

İNCE GLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN İÇEREN NEFROPATİLER

NEPHROPATHIES WITH THIN GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE

Duygu Ölmez, Salih Kavukçu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

Makroskopik hematüri hastaları, mikroskopik hematüri ise hekimleri alarma geçirir. Ağır proteinüri, eritrosit silendirlerinin varlığı ya da idrarda bulunan eritrositlerin küçük ve dismorfik olması renal nedenleri düşündürür. Üriner sistemin ultrason, intravenöz ürografi ve sistoskopiyle incelenmesiyle kanama nedeninin saptanamaması halinde de yine böbrek patolojileri akla gelir (1). Çocukluk çağında başlayan glomeruler kökenli izole hematüri nedenleri arasında en sık rastlananları Alport sendromu, IgA nefropatisi ve benign familial hematüridir (2).

Alport sendromu hematüri, sensörinöral işitme kaybı, göz bulguları ve glomeruler bazal membranda yapısal defektlerle karakterize progresif bir herediter nefropatidir. Çoğunlukla X'e bağlı kalıtılmakla birlikte, otozomal formları da bildirilmiştir (3). Alport sendromundaki temel defekt kollajen IV genindeki pek çok mutasyondan biridir ve bu mutasyon böbrek, lens veya cochleanın bazal membranında fenotipik ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (4,5). Tıp IV kollajen laminin, nidojen (entaktin) ve proteoglikanlarla beraber bazal membranı oluşturan başlıca elemandır. Bazal membranlar büyüyen hücreler için fiziksel destek sağlarlar ve doku kompartmanları arasında yarı geçirgen moleküler bir elektriki ve fiziksel bir bariyer görevi görürler. Elektron mikroskopuyla incelendiğinde bazal membranların amorf yapıda iki tabakadan oluştuğu görülür: lamina lucida ve lamina densa. Glomeruler bazal membran gibi bazı bazal membranların ise her iki tarafında da hücreler vardır ve endotelial ve epitelyal bazal membranların birleşmesi sonucu oluşurlar. Bu şekilde ortada lamina densa ve her iki tarafında lamina lucidanın bulunduğu üç tabakalı yapı oluşur (6). Alport sendromunda renal biyopsi materyaline ait elektron mikroskopik incelemede lamina densada ayrılma ve glomeruler bazal membranda sıklıkla değişik derecelerde kalınlaşma (4) daha az oranda da inceleme saptanır. Kollajen IV al ve a2 olmak üzere iki ana, ct3, a4, a5 ve a6 olmak üzere de dört adet daha az görülen isoformdan oluşur. Kollajen

IV'ün bu 6 isoformu 3 ayrı kromozom üzerinde 6 gen tarafından kodlanır: COL4A1 ve COL4A2 13. kromozomda, COL4A3 ve COL4A4 2. kromozomda ve COL4A5 ve COL4A6 X kromozomundadır (4,5). Mutasyonlar X'e bağlı kalıtılan formda COL4A5'te, otozomal resesif ve dominant tipte ise COL4A3 veya COL4A4 geninde saptanmıştır (7,8). Glomeruler bazal membrandaki karakteristik özelliklerin ileri yaşlarda gelişebileceği öne sürülmektedir (6). İnceleme otozomal resesif formdaki gibi kalıcı tek bulgu olabildiği gibi (9), glomeruler bazal membrandaki değişikliğin başlangıç bulgusu da olabilir (10). Alport sendromlu bir erkek hastanın 9 ve 18 yaşlarında yapılan böbrek biyopsilerinden ilkinde glomeruler bazal membranda yaygın inceleme varken ikincisinde karakteristik kalınlaşma ve ayrılma gözlenmiştir (10). Klinik tanı hematüri, proteinüri veya progresif kronik böbrek yetmezliğine ilişkin aile hikayesi ve sıklıkla eşlik eden yüksek tonda sensörinöral işitme kaybı ve/veya oküler anomalilerle konur (11). Oküler bulgulardan anterior lentikonusun %10-30'unda görüldüğü ve patognomonik olduğu bildirilmiştir (8). Klasik olarak erkeklerde hematüri ve sağırılık erken yaşta görülür ve ikinci dekatta böbrek yetmezliği gelişir. Kızlarda hastalığın erkeklere göre daha hafif seyrettiği bilinir (7). Leiomyomatozis, hematolojik anomaliler ve mental retardasyonla birlikteliği bildirilmiştir (12). İmmünohistokimyasal olarak glomeruler bazal membrandaki kollajen IV isoformları çeşitli antijenlere karşı oluşan antikorların saptanmasıyla gösterilebilir. X'e bağlı kalıtılan Alport sendromunda mutant gen nedeniyle glomeruler bazal membranda olması gereken a5 antijeni saptanamamaktadır (13). Glomeruler bazal membranda X'e bağlı kalıtılan formda a5'in , otozomal resesif formda ise a3 veya a4'ün saptanamaması Alport sendromu için spesifiktir ancak sensitif değildir (8). Bu nedenle kollajen a3-a5'in pozitif saptanması Alport sendromu tanısından uzaklaştırılmaz (14).

Benign familial hematüri persistan veya rekürren hematüriyle giden, nadiren epizodik gross hematürinin

de görüldüğü, otozomal dominant geçişli ve renal fonksiyonların normal olduğu bir klinikopatolojik antitedir (15,16,17). Az da olsa otozomal resesif ya da sporadik geçiş gösterdiği de bildirilmiştir (17). Populasyonun en azından %1'inde görüldüğü ve böbreği enfeksiyon, hipertansiyon ve taştan sonra en fazla etkileyen durumlardan biri olduğu bildirilmektedir (19). Çocukluk çağında nedeni bilinmeyen hematürisi olan vakaların yaklaşık 1/5'inden sorumludur (18). Çocuk ve erişkinlerdeki persistan glomerüler hematürinin en sık nedeni olarak bilinmektedir (19). Düşük derecede proteinüri ve yan ağrısı görülebildiği (20), işitme kaybı gibi böbrek dışı semptomların ise görülmeyeceği bildirilmiştir (17). Kızları ve erkekleri eşit sıklıkta etkiler (21). Kızlarda daha sık görüldüğüne dair bildiriler de mevcuttur (22). Aile öyküsünde sağlıklık ve böbrek yetmezliğinin olmamasının tanıda önemli olduğu bildirilir (23). Hastaların yarısından fazlasında ailede hematüri öyküsü mevcuttur, %90'dan fazla hastanın ailesinde mikroskobik hematüri saptanır (20). Böbrek biyopsi materyali ışık mikroskobu ile incelendiğinde normal ve immünflorasansı negatiftir (24). Elektron mikroskobuyla incelendiğinde ise glomerüler bazal membranda belirgin incelmeye görüldüğünden dolayı "ince bazal membran hastalığı" olarak da adlandırılır (25). Tanı için en az bir glomerülden yaygın ya da segmental bazal membran incelmeye görülmelidir (23). Membranda ayrılma (20), ayaksı çıkıntılarının kaybı da görülebilen bulgulardandır (26). İnce bazal membran nefropatisinde incelenen özelliklerle lamina densa tabakasında olduğu bilinmektedir (27). Normal koşullarda yaş ilerledikçe glomerüler bazal membran kalınlığının arttığı, biyokimyasal yapısının da değiştiği bildirilmektedir (6,27). Bu nedenle hastalığı tanımlamada glomerüler bazal membran kalınlığının yaşa ve cinse bağlı olarak değiştiğini bilmek önem taşır (17,27). Glomerüler bazal membran kızlarda erkeklerden daha ince bulunmuştur (27). Normal glomerüler bazal membran kalınlığının alt sınırı 250-264-280 nm (28,29,30) ve ortalama kalınlığı 350+43 nm olarak bildirilmiştir (29). Glomerül bazal membran kalınlığının erişkinlerde her iki cins için de <200 nm saptanmasının tanı koydurucu olduğu ifade edilir (23,29). Morita ve arkadaşları, bir yaşındaki bir çocuğun glomerüler bazal membran kalınlığının 100-340 nm arasında ölçüldüğünü, yaşla glomerüler bazal membran kalınlığının arttığını ve dokuz yaşında platoya ulaştığını bildirmişlerdir. Dokuz yaş ve sonrasında 190-440 nm arasındaki glomerüler bazal membran değerlerinin normal olarak kabul edildiği ifade edilmiştir (31). Ramage ve arkadaşları da cinse bağlı olmaksızın yaş ve yüzey alanı arttıkça glomerüler bazal membran kalınlığının ve 11 yaşından sonra kalınlaşma oranında azalmanın başladığını

göstermişlerdir (32). Glomerüler bazal membran kalınlığını ölçmede çeşitli yöntemler vardır. Glomerüler bazal membran kalınlığı endotelin dış kenarı ile epitel hücrelerinin iç kenarı arasındaki uzaklık ölçülerek hesaplanmaktadır. Harmonik ortalama yönteminde biyopsi tekniğinden etkilenmeyen ve ince görünen alanlarda ölçümler yapılmaktadır. Aritmetik ortalama ise bir ya da iki glomerülden ölçümler yapılmakta ve bunların ortalaması alınmaktadır. Das ve arkadaşları aritmetik ortalama yönteminin daha gerçekçi, ucuz ve kolay bir yöntem olduğunu öne sürmektedirler (33). Bu konudaki en geniş kapsamlı çalışma ise Ramage ve arkadaşları tarafından çocuklar üzerinde yapılmış ve harmonik ortalama yönteminin glomerüler bazal membran kalınlığını ölçmede altın standart olduğu ifade edilmiştir (32). Alport sendromundan farklı olarak ince glomerüler bazal membran nefropatisinde glomerüler bazal membranın yapısal görünümü normaldir (26). İnce glomerüler bazal membran nefropatisinden (İBMN) sorumlu olan anormal protein ve genetik defekt bilinmemektedir (34). Henüz bilinmeyen anormal genin, glomerüler bazal membran ve diğer bazal membranlardaki yapısal bir proteini kodlamış olabileceği düşünülmektedir (35). İnce glomerüler bazal membran nefropatisindeki diğer renal bazal membranların gelişimini değerlendirmek üzere 44 hastada proksimal tübüler bazal membran kalınlığı ölçülmüş ve normal bulunmuştur (28). İnce glomerüler bazal membran nefropatili 17 olgunun göz bulguları değerlendirildiğinde Alport sendromu için karakteristik olan lezyonların görülmeyeceği saptanmıştır. Bu bulgu, anormal proteinin böbreğe göre gözde daha nadir dağıldığına veya böbreğin bazal membranına kıyasla gözün bazal membranı için daha az önemli olduğuna bağlanmıştır. Ayrıca proteinin, ince bazal membran nefropatisinden sorumlu mutasyonlardan az etkilenmiş olabileceği de öne sürülmüştür (34). Hastalığın insidansı, nedeni ve prognozu çok açık değildir (1). İnce glomerüler bazal membran hastalığının prevalansı çocukluk çağında %3.7-5 (30,36) ve erişkin dönemde %5-9 olarak saptanmıştır (23,37). Transplantasyon için kullanılmak üzere biyopsi yapılan 76 donör böbreğinde %5.2 oranında ince glomerüler bazal membran saptandığı bildirilmiştir (37). Hastaların çocukluk yaş grubunda ortalama 7.5-10 (2,38), erişkin dönemde ise 32-36 yaşları arasında tanı aldığı bildirilmektedir (15,23,29). Genellikle böbrek dışı anomalilerin eşlik etmediği ve her iki cinste de eşit görülen bu hastalığa (15) ait son bilgiler benign familial hematürinin uzun dönemde "benign" olmayabileceğini düşündürmektedir (8). Hipertansiyon, proteinüri ve %30'lara varan oranlarda görülebilen böbrek yetmezliği insidansı artmış derecedeki fokal global glomerulosklerozla ilişkili bulunmuştur (15). Renal yetmezliğin sekonder olarak

gelişen IgA glomerulonefritine, tanı konulamayan IgA hastalığı veya X'e bağlı Alport sendromuna ya da eşlik eden rastlantısal hastalığa bağlı gelişebileceği de düşünülmektedir (19). Nadir de olsa ağır proteinüri gelişen vakalar bildirilmiştir (39). Proteinürinin eşlik eden glomerüler lezyonlara veya glomerüloskleroza bağlı görülebileceği ifade edilmektedir (19). Bu bulgular artık "ince glomerüler bazal membran hastalığı" (ince GBMH) ve "familial benign hematüri" (FBH) terimlerinin birbiri yerine kullanılmaması gerektiğini düşündürmektedir (23). Proteinüri, hipertansiyon, renal yetmezlik gibi atipik özellikler varlığında veya IgA hastalığı ve X'e bağlı Alport sendromu klinik olarak dışlanamadığında renal biyopsi yapılması önerilmektedir (19). İnce glomerüler bazal membran diğer glomerulopatilerle birlikte görülebilir (23). IgA nefropatisi (23,40), membranoproliferatif glomerulonefrit (41), mezengial proliferatif glomerulonefrit, fokal glomerüloskleroza, kresentik glomerulonefrit, trombotik trombositik purpura (23), akut tubuler nekroz (23,42), sistemik lupus eritematozus (23, 43), akut interstisyel nefrit (23,30), "loin pain sendromu" (21), Alport sendromu (10,44) insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (45) ile birlikteliği gösterilmiştir. Minimal lezyon hastalığında %50 oranında bazal membran incelenmesi saptandığı bildirilmiştir (46). Atipik antiglomerüler bazal membran hastalığı olan iki olguda ince glomerüler bazal membran tespit edilmiştir. İnce glomerüler bazal membranın toksik veya enfeksiyöz ajanlara karşı Goodpasture antigenini açığa çıkardığı ve antigenik profilini değiştirerek immun cevabın gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. (47) (Şekil 1) İnce bazal membran nefropatisi sık görüldüğünden eşlik eden bu hastalıkların rastlantısal olabileceği öne sürülmektedir (19). İnce glomerüler bazal membran nefropatisinde glomerüler bazal membrandaki inceleme genellikle yaygın olmakla birlikte, membranın en azından %50'sini içerecek oranda fokal bir inceleme de olabileceği belirtilmektedir (17). Glomerüler bazal membrandaki fokal incelenmenin çeşitli glomerüler hastalıklarda görülebileceği (27), ince glomerüler bazal membran nefropatisinde görülen incelemeden ayırt edilmesi gerektiği bildirilmektedir (29). Bununla birlikte pek çok nefropatide ince glomerüler bazal membran nefropatisi ile uyumlu biyopsi bulguları saptanmıştır (10,23,41,48). Glomerüler bazal membran incelenmesinin görüldüğü pek çok kazanılmış glomerulopatide, hasta ailesine ait idrar incelemesi yapılmadığından, ince glomerüler bazal membran nefropatisi ve akkiz glomerulopati birlikteliğinin olmadığını söylemek güçtür. İnce glomerüler bazal membranın diğer glomerulopatilerle birlikteliğini göstermek amacıyla yapılan 1078 erişkin olgunun katıldığı bir seride, ince glomerüler bazal membran %5

oranında saptanmıştır. Bu seride ince glomerüler bazal membranın %24 oranında tek başına, %76 oranında da diğer glomerulopatilerle beraber görüldüğü bildirilmiştir. İnce glomerüler bazal membran incelenmesinin diğer glomerulopatilerle beraber görüldüğü grupta yüksek oranda ailesel hematürinin saptandığı ve bu bulgunun ince glomerüler bazal membran hastalığı ve akkiz glomerulopati olmak üzere iki ayrı hastalığın varlığını desteklediği ifade edilmiştir. İnce glomerüler bazal membranın IgA nefropatisi ile birlikteliğinde prevalansının %12'e, mesengial proliferatif glomerulonefritle birlikteliğinde ise %13'e yükseldiği görülmüştür. Prevalanstaki bu artışın, ince glomerüler bazal membranın diğer hastalıkların gelişimine zemin hazırlamasına bağlı olabileceği ifade edilmiştir (23). Bir başka çalışmada da hematüri ve böbrek biyopsisinde vasküler C3 depolanması olan 17 pediatrik hasta incelendiğinde, hastaların %71'inin erkek olduğu, %35'inin ailelerinde hematüri öyküsü bulunduğu görülmüştür. Hastaların 7'sinde (%41.1) elektron mikroskopik incelemede saptanan bazal membran incelenmesinin akut glomerulonefrit gibi altta yatan immünolojik bir olaya bağlı olabileceği belirtilmiştir (49). (Şekil 1)

Benign familial hematüri hastalarının tümünde olmasa bile (18) bazılarında, otozomal geçişli Alport sendromunda olduğu gibi COL4A3-COL4A4 mutasyonu gösterilmiştir (7,50). Avustralya'da yapılan bir çalışmada 22 ince glomerüler bazal membranlı hastanın aileleri tarandığında %36 oranında COL4A3-COL4A4 ve %10 oranında COL4A5 mutasyonu saptandığı ve bunların sırasıyla otozomal resesif ve X'e bağlı Alport sendromunda da görüldüğü bilinmektedir (22). a3 ve a4 zincirlerini kodlayan COL4 genine ait homozigot mutasyonlar otozomal formdaki Alport hastalığını oluştururlar ve homozigotlar klasik Alport sendromuna ait semptomlarla gelirken; heterozigotlar hematüri (%60), proteinüri (%10) ve işitme kaybı (%20) ile gelirler, son dönem böbrek yetmezliği ise oldukça az görülür. Bu nedenle otozomal resesif Alport taşıyıcıları ile benign familial hematüri hastaları pratikte benzerdir (20). Otozomal dominant geçiş gösteren Alport sendromlu bir ailenin sadece bazı fertlerinde geç dönemde renal yetmezliğin geliştiği ve işitme kaybının görülmediği (7), diğer yandan BFH'nin de geç dönemde renal yetmezliğe neden olabileceği (15) ve bazı ailelerde %10'a varan oranlarda sağrılık gibi böbrek dışı semptomların görüldüğü (20) bilirse, tüm fenotipik özelliklerin görülmediği Alport sendromlu olguların ince glomerüler bazal membran nefropatisinden ayrımının güçlüğü daha kolay anlaşılabilir. Alport sendromlu hastalarda sensörinöral işitme kaybının %15 oranında görülmemesi, aile hikayesinin %10 oranında olmaması yeni mutasyonların varlığını düşündürmektedir (8).

Klinisyenler için çok önemli olan moleküler analiz de tamda sınırlı yarar sağlamaktadır (25). Glomerüler bazal membranın immünohistokimyasal olarak a3 ve a5 için boyanması ise ince GBMH'da normal ya da sadece hafif azalmıştır (51). Ağır otozomal resesif Alport sendromu ve ince glomerüler bazal membran nefropatisinin COL4A3/A4 mutasyonlarındaki miktar farklılıklarına bağlı geliştiğini savunulara göre (16), bir alleldeki bir mutasyon ince glomerüler bazal membran nefropatisini oluştururken, iki mutasyon daha ciddi bir hastalık olan Alport sendromunu oluşturur ve ince GBMH, Alport sendromunun fenotipik bir varyantıdır (25). Bazı olgularda glomerüler bazal membranda incelmeden ayrılmaya doğru bir ilerleme görülebildiğinden, kritik bir zamanda yapılacak biyopside aynı anda her iki patolojinin de görülebilmesi mümkün olabilir. Reeders'e göre her iki hastalık tek bir hastalığın iki ayrı varyantıdır (35). Benign familial hematurisi hastalarının otozomal resesif ve X'e bağlı Alport sendromu için taşıyıcı olabileceği öne sürülmüştür (20). İki hastalığın da bir arada görüldüğü ailelerin varlığından dolayı tüm aile bireylerinin ayrıntılı incelenmesi önem taşır (44) .

İnce glomerüler bazal membran nefropatisi ile bazı özellikleri benzer olan "loin pain sendromu" özellikle genç kızlarda görülen, açıklanamayan tek taraflı ya da bilateral yan ağrısı ile ve gross ve/veya mikroskopik hematurisi ile seyreden bir sendromdur. Bu hastalardaki gross hematurisi ince glomerüler bazal membran hastalığındakine benzer, çünkü renal biyopside glomerüler orijinli hematurisi olduğunu düşündürten renal tübüller içinde eritrositler ve elektron mikroskopik incelemede glomerüler bazal membranda incelleme görülür. Renal tübüllerin küçük bir parçasında tıkanma glomerüler filtratta geri kaçışa, renal parankimal volümde genişlemeye ve renal kapsülde gerilmeye neden olarak ağrı hissini doğurur. Angiokonverting enzim inhibitörü olan enalapril ile gross hematurisi ataklarının ve yan ağrısının azaldığı bilinir. İnce glomerüler bazal membran hastalığı olan olgularda da glomerüler hidrostatik basınç bu şekilde azaltılarak glomerüler hemoraji azaltılabilir. Bu sendromdaki gross hematurisi nedeninin ince glomerüler bazal membran hastalığı ve buradaki ince glomerüler bazal membran rüptürü nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Bu rüptür nedeniyle renal tübüllere olan kanama gross hematuriyeye ve yan ağrısına neden olabilir. Hebert ve arkadaşları loin pain sendromunun nedeninin ince glomerüler bazal membran olduğunu düşündükleri 7 olgu yayınladılar (21). Gross hematurisi olan ince glomerüler bazal membranlı bir hastada renal tübüllerin kanla masif obstrüksiyona uğraması ve gelişen akut tübüler nekroz, yan ağrısından ve akut böbrek yetmezliğinden sorumlu tutulmuştur. İnce glomerüler bazal membranda akut böbrek yetmezliği bildirilmediğinden bu durumun kullanılan warfarin

tedavisiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (42). İnce glomerüler bazal membran hastalığı olan bir baba ve kızında da bu sendromda görüldüğü gibi yan ağrısı görülmesi dikkat çekicidir (25).

Hiperürükozüri ve hiperkalsiüri çocuk ve erişkinlerdeki gross veya mikroskopik hematurinin iyi tanımlanan nedenlerindedir (52,53,54,55,56). Ağrısız hematurisi ve idiopatik hiperkalsiüri bulunan çocuklarda izlemede kalsiyum oksalat taşı geliştiği görülmüştür (52,53). Hematurisi nedeniyle tetkik edilen 83 olgunun bulunduğu bir seride 23 (%28), 215 olgunun bulunduğu başka bir seride ise 76 kişide (%35) artmış idrar kalsiyum atılımı (4mg/kg/gün üzerinde) saptanmıştır (54,55). Hematurinin nedenine yönelik metabolik bozukluklarının değerlendirilmesi amacıyla 250 çocuk incelendiğinde %27 oranında idiopatik hiperkalsiüri, %4 oranında hiperürükozüri, %11 oranında da nefrolithiasis saptanmıştır (56). İdrardaki metabolik bozuklukların hangi mekanizmalarla hematuriyeye neden olduğu henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Persistan hiperkalsiüri ve /veya hiperürükozürinin mikrokristal yapımını indükleyerek tübüler epitel hasarlanması yaptığı ve kanamaya neden olduğu düşünülmektedir (24). Hiperkalsiüri ve hiperürükozüriye bağlı kanamanın glomerül dışı olduğu görüşü, idrar sedimentindeki dismorfik olmayan eritrositler demonstre edilerek desteklenmiştir (58). Praga ve arkadaşları 54 aileye ait 135 olguyu incelediklerinde ailesel mikrohematuriyeye sebep olarak %80 oranında ince bazal membran nefropatisini, %10 oranında IgA nefropatisini ve %10 oranında da hiperkalsiüri ve hiperürükozüriyi saptamışlardır (58). Praga ve arkadaşları bir başka çalışmalarında 27 ince bazal membran nefropatili hasta ve persistan mikrohematurisi olan 19, mikrohematurisi olmayan 25 birinci derece akrabayı taradılar. İnce glomerüler bazal membran nefropatisi olanların 10'unda (%37) ve mikrohematurisi olan akrabaların 8'inde (%42) hiperkalsiüri ve/veya hiperürükozüri saptadılar. Mikrohematurisi olmayan akrabalar ile persistan mikrohematurisi olan Ig A nefropatili 27 hasta ve 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grupta ise bu oran daha düşük bulundu. İnce glomerüler bazal membran nefropatili hastalarda nefrolithiasis %25 oranında görülürken Ig A nefropatilerde %3 oranında saptandı. Hiperkalsiüri ve hiperürükozüri olan ince glomerüler bazal membran nefropatili hastalarda ve mikroskopik hematurisi saptanan akrabalarında nefrolithiasis %44, gross hematurisi atakları %44 ve yan ağrısı epizodları % 27 oranlarında bulundu. Bu oranlar hiperkalsiüri ve hiperürükozüri saptanmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. İnce glomerüler bazal membran nefropatili olgular ve mikrohematurisi olan birinci derece akrabaları incelendiğinde mikrohematurinin hiperkalsiüri veya hiperürükozüriye bağlı olmadığı görüldü. Hiperkalsiüri ve hiperürükozüriye yönelik

tedaviye rağmen izlemede mikrohematüri devam ediyordu ve idrar sedimenti faz—kontrast mikroskopuyla incelendiğinde yüksek oranda dismorfik eritrositler mevcuttu. Praga ve arkadaşları ince glomerüler bazal membran nefropatili olgulardaki yan ağrısı epizodlarının ve gross hematüri ataklarının ise hiperkalsiüri ve hiperürükozüri varlığıyla açıklanabileceğini öne sürdüler (24). İnce glomerüler bazal membran hastalığında bildirilen gross hematüri ataklarının (15) hiperkalsiüri ve hiperürükozüri olanlarda daha yüksek oranda görülmesi ve bunlara yönelik tedaviyle atak geçiren kişi sayısının ve atak sıklığının azalması anlamlı bulundu. Aynı şekilde daha önce de Hebert ve arkadaşlarının ince glomerüler bazal membranlı hastalarda bildirdiği yan ağrısı epizodları (21) bu çalışmada hiperkalsiüri ve hiperürükozüri olanlarda daha yüksek oranda mevcuttu (24). Hebert ve arkadaşlarının çalışmasındaki loin pain sendromlu olgularda ise idrar kalsiyum ve ürik asit atılımı değerlendirilmemişti (21). Praga ve arkadaşları 27 IgA nefritli hastanın %11'inde hiperkalsiüri ve hiperürükozüri, %3'ünde de nefrolitiasis saptadılar. Olguların ailelerinde nefrolitiasis görülme oranı %7 idi (24). İdiopatik hiperkalsiüri nedeniyle izlenirken IgA nefriti gelişen az sayıda çocuk olgu da bildirilmiştir (59,60).

Tiebosch ve arkadaşları rekürren makroskopik ve persistan mikroskopik hematürisi olup renal fonksiyonları normal saptanan 80 erişkin hastada, ince glomerüler bazal membran nefropatisinin insidansını araştırdılar. Olguların 18'inde ince glomerüler bazal membran nefropatisi, 27'sinde idiyopatik IgA nefropatisi saptandı. Persistan mikroskopik hematürisi olan olgularda ince glomerüler bazal membranlı olguların insidansı Ig A nefropatili olgulara benzerdi (29). İzole hematürisi olan 40 erişkin hastada yapılan benzer bir çalışmada da IgA nefropatisi %40 saptanma oranı ile izole hematürili hastalardaki başlıca patolojik bulgu olarak bildirildi (61). Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalardan altı ayı aşan tekrarlayan makroskopik hematürisi veya devam eden mikroskopik hematürisi olan 322 olgunun katıldığı bir seride Alport sendromu %27, IgA nefriti %24, ince glomerüler bazal membran nefropatisi ise %15 oranında saptandı. Bu çalışmada Alport sendromunun görülme sıklığındaki artışın indeks vakaların ikizlerinin de çalışmaya dahil edilmesine bağlı olabileceği ifade edildi. IgA nefritinde erkek, ince glomerüler bazal membran nefritinde ise kız üstünlüğü anlamlı düzeyde bulundu (2). Persistan mikrohematürisi olan 130 çocuk olgunun katıldığı bir çalışmada %12 saptanma oranı ile ince bazal membran nefropatisi en sık saptanan hastalıktı (38). Piel ve arkadaşları da persistan hematürisi olan 57 çocuğun 1/3'ünde ince glomerüler bazal membran saptadılar (62). IgA nefriti tüm dünyada renal biyopsinin yaygın

olarak yapıldığı yerlerde en sık saptanan glomerulonefrittir. Çeşitli nedenlerle renal biyopsi yapılan 432 çocuk olgunun katıldığı bir seride en sık görülen glomerulonefrit %18,8 saptanma oranı ile IgA nefritidir (36). Mezengial IgA depolanmasının immünohistokimyasal bulgularla gösterilmesiyle diğer glomerüler hastalıklardan ayrılır (63). IgA'nın mezengiumda depolanmasının; orada tutunmasını sağlayan bir ya da fazla sayıdaki fizyokimyasal özelliğine veya orada depolanma veya intrinsek olarak mezengiumda bulunan bir antijene bağlanmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. IgA nefritinin patogenezi açıklamak için öne sürülen başlıca dört teori vardır: 1) Bazı antijenlerin mukozayla çaprazlaşma yeteneği 2) Mukozal bariyerdeki yaygın bir defekt 3) IgA yapısındaki intrinsek bir defekt 4) İmmün regülasyondaki otoimmüniteyi de içeren bir defekt (64). Olguların çoğunda IgA nefriti bilinen öncü bir lezyon ya da birliktelik olmaksızın izole renal hastalık olarak görülür ve primer IgA nefriti olarak adlandırılır. Henoch-Schonlein Purpurasındaki IgA bağımlı sistemik vaskülit birlikteliğinde olduğu gibi IgA nefritine predispozisyon yaratan ve sekonder IgA nefritini meydana getiren bazı durumlar vardır. En iyi tanımlanan birliktelikler romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter's sendromu, çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, kronik karaciğer hastalığı ve viral hastalıklardan HIV ve endemik bölgelerdeki hepatit B enfeksiyonlarıdır (63). Crohn hastalığının ince glomerüler bazal membran nefropatisi ve IgA nefriti ile birlikteliği bildirilmiştir. (65) IgA nefritinin ailevi bildirimi patogenezi kalıtsal bir mekanizmanın da olduğunu düşündürmektedir (66). Çocuklarda daha siktir ve yaşla sıklığı azalır. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha siktir (64). Hastaların %40-50'si rekürren makroskopik hematüriyle başvurur. Genelde hematürinin mukozal enfeksiyon veya egzersizle eş zamanlı görüldüğü bildirilir (63). Bu, enfeksiyondan 7-14 gün sonra makroskopik hematürinin görüldüğü postenfeksiyöz glomerulonefritten ayrımını sağlar (64). Olguların % 30-50'sinde asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri başlangıç bulgusudur. Nefrotik sendrom nadir görülür, olguların sadece %5'inde başlangıçta mevcuttur. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde sık olmasa da IgA nefriti ve minimal lezyon hastalığı birlikteliği bildirilmiştir. Akut renal yetmezlik makroskopik hematüri birlikteliğiyle ve kresentrik IgA nefritine bağlı olarak bildirilmiştir ve sadece %5 oranında görülür. Kronik böbrek yetmezliğinin ise % 10-20 oranında görüldüğü öne sürülür. Yaygın mezengial IgA depozitlerinin tanısız önemi olduğu ve elektron mikroskopundaki elektron dense depozitlerle paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca C3, IgG, daha az oranda da IgM depolanması tanımlanmıştır. Işık

mikroskobu bulguları minimal değişikliklerden fokal segmental glomeruloskerozu andıran segmental veya yaygın mezengial hiperselüleriteye dek değişir. İnce glomerüller bazal membran nefropatisinde tanımlanandan ayrılamayacak derecede yaygın glomerüller bazal membran incilmesi IgA nefritinde bildirilmiştir (63). IgA glomerülo nefritli 83 olgunun katıldığı bir seride %12 oranında fokal ya da yaygın glomerüller bazal membran incilmesi saptanmıştır (23). IgA nefriti ve ince bazal membran nefropatisi arasındaki bu benzerliğin öneminin henüz aydınlatılmadığı ifade edilir. Deri biyopsisi, serum IgA, IgA-romatoid faktör, Ig A-immün ve IgA-fibronektin komplekslerinin IgA nefriti için diagnostik olduğu öne sürülmektedir ancak bunlar renal biyopsinin yapılmamasını gerektirecek bir sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Genel yaklaşıma göre mikrohematüri ile beraber 24 saatte Igm'nin üzerinde proteinürisi olanlara biyopsi yapılması gerekmektedir. Mikrohematüri tamdaki tek bulgu olsa bile IgA nefritinin tümüyle benign bir durum olmadığı bildirilmektedir. Renal biyopsinin yapılmadığı durumlarda, izlemde tekrarlanan klinik değerlendirmelerle progresif böbrek hastalığının gelişeceği az sayıdaki olgunun tespit edilmesi zorunludur. Renal fonksiyonları normal, izole mikrohematürisi ve/veya Ig/gün'ün altında proteinürisi olanlara tedavi verilmeyip takip edilmeleri gerektiği bildirilir. Hipertansiyonu ve/veya Ig/gün'den fazla proteinürisi olanlara ya da böbrek yetmezliği gelişenlere genel önlemler ve kortikosteroid, immünsüpresif tedavi, balık yağı, antikoagülan ve antiplatelet tedavi önerilir (63).

İnce glomerüller bazal membranlı hastalarda diğer glomerülo nefritlerin normal bireylerden daha sık görülmesinin hasarlanmış veya daha geçirgen hale gelen bazal membrandan kaynaklandığı ifade edilmiştir (48). IgA nefriti ince glomerüller bazal membran hastalığıyla en sık birlikteliği olan glomerüller hastalığıdır. Birlikteliğin rastlantısal olduğu veya normalden ince glomerüller bazal membranın immün kompleks birikimine zemin hazırlıyor olabileceği öne sürülmektedir (27). IgA nefriti ve ince glomerüller bazal membran nefritinin bir arada görülmesinin her iki hastalığın da sık görülmesinden kaynaklanabileceği de bildirilen görüşler arasındadır (48). IgA nefritli 59 olgulu bir seride 1/3 oranında ince glomerül bazal membran saptanmıştır. IgA nefritinin erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmesine rağmen, ince glomerül bazal membranla birlikteliği saptanan bu alt grupta kız hakimiyetinin olması, hematürinin tek başına IgA nefritinin görüldüğü olgulara göre daha belirgin bulunması ve ailesel böbrek hastalığı öyküsüne daha sık rastlanması dikkat çekici bulunmuştur (67). İnce glomerüller bazal membran nefropatisinin minimal

lezyonlu IgA nefropatisi ile birlikteliğinin gösterildiği başka bir çalışmada da kızların sayıca daha fazla olduğu ve remisyon oranının kızlarda anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (40). Lanteri ve arkadaşları her iki hastalığın bir arada görüldüğü vakalarda kliniğin IgA nefritinin özelliklerine daha benzer seyrettiğini; bu olgularda hematüri, proteinüri ve kan basıncının daha yüksek saptandığını bildirmişlerdir (48). İnce glomerüller bazal membran nefropatisinin IgA nefriti dışında diğer glomerülopatilerle birlikteliği halinde de benign bir klinik gidiş olmadığı tespit edilmiştir. İnce glomerüller bazal membran nefropatisinin diğer glomerülopatilerle beraber görüldüğü durumlarda prognoz kötüleştiği gibi, ilk hastalık sonra görülen hastalığın değerlendirilmesinde karışıklığa da yol açabilir. Sistemik lupus erimatozus nedeniyle izlenen bir hastada idrarda eritrosit silendirlerinin ortaya çıkışı hastalığın aktivasyonu olarak değerlendirilerek immünsüpresif tedavi verilmesi düşünüldükten yapılan böbrek biopsisiyle ince glomerüller bazal membran nefropatisi saptanmış ve aktivasyonun olmadığı görülmüştür (23).

Glomerüller bazal membranın yaygın incelmesinin patogenizi bilinmemektedir. Familial hastalıklardaki sıklığı kalıtsal bir anomali olduğunu düşündürse de bazı olgularda sporadik görülmesi ve hastalıkların erişkin yaşta başlangıcı kazanılmış bir anomali olduğunu akla getirir (30). Glomerüller bazal membran incelmesinin bir hastalık olmadığı, pek çok nefropatide görülebilen yapısal bir bulgu olduğu ifade edilmiştir (8). Glomerüller bazal membranda inceme, kalınlaşma gibi değişiklikler söz konusu ise kliniğin daha progresif seyir gösterdiği görülmüş ve ailesel olmayan hematüri vakalarının da herediter nefritler için yeni mutasyonları temsil ediyor olabileceği öne sürülmüştür (68). Glomerüller bazal membran incelmesinin genel popülasyonda %5.2-9 oranında görüldüğünü (37), hematürisi olmayan normal popülasyonda da saptandığını (1) ve bu nedenle hematürinin nedeninin glomerüller bazal membran incilmesi olmadığını savunanlar, bu hastalığın moleküler düzeyde açıklanması gerektiğini ifade etmişlerdir (17) Bazal membranda incelenin görüldüğü Alport sendromu ve ince glomerüller bazal membran hastalığı gibi iki hastalıkta da COL4A3/COLA4 genlerinde mutasyonların saptanması bu yolda önemli bir adım olarak görülmüştür (22).

Glomerüller orijinli hematüri eritrositlerin glomerüller bazal membrandan pasajı sonucu meydana gelir. Hematürinin mekanizmasını açıklamada; eritrositlerin deforme olma yetisinin, glomerüller bazal membrandaki yarıkların büyüklüğünün ve membran kalınlığının üzerinde durulması gereken faktörler olduğu ifade edilmektedir (69). Alport sendromunun

erken evresi, ince glomerüler bazal membran nefropatisi ve tek bulgusu segmental bazal membran incelmeye olan diğer nefropatilerdeki hematürinin nedenine yönelik bir araştırmada eritrositlerin glomerüler kapiller duvardan Bowman boşluğuna yarıkları kullanarak geçtiği fotoğraflarla gösterilmiştir. Collar ve arkadaşlarının bu çalışmada kapiller duvardaki yarıkların endotel ve glomerüler bazal membranda lokalize defekt şeklinde gösterilmiş, bazal membranda yaygın incelmeye dışında başka da anomali gösterilememiştir. Deneysel çalışmalara göre glomerüler kapiller duvarın bütünlüğü ve dayanıklılığı bazal membrana bağlıdır ve genişliğindeki belirgin bir azalma duvarda benzer yarıkların oluşmasına neden olabilir (26). Faz kontrast mikroskopu ile normalde idrarda 10.000 eritrosit/ml saptanabildiği ve şiddetli egzersizle eritrosit atılımının 30.000/ml'ye çıktığı bildirilmektedir. Egzersizle hematüride görülen bu artışın, membran yarıklarının sayıca artmasına ve içlerinden daha çok eritrositin geçmesine bağlı olabileceği ifade edilmektedir (70). İnce GBMH 'da da eritrositlerin glomerülden kaçışlarının 10-50 kez arttığı gösterilmiştir. İnce bazal membran hastalığında geçitlerin sayıca normal böbreklere göre arttığı ayrıca uzunluklarının kısaldığı ve bu nedenle geçiş sıklığında artışa izin verdiği düşünülür. Bu hastalıkta ince bazal membran segmentleri ya da alanları eritrosit yanında artmış protein geçişinin de olduğu bölgeler olarak görülmektedir (71). Collar ve arkadaşlarının da belirttiği gibi geçitler kısa süreli açıldıklarından sık saptanamazlar ve glomerüler bazal membran defektleri tahmin edildiğinden daha fazla glomerülopatilere neden olur (72).

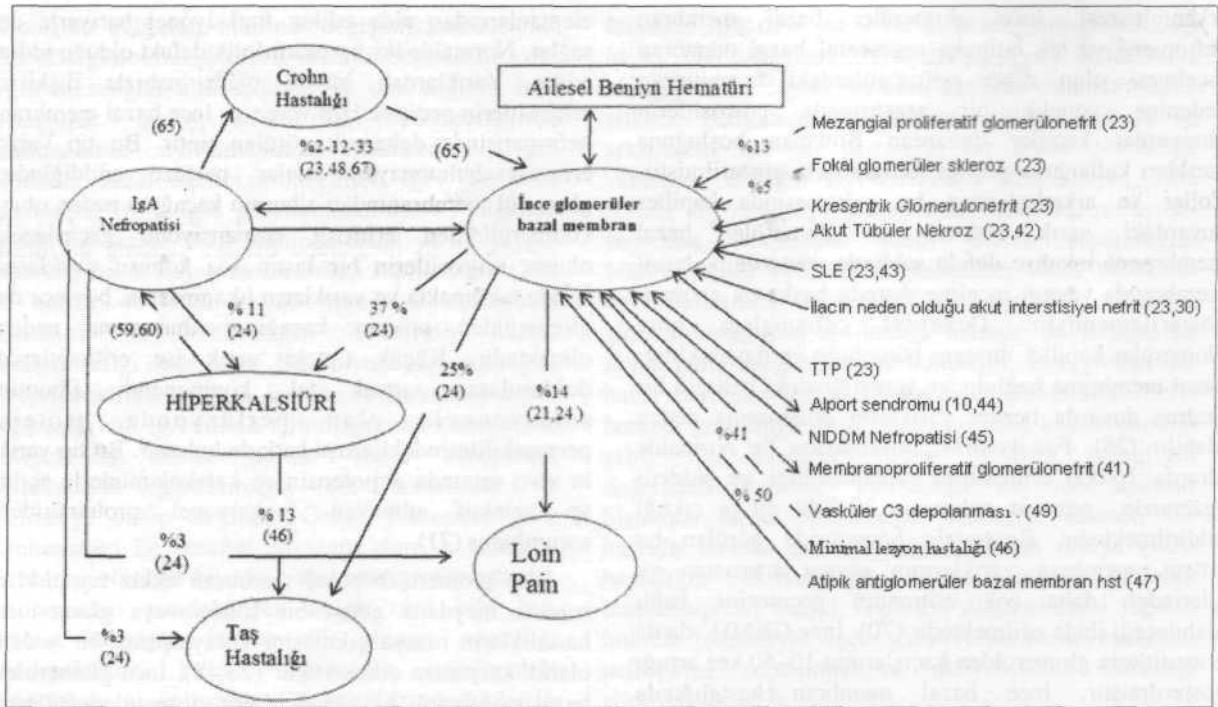
Glomerüle lökosit infiltrasyonunun olmadığı ince glomerüler bazal membran hastalığı ve hafif IgA nefropatili hastalarda yarıkların oluşum mekanizması açık değildir. Glomerüler bazal membranda zayıflamaya neden olacak yapısal bir anomali veya inflamatuvar hücreler dışında başka bir kaynak tarafından lokalize enzimatik hasarlanmanın varlığı öne sürülmüştür. IgA glomerülofritinde mezengial hücre aktivasyonunu yansıttığı düşünülen ve glomerüler bazal membranda hasar yapan kollajenaz gibi enzimlerin artmış aktivitesi saptanmıştır. İnce glomerüler bazal membranda ise major bazal membran komponentlerinden olan kollajen IV ve laminin arasındaki anormal etkileşim sonucu bazal membranın kompozisyonu bozulmuştur. İnce glomerüler bazal membranlı hastalarda laminin, fibronektin ve tip IV kollajen normalden daha az bulunmakla birlikte, kollajen IV'teki azalma göreceli olarak daha azdır (73).

Glomerüllerin kapillerlerindeki bariyer fonksiyonu plazma proteinlerinin ve hücresel elementlerin kaçışını engeller. Bunu sadece glomerüler kapiller duvarın morfolojik ve fizyokimyasal yapısıyla değil kan

elemanlarından elde edilen fonksiyonel bariyerle de sağlar. Normalde iki tip morfolojik defekt olduğu iddia edilir. Yarıklardan büyük olanı nabızla ilişkisiz eritrositlerin geçişine izin veren ve ince bazal membran nefropatisinde daha sık görülen tiptir. Bu tip yarıklar eritrosit bulunmayan sıvılar perfüze edildiğinde, glomerül membranından albumin kaçacağına neden olur. Glomerüllerden eritrosit süspansiyonu geçirilecek olursa, eritrositlerin bir kısmı söz konusu yarıkların içinde takılmakta ve yarıkların tıkanmasına, böylece de glomerülden protein kaçığının durmasına neden olmaktadır. Küçük tipteki yarıklar ise eritrositlerle doldurulamaz ancak tek komponentli albumin solüsyonuyla olan perfüzyonda protein permeabilitesindeki artışa katkıda bulunur. Bu tip yarıklar in vivo ortamda anjiyotensin ve katekolaminlerle açılır ve selektif olmayan fonksiyonel proteinüriden sorumludur (71).

İnce glomerüler bazal membran akkiz hastalıklar sonucu meydana gelen bir sonuç veya glomerüler hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır (23,48). İnce glomerüler bazal membranlı hastalarda diğer glomerülofritlerin normal bireylerden daha sık görülmesi hasarlanmış veya daha geçirgen hale gelen bazal membrandan kaynaklanıyor olabilir (48). Normalden ince GBM'ın, immün kompleks birikimine zemin hazırlayarak IgA nefropatisi gibi hastalıklara yatkınlık sağlıyor olabileceği öne sürülmektedir (27). Glomerüler bazal membran incelmelerinin diğer glomerülopatilerle beraber görüldüğü durumlarda yüksek oranda ailesel hematürinin saptanması, önceden var olan lezyonun glomerüler hastalıklara yatkınlık yarattığını destekler niteliktedir (23). Ancak altta yatan yapısal anomali her zaman ailesel veya benign bir antiteye ya da hastalığa bağlı gelişmemektedir. Bu nedenle ince bazal membran hastalığı ya da benign familial hematüri yerine ince bazal membran nefropatisi teriminin kullanılmasının daha doğru olacağı bildirilmektedir (19).

Şekil 1. İnce glomerüler bazal membran hastalığı ile nefropatiler arasındaki ilişkiler



KAYNAKLAR

- Editorials. Thin membrane nephropathy-how thin is thin? The Lancet 1990; 336: 469-470.
- Piqueras AI, White RHR, Raafat F et al: Renal biopsy diagnosis in children with hematuria. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 386-391.
- Tryggvason K, Zhou J, Hostikka SL et al. Molecular genetics of Alport syndrome. *Kidney Int* 1993;43:38-44.
- Kashtan CE, Michael AF: Alport syndrome. *Kidney International* 1996; 50: 1445-1463
- Meleg-Smith S, Magliato S, Cheles M, et al. X-Linked Alport Syndrome in Females. *Human Pathology* 1998; 29 (4): 404-408.
- Smeets HJM, Knoers VVAM, van de Heuvel LPWJ et al. Hereditary disorders of the glomerular basement membrane. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 779-788.
- Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE et al. Autosomal dominant Alport syndrome linked to type IV collagen alpha 3 and 4 genes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1595- 1599.
- Pirson Y: Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 56: 760-775.
- Gubler MC, Knebelmann B, Beziau A et al. Autosomal recessive Alport syndrome: Immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int* 1995; 47: 1142-1147.
- Cangiotti AM, Sessa A, Meroni M et al. Evolution of glomerular basement membrane lesions in a male patient with Alport syndrome: ultrastructural and morphometric study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1829-1834.
- Flinter FA, Cameron JS, Chantler C et al. Genetics of classic Alport's syndrome *Lancet* 1988; 2: 1005-1007.
- Kashtan CE. Alport syndromes: phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 502-512.
- Nakanishi K, Yoshikawa N, Lijima K et al: Immunohistochemical study of al-5 chains of type IV collagen in hereditary nephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 1413-1421.
- Liapis H, Gökden N, Hmiel P et al. Histopathology, ultrastructure, and clinical phenotypes in thin glomerular basement membrane disease variants. *Human Pathology* 2002; 33: 836-845.
- Nieuwhof CM, deHeer F, deLeeuw P et al. Thin GBM nephropathy premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1596-1601.
- Turco AE, Renieri A, DeMarchi M. Alport syndrome- is there a genotype - phenotype relationship? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1551-1552.
- Monnens LAH. Thin glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2001; 60: 799-800.
- Piccini M, Casari G, Zhou J et al. Evidence for genetic heterogeneity in benign familial hematuria. *Am J Nephrol* 1999; 19: 464-467.
- Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 1169-1178.
- Netzer KO, Seibold S, Weber M. Thin basement membrane-do we have a window for understanding the molecular pathogenesis? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1060- 1061.
- Hebert LA, Betts JA, Sedmak DD et al. Loin pain-hematuria syndrome associated with thin glomerular basemnt membrane disease and hemorrhage into renal tubules. *Kidney Int* 1996; 49: 168-173.

22. Buzza M, Wilson D, Savage J. Segregation of hematuria in thin membrane disease with haplotypes at loci for Alport syndrome. *Kidney Int* 2001; 59: 1670-1676.
23. Cosio FG, Falkenhain ME, Sedmak DD. Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies. *Kidney Int* 1994;46:471-474.
24. Praga M, Martinez MA, Andres A et al. Association of thin basement membrane nephropathy with hypercalciuria, hyperuricosuria and nephrolithiasis. *Kidney Int* 1998; 54: 915-920.
25. Ozen S, Ertoy D, Heidet L et al. Bening familial hematuria associated with a novel COL4A4 mutation. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 874-877.
26. Collar JE, Ladva S, Cairns TDH et al. Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int* 2001; 59: 2069-2072.
27. Frasca GM, Onetti-Muda A, Renieri A. Thin glomerular basement membrane disease. *J Nephrol* 2000; 13: 15-19.
28. Nishi S, Ueno M, Karasawa R et al. Morphometric study of glomerular basement membrane and proximal tubular basement membrane in adult thin basement membrane disease. *Clin Exp Nephrol* 1999;3:290-295.
29. Tiebosch ATMG, Frederic PM, van Breda Vriesman PJC et al. Thin basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 320: 14-18.
30. Suh KS, Kim JO, Kang GH. Thin glomerular basement membrane disease: Light microscopic and electron microscopic studies. *JKMS* 1997; 12: 234-239.
31. Morita M, White RHR, Raafat F et al. Glomerular basement membrane thickness in children. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 190-195. (Abstract
32. Ramage IJ, Howatson AG, McColl JH et al. Glomerular basement membrane thickness in children: A stereologic assessment. *Kidney International* 2002; 62: 895-900.
33. Das AK, Pickett TM, Tunekar MF. Glomerular basement membrane thickness-a comparison of two methods of measurement in patients with unexplained haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1256-1260.
34. Colville D, Savage J, Branley P et al. Ocular abnormalities in thin basement membrane disease. *British Journal of Ophthalmology* 1997; 81: 373-377.
35. Cohen JJ, Harrington Jt, Madias NE. Molecular genetics of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 783-792.
36. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG et al for the Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (Report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children) *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:293-297.
37. Dische FE, Anderson VE, Keane SJ et al. Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample. *J Clin Pathol* 1990; 43 (6): 457-460. (Abstract)
38. Gauthier B, Trachtman H, Frank R, Valderrama E. Familial thin basement membrane nephropathy in children with asymptomatic microhematuria. *Nephron* 1989; 51: 502 - 508.
39. Mafalda N, Joiner C, Kim H, Nathaniel D et al. Thin basement membrane disease and heavy proteinuria: a report of seven cases. *Laboratory Investigation* 1998; 78 (1): 148
40. Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Takebayashi S. Does thin basement membrane disease prolong the urinary abnormality in minimal change IgA nephropathy? *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: 181-185.
41. Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R et al. Thin basement membrane disease with membranoproliferative glomerulonephritis in a 13 year old girl. *Pediatrics Int* 2002; 44: 321-323.
42. Abt AB, Carroll LE, Mohler JH. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 35 (3): 533-36.
43. Baranowska-Daca E, Choi Y-J, Barrios R et al. Nonlupus nephritides in patients with Systemic Lupus erythematosus: A comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Human Pathology* 2001; 32 (10): 1125-1135.
44. Moghal NE, Milford DV, White RHR et al. Coexistence of thin membrane and Alport nephropathies in families with haematuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:778-781.
45. Hayashi H, Karasawa R, Inn H et al. An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41: 749-757.
46. Marquez B, Stavrou F, Zouvani I, Anastasiades E, Patsias C et al. Thin glomerular basement membranes in patients with hematuria and minimal change disease. *Ultrastruct Pathol* 1999; 23 (3): 149-56. (abstract)
47. Caestecker MP, Hall CL, MacIver AG. Atypical antiglomerular basement membrane disease associated with thin membrane nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5: 909-913.
48. Lanteri M, Wilson D, Savage J. Clinical features in two patients with IgA glomerulonephritis and thin basement membrane disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 791-793.
49. Sheth RT, Hawkins EP, Brewer ED. Vascular C3 deposits on renal biopsy in pediatric patients with hematuria. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 797-801.
50. Van der Loop FT, Heidet L, Timmer ED et al. Autosomal dominant Alport syndrome caused by a COL4A3 splice site mutation. *Kidney Int* 2000; 58: 1870-1875.
51. Kagawa M, Kishiro Y, Naito I et al. Epitope-defined monoclonal antibodies against type IV collagen for diagnosis of Alport's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1238-1241.
52. Kalia A, Travis L, Brouhard B. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981; 99 (5): 716-719.
53. Roy S III, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 1981; 99: 712-715.
54. Stapleton FB, Roy III S, Noe NH, Jerkins G.

- Hypercalciuria in children with hematuria. *N Eng J Med* 1984; 310 (21): 1345-1348.
55. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: Association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1990;37:807-811.
 56. Perrone HC, Ajzen H, Toporovski J et al. Metabolic disturbance as a cause of recurrent hematuria in children. *Kidney Int* 1991; 39: 707-710.
 57. Rizzoni G, Braggion F, Zacchello G. Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase-contrast microscopy. *The Journal of Pediatrics* 1983; 103: 370-374.
 58. Praga M. New insights into familial microhematuria. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1999; 8 (2): 173-177.
 59. Kavukçu S, Soylu A, Türkmen MA et al. Hypercalciuria preceding Ig A nephropathy in a child with haematuria. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:630: 1-3.
 60. Tasic V, Korneti P, Ristoska N et al. Idiopathic hypercalciuria preceding IgA nephritis in a child with recurrent hematuria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:394-396.
 61. Tanaka H, Kim ST, Takasugi M et al. Isolated Hematuria in Adults: IgA Nephropathy is a predominant cause of hematuria compared with thin glomerular basement membrane nephropathy. *Am J Nephrol* 1996; 16: 412-416.
 62. Piel CF, Biava CG, Goodman JR. Glomerular basement membrane attenuation in familial nephritis and benign hematuria. *J Pediatr* 1982; 101 (3): 358-365.
 63. Floege J, Feehally J. IgA Nephropathy: Recent developments. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11 (12): 2395-403.
 64. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 377-387.
 65. McCallum D, Smith L, Harley F, Yiu V. IgA nephropathy and thin basement membrane disease in association with Crohn disease. *Pediatr Nephrol* 1997;11:637-640.
 66. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS et al. Familial IgA Nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. *N Eng J Med* 1985;312:202-208.
 67. Berthoux FC, Laurent B, Alamartine E et al. New subgroup of primary IgA nephritis with thin glomerular basement membrane: syndrome or association. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 558-561.
 68. Yoshikawa N, Matsuyama S, Ito H et al. Non familial hematuria associated with glomerular basement membrane alterations characteristic of hereditary nephritis: Comparison with hereditary nephritis. *J Pediatr* 1987; 111: 519-24.
 69. Meglic A, Kuzman D, Jazbec J et al. Erythrocyte deformability and microhematuria in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 127-132.
 70. Savige J, Wang YY. Red blood cells and thin basement membrane disease. *Kidney Int* 2002; 61 (4): 1550.
 71. Schurek HJ. Mechanism of glomerular proteinuria and hematuria. *Kidney Int* 1994; 46, Suppl 47: 12-16.
 72. Liapis H, Foster K, Miner JH. Red cell traverse through thin glomerular basement membrane. *Kidney Int* 200; 61: 762-763.
 73. Jalalah S, Alzahrani IH, Furness PN. Glomerular changes in microscopic haematuria, studied by quantitative immunoelectron microscopy and in situ zymography. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1586-1593.