración del marco de lectura («frameshift mutation»); la incorporación o pérdida de un número no múltiplo de 3 de nucleótidos causa un cambio en la pauta de lectura abierta, dando lugar a una proteína truncada. La mutación 2878 G→A (G960R) es del tipo «cambio de sentido» o «*missense*», dando lugar al cambio de un residuo de glicina por uno de arginina. Nuestros hallazgos muestran, por tanto, que mutaciones en el gen *COL4A3/4* de tipo muy similar a las que se han descrito previamente²⁶⁻²⁸ en pacientes con Alport autosómico recesivo son causantes de la HFB. Es de destacar que en nuestras familias estudiadas genéticamente todos los casos presentaban función renal normal, con proteinuria negativa en 40 de los 42 casos analizados. Estos datos apoyan muy fuertemente la hipótesis de que los pacientes con HFB pueden ser portadores heterocigotos de un síndrome de Alport autosómico recesivo. La importancia de este hecho viene dada por la elevada prevalencia

que la HFB parece tener en la población general, siendo la mayoría de casos descubierta de manera casual. De confirmarse esta elevada prevalencia, aunque no existen datos reales concluyentes sobre HFB, no sería excepcional la trasmisión de anomalías en los genes *COL4A3/4* por parte de ambos progenitores, como sugerían los estudios de Lemmink²⁴. No obstante, se requieren más estudios acerca de las mutaciones en pacientes con HFB y Sd. de Alport autosómico recesivo y dominante, para profundizar en estas hipótesis. Así mismo, queda por investigar si los pacientes con HFB que desarrollan proteinuria e incluso insuficiencia renal presentan anomalías genéticas específicas distintas o bien son portadores de cambios anormales en ambas copias de los genes *COL4A3/4*. Aunque nuestros datos claramente involucran mutaciones en los genes *COL4A3/4* como causantes de la HFB en algunas familias, resulta también evidente la heterogeneidad genética de este trastorno siendo posible que mutaciones en otros genes expresados en la membrana basal glomerular estén involucradas en la patogenia de la enfermedad en algunas familias.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de la HFB. El pronóstico de la entidad, en los casos con microhematuria aislada, es excelente. Por tanto, parece aconsejable realizar revisiones analíticas espaciadas (actualmente las hacemos cada 2-3 años) para detectar la posible aparición de proteinuria o HTA. Si en sucesivas revisiones se mantiene la negatividad de la proteinuria, el riesgo de desarrollarla se reduce considerablemente en nuestra experiencia. En los casos con proteinuria, asociada a HTA o sin ella, el manejo debe ser semejante al de otras nefropatías crónicas proteinúricas: el tratamiento con IECA o con antagonistas de receptores de angiotensina (ARA) es fundamental para reducir la cuantía de la proteinuria y por tanto para inducir un efecto renoprotector^{22,23}. No existen estudios centrados específicamente sobre la HFB y el tratamiento con estos fármacos, pero en nuestra experiencia la respuesta antiproteinúrica es importante, similar a la alcanzada en otras entidades glomerulares como la GN IgA²³.

Se debe vigilar al inicio del seguimiento la presencia de HC/HU o de historia personal o familiar de litiasis renal. En este caso, medidas generales como la hidratación abundante y continuada, dietas hiposódicas y pobres en purinas y, en los casos más rebeldes, ciclos de diuréticos tiazídicos (HC) o de alopurinol (HC), disminuyen el riesgo de nefrolitia-

sis recurrente y de los brotes de hematuria macroscópica y dolor lumbar intenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dische FE, Anderson VER, Keane SJ, Taube D, Bewick M, Parsons V: Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample. *J Clin Pathol* 43: 457-460, 1990.
2. Matsumae T, Fukusaki M, Sakata N, Takebayashi M, Naito S: Thin glomerular basement membrane in diabetic patients with urinary abnormalities. *Clin Nephrol* 42: 221-226, 1994.
3. Tiebosch AT, Frederick P, Van Breda Vriesman PJ, Mooy J, Van Rie H, Van de Wiel T, Wolters J, Zeppenfeldt E: Thin-basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 320: 14-18, 1989.
4. Praga M: New insights into familial microhematuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8: 173-177, 1999.
5. Praga M, Martínez MA, Andres A, Alegre R, Vara J, Morales E, Herrero JC, Novo O, Rodicio JL: Association of thin basement membrane nephropathy with hypercalciuria, hyperuricosuria and nephrolithiasis. *Kidney Int* 54: 915-920, 1998.
6. Aarons I, Smith PS, Davies RA, Woodroffe AJ, Clarkson AR: Thin membrane nephropathy: a clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 32: 151-158, 1989.
7. Saxena S, Davies DJ, Kirsner RLG: Thin basement membranes in minimally abnormal glomeruli. *J Clin Pathol* 43: 32-38, 1990.
8. Goel S, Davenport A, Goode NP, Shires M, Hall CL, Harrison PR, Maciber AG: Clinical features and outcome of patients with thin and ultrathin glomerular membranes. *Q J Med* 88: 785-793, 1995.
9. Stapleton FB, Roy S, Noe NH, Jerkins G: Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 310: 1345-1348, 1984.
10. Cervera A, Corral MJ, Gómez-Campderá FJ, De Leca AM, Luque A, López-Gómez JM: Idiopathic hypercalciuria in children: Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand* 76: 271-278, 1987.
11. Andrés A, Praga M, Bello I, Díaz-Rolón JA, Gutiérrez-Millet V, Morales JM, Rodicio JL: Hematuria due to hypercalciuria and hyperuricosuria in adult patients. *Kidney Int* 36: 96-99, 1989.
12. Hebert LA, Betts JA, Sedmak DD, Cosío FG, Bay WH, Carlton S: Loin-pain hematuria syndrome associated with thin glomerular basement membrane disease and hemorrhage into renal tubules. *Kidney Int* 49: 168-173, 1996.
13. Dische FE, Weston MJ, Parsons V: Abnormally thin glomerular basement membranes associated with hematuria, proteinuria or renal failure in adults. *Am J Nephrol* 5: 103-109, 1985.
14. Nieuwhof CMG, De Heer F, de Leeuw W, Van Breda Vriesman PJ: Thin GBM nephropathy: premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure. *Kidney Int* 51: 1596-1601, 1997.
15. Tiebosch AT, Wolters J, Frederik P, van der Wiel TW, Zeppenfeldt E, Van Breda Vriesman PJ: Epidemiology of idiopathic glomerular diseases: a prospective study. *Kidney Int* 32: 112-116, 1987.
16. Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W, De Heer F, De Leeuw P, Zeppenfeldt E, Van Breda Vriesman PJ: A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. *Kidney Int* 49: 222-225, 1996.
17. Trachtman H, Weiss RA, Bennet B, Greifer I: Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney Int* 25: 94-99, 1984.

18. Praga M, Alegre R, Hernández E, Morales E, Domínguez-Gil B, Carreño A, Andrés A: Familial microscopic hematuria caused by hypercalciuria and hyperuricosuria. *Am J Kidney Dis* 35: 141-145, 2000.
19. Cosío FG, Falkenheim ME, Sedmak DD: Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies. *Kidney Int* 46: 471-474, 1994.
20. Lanteri M, Wilson D, Savage J: Clinical features in two patients with IgA GN and thin basement membrane disease. *Nephrol Dial Transplant* 11: 791-793, 1996.
21. Nogueira M, Cartwright J, Horn K, Doe N, Shappell S, Barrios R, Coroneos E, Truong LD: Thin basement membrane disease with heavy proteinuria or nephrotic syndrome at presentation. *Am J Kidney Dis* 35: E15, 2000.
22. Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 57: 1803-1817, 2000.
23. Praga M, Morales E: Renal damage associated to proteinuria. *Kidney Int* (en prensa).
24. Lemmink HH, Nillesan Wn, Mochizuki T, Schroder CH, Brunner HG, Van Oost BA, Monnens LAH, Smeets HJM: Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha-4 gene. *J Clin Invest* 98: 1114-1118, 1996.
25. Badenas C, Praga M, Tazón B, Heidet L, Arrondel C, Armengol A, Andrés A, Morales E, Camacho JA, Lens X, Dávila S, Milà M, Antignac C, Darnell A, Torra R: Mutations in the COL4A4 and COL4A3 genes cause familial benign hematuria. *J Am Soc Nephrol* 13: 1248-1254, 2002.
26. Smeets H, Knoers VV, Van de Heuvel LP, Lemmink HH, Schroder CH, Monnens LA: Hereditary disorders of the glomerular basement membrane. *Pediatr Nephrol* 10: 779-788, 1996.
27. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y y cols.: Identification of mutations in the a3(IV) and a4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 8: 77-82, 1994.
28. Lemmink HH, Nillesan Wn, Mochizuki T, Schroder CH, Brunner HG, Van Oost BA, Monnens LAH, Smeets HJM: Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha-4 gene. *J Clin Invest* 98: 1114-1118, 1996.