

LA NEFROPATIA A MEMBRANE BASALI SOTTILI

G.M. Frascà¹, E. Balestra¹, E. Fanciulli¹, P. Freddi¹, R. Mazzucchelli², R. Montironi², M. D'Arezzo¹, S. Sagripanti¹

¹ Nefrologia; ² Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti, Ancona

Thin glomerular basement membrane disease

Thin glomerular basement membrane disease (TBMD) is a hereditary nephropathy characterized by thinning of the glomerular basement membrane evinced by electron microscopy and, clinically, by isolated hematuria without extrarenal manifestations. Familial aggregation is found in 50-60% of cases, with autosomal dominant transmission. TBMD is considered to belong to the type IV collagen spectrum of diseases, since heterozygous mutations of the COL4A3 or COL4A4 gene have been detected in more than 30% of patients. The disease is found in 1-2% of biopsies, but the prevalence in the general population may be higher. The differential diagnosis with Alport's syndrome may be difficult and requires accurate family investigations, immunohistochemical evaluation of type IV collagen alpha chains in renal tissue and, if appropriate, genetic studies. Progression towards chronic renal failure, although rare, has been reported in some patients, and may be related to the phenotypical variability of COL4A3/COL4A4 mutations, to a missed Alport syndrome, or to superimposed glomerular disease. Patients suffering from TBMD and affected relatives should be periodically examined for signs of disease progression and informed about the possibility of transmitting the autosomal recessive form of Alport's syndrome. (G Ital Nefrol 2008; 25: 49-56)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Hereditary nephritis, Alport's syndrome, Type IV collagen, Genetics, Renal biopsy

PAROLE CHIAVE:

Nefropatie ereditarie, Alport, Collagene IV, Genetica, Biopsia renale

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni M. Frascà
Nefrologia
Ospedali Riuniti
Via Conca, 71
60020 Ancona
email: gm.frasca@ao-umbertoprime.marche.it

DEFINIZIONE E PREVALENZA

La malattia da membrane basali sottili è caratterizzata da un assottigliamento diffuso delle membrane basali glomerulari, senza le lesioni caratteristiche della sindrome di Alport e, clinicamente, da microematuria persistente e asintomatica, spesso presente in altri membri della famiglia, in assenza di alterazioni uditive e/o oculari e di familiarità per insufficienza renale (1).

La nefropatia rappresenta il substrato morfologico della maggior parte dei soggetti che presentano la sindrome definita "ematuria familiare benigna", un termine ancora utilizzato nei casi in cui la diagnosi sia esclusivamente basata su criteri clinici. Negli ultimi anni si è andata affermando l'opportunità di definire la nefropatia dal punto di vista morfologico mediante biopsia renale in almeno un componente della famiglia, dal momento che lo stesso quadro clinico può osservarsi nella forma familiare di Glomerulonefrite a depositi di IgA (2), che ha implicazioni ben diverse in termini di evolutività e di possibili interventi terapeutici. Inoltre, la definizione "ematuria familiare benigna" non è ritenuta

corretta e può essere addirittura fuorviante, dal momento che alcuni casi possono presentare nel tempo segni di progressione (3). Infine, la familiarità può non essere evidente nel 30-40% dei casi, per le oggettive difficoltà che si possono incontrare nel ricostruire la presenza di ematuria in collaterali ed ascendenti nella pratica clinica, o perchè realmente assente.

La Nefropatia a membrane sottili sembra essere piuttosto frequente. I dati riportati in letteratura in casistiche biotiche, mostrano tuttavia un'ampia variabilità nella prevalenza, che oscilla da 0.8 a 11% (1, 4, 5). A queste differenze contribuiscono diversi motivi che includono: la propensione ad effettuare la biopsia renale in pazienti con microematuria; l'uso più o meno frequente della microscopia elettronica, indispensabile per la diagnosi; il metodo utilizzato per misurare le membrane basali e gli standard di riferimento. In uno studio prospettico effettuato in pazienti con ematuria persistente e proteinuria inferiore a 0.5 g/die, la nefropatia è stata riscontrata con la stessa frequenza della IgAN (6) ed è ormai accertato che essa rappresenta la causa più frequente di ematuria persistente in tutte le fasce di

età (7, 8). Gli studi più recenti, effettuati con maggiore accuratezza e in un arco di tempo ben definito, indicano un'incidenza nelle casistiche biottiche compresa fra 1 e 2% (9), ma è probabile che la prevalenza nella popolazione generale sia più elevata. Lo studio di Dische et al. (10), effettuato su donatori di rene, ha dimostrato la presenza di membrane basali sottili nel 5.2-9.2% dei reni esaminati, a seconda dei valori di riferimento utilizzati per la definizione della normalità dello spessore della membrana basale, a conferma della frequenza di questa alterazione.

PATOGENESI E ASPETTI GENETICI

La Nefropatia a membrane basali sottili è una nefropatia ereditaria trasmessa con modalità di tipo autosomico dominante, causata da mutazioni dei geni che codificano per le catene del collagene IV, che rappresenta la principale componente collagenosica delle membrane basali.

Esistono 6 catene isomeriche del collagene IV, identificate come catene (IV), che presentano un dominio collagenosico, un terminale carbossilico non collagenosico (indicato come NC1) e un terminale amminico (11). Le singole catene sono codificate da altrettanti geni, localizzati rispettivamente sul cromosoma 13 il COL4A1 e il COL4A2 che codificano per le catene $\alpha 1$ (IV) e $\alpha 2$ (IV), sul cromosoma 2 il COL4A3 e il COL4A4 che codificano per le catene $\alpha 3$ (IV) e $\alpha 4$ (IV), sul cromosoma X il COL4A5 e il COL4A6 responsabili della sintesi delle catene $\alpha 5$ (IV) e $\alpha 6$ (IV).

Ogni molecola di collagene IV è un trimerico formato da 3 catene legate insieme attraverso legami dei terminali carbossilici e ripiegamento della parte collagenosica delle catene a formare una struttura a tripla elica (11). Nonostante esistano varie possibili combinazioni teoriche fra le catene alfa, quelle che si ritrovano nelle membrane basali sono essenzialmente tre: $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ che si organizzano a loro volta in tre set di esameri, variamente distribuiti nelle membrane basali dell'organismo (Tab. I).

TABELLA I - SET DI ESAMERI DEL COLLAGENE IV E LORO DISTRIBUZIONE

Set di esameri	Localizzazione
$\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV) - $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV)	Tutte le membrane basali
$\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV) - $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV)	Rene (MBG), polmone, orecchio, occhio, testicoli
$\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV) - $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ (IV)	Rene (capsula di Bowman), esofago, cute, muscolo liscio

Le catene $\alpha 1$ (IV) e $\alpha 2$ (IV) si ritrovano normalmente in tutte le membrane basali; le catene $\alpha 3$ (IV) e $\alpha 4$ (IV) sono presenti nelle membrane basali glomerulari, nella capsula di Bowman e nel tubulo distale, ma sono assenti sulle membrane basali dei dotti collettori e su quella dell'epidermide, dove invece si riscontra la catena $\alpha 5$ (IV). La catena $\alpha 6$ (IV) ha una distribuzione analoga a quella della catena $\alpha 5$ (IV), ma è assente sulle membrane basali glomerulari (Tab. II).

Le mutazioni dei geni che codificano per le catene $\alpha 3$ (IV), $\alpha 4$ (IV) e $\alpha 5$ (IV) si associano a varie alterazioni delle membrane basali glomerulari con manifestazioni cliniche variabili a seconda del tipo e dell'entità della mutazione.

Durante lo sviluppo embrionale, infatti, i trimeri $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, originariamente presenti nelle membrane basali glomerulari, vengono progressivamente sostituiti a partire dal 75° giorno dai trimeri $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, che hanno una maggiore resistenza alla proteolisi per la presenza di un maggior numero di ponti disulfidrilici fra le catene che costituiscono la struttura reticolare. Una alterazione dei geni che codificano per le catene $\alpha 3$ (IV), $\alpha 4$ (IV) e $\alpha 5$ (IV) comporta la persistenza di trimeri $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ nelle membrane basali (12) e, con il passare del tempo, l'accumulo di collagene V e VI che porta a sclerosi progressiva (13). Mutazioni del gene COL4A5 localizzato sul cromosoma X sono responsabili della sindrome di Alport legata al cromosoma X (85% dei casi) (14), mentre mutazioni dei geni

TABELLA II - DISTRIBUZIONE DELLE CATENE α DEL COLLAGENE IV NEL SOGGETTO NORMALE (MBG = MEMBRANA BASALE GLOMERULARE)

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\alpha 3$	$\alpha 4$	$\alpha 5$	$\alpha 6$
MBG	+	+	+	+	+	-
Capsula di Bowman	+	+	+/-	+/-	+	+
Tubulo distale	+	+	+/-	+/-	+	+
Dotto collettore	+	+	-	-	+	+
MB epidermide	+	+	-	-	+	+

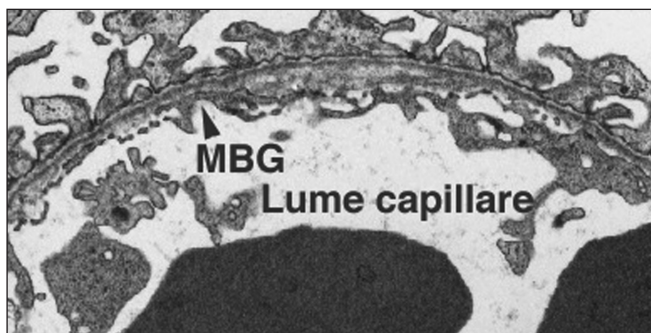


Fig. 1 - Nefropatia a membrane sottili al microscopio elettronico. Caratteristica riduzione diffusa e uniforme dello spessore della membrana basale glomerulare (MBG) senza altre alterazioni strutturali. (Cortesia del Prof. A. Onetti-Muda).

COL4A3 o COL4A4 sono responsabili del restante 15% di casi di sindrome di Alport che presenta trasmissione di tipo autosomico recessivo (15) o, raramente, autosomico dominante (16).

Gli studi di genetica effettuati sinora in pazienti con Nefropatia a membrane sottili hanno dimostrato una mutazione eterozigote dei geni COL4A3/COL4A4 nel 30-40% dei casi, descrivendo 21 mutazioni che sono molto simili, e talvolta identiche, a quelle riscontrate in pazienti con la forma autosomica recessiva di sindrome di Alport (17-24). Quindi, almeno un terzo dei pazienti con Nefropatia a membrane sottili è portatore della forma autosomica recessiva di sindrome di Alport.

Il numero di casi in cui è stata dimostrata una mutazione può sembrare bassa, ma è necessario tener presente che i geni coinvolti sono di grosse dimensioni; che le mutazioni sono distribuite lungo tutto il gene e spesso consistono nella sostituzione di un singolo nucleotide; che le tecniche utilizzate hanno una diversa sensibilità.

I casi apparentemente sporadici rappresentano verosimilmente una mutazione *de novo* o con una scarsa penetranza, o sono casi nei quali non è possibile ricostruire adeguatamente la storia della famiglia.

Esiste, ovviamente, la possibilità che i casi nei quali non è possibile dimostrare un rapporto della nefropatia con mutazioni dei geni COL4A3/COL4A4 siano causati da altre alterazioni geneticamente determinate di componenti della membrana basale diversi dal collagene IV. Tuttavia, in uno studio recente, nelle famiglie nelle quali la nefropatia non segregava con i geni COL4A3/COL4A4, non è stato riscontrato alcun legame neanche con i geni che codificano per la laminina-5, la fibronectina, il perlecan né con il gene MYH9 (24). Pertanto, in base agli elementi sinora disponibili, la Nefropatia a membrane sottili è da considerarsi una patologia del collagene IV.

TEST DI VERIFICA

1) La Nefropatia a membrane sottili è trasmessa con modalità:

- Legata al sesso
- Autosomica recessiva
- Autosomica dominante
- Sono possibili tutte le modalità di trasmissione sopra riportate
- Non è una malattia ereditaria.

2) Le catene del collagene IV sono:

- 2
- 4
- 6
- 8
- 10.

3) Mutazioni dei geni che codificano per il collagene IV si riscontrano in pazienti con Nefropatia a membrane sottili in percentuale:

- <5%
- 5-10%
- 10-20%
- 30-40%
- >40%.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

ASPETTI MORFOLOGICI

La caratteristica morfologica che definisce la Nefropatia a membrane sottili è rappresentata da una diffusa e uniforme riduzione dello spessore della membrana basale glomerulare, prevalentemente a carico della lamina densa (Fig. 1), ben evidente all'osservazione al microscopio elettronico (1). Dal momento che lo spessore delle membrane basali glomerulari varia fisiologicamente in funzione dell'età e del sesso, essendo maggiore nell'adulto e nei soggetti di sesso maschile (25), e può essere influenzato anche da variabili legate alla processazione del campione e alle modalità di misurazione utilizzate, è di estrema importanza adottare un metodo accurato e avere degli standard di riferimento all'interno di ogni singolo laboratorio di microscopia elettronica (26, 27).

Comunque, viene generalmente definita "sottile" una membrana basale di spessore <200 nm in un soggetto adulto, indipendentemente dal sesso, e <180 nm per i bambini di età compresa fra 2 e 11 anni, mentre

valori compresi fra 200 e 250 nm sono considerati al limite (28).

La microscopia ottica risulta del tutto normale nella maggior parte dei casi, anche se può essere presente un modesto aumento focale della cellularità e della matrice mesangiale (29), e talvolta si possono osservare glomeruli in sclerosi (3).

L'osservazione all'immunofluorescenza è generalmente negativa, occasionalmente si osservano rari depositi di C3 e/o IgM di tipo granulare (29).

Lo studio immunostochimico delle catene α del collagene IV non dimostra alcuna alterazione, a differenza di quanto si osserva generalmente nei casi di sindrome di Alport, nei quali le catene presentano una distribuzione irregolare o sono del tutto assenti (30), ed è quindi di aiuto nella diagnosi differenziale.

QUADRO CLINICO E DIAGNOSI

Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di ematuria persistente e asintomatica in oltre il 90% dei casi (17). Circa il 10% dei soggetti può presentare un episodio di ematuria macroscopica, generalmente associato a infezioni delle prime vie aeree, e pertanto indistinguibile da una nefropatia a depositi di IgA sul piano clinico.

Circa la metà dei pazienti presenta una modesta proteinuria, generalmente <500 mg/die, anche se sono stati segnalati casi con perdita urinaria di proteine più elevata (29). La funzione renale al momento della diagnosi è normale, come la pressione arteriosa. Il 50-60% dei soggetti con Nefropatia a membrane sottili ha una storia familiare positiva per ematuria con una trasmissione di tipo autosomico dominante, nel 10% dei casi si possono riscontrare casi di ipoacusia in membri della famiglia (1). È stata descritta una sindrome caratterizzata da dolori lombari associati a Nefropatia a membrane sottili (definita "loin pain-hematuria syndrome"), attribuita alla presenza di emazie all'interno del lume dei tubuli (31), sulla cui reale esistenza è lecito avanzare seri dubbi.

La prognosi della nefropatia è buona, anche se la presenza precoce di sclerosi glomerulare in alcuni soggetti sembra suggerire la possibilità che le lesioni possano occasionalmente essere evolutive (7, 29). In effetti è stato riportato un peggioramento della funzione renale in alcuni pazienti e la comparsa di ipertensione arteriosa in circa un terzo dei casi (3, 32, 33). Queste osservazioni sono coerenti con i risultati degli studi di genetica degli ultimi anni, e sono spiegabili con la presenza di mutazioni dei geni COL4A3/COL4A4, le cui conseguenze a livello fenotipico possono essere estremamente variabili.

La diagnosi di Nefropatia a membrane sottili non è sempre agevole e deve essere posta la massima atten-

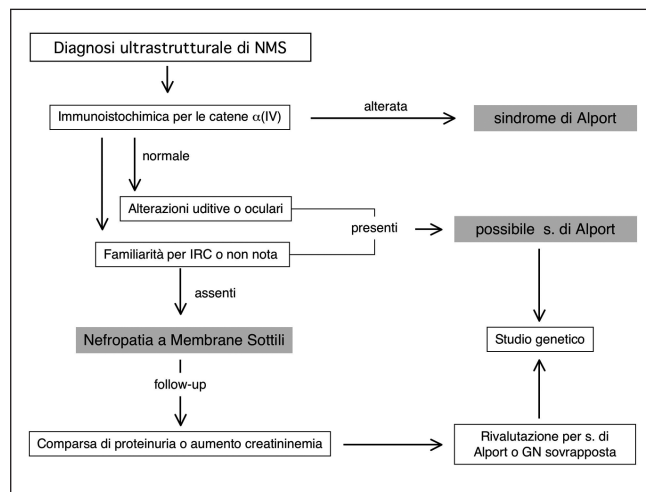


Fig. 2 - Algoritmo proposto per il corretto inquadramento diagnostico dei casi con Nefropatia a membrane sottili (NMS). (Modificata con permesso del Publisher (17)).

zione per distinguerla dalla sindrome di Alport (Fig. 2). Infatti, la riduzione dello spessore delle membrane basali glomerulari non è una lesione specifica e si può osservare anche nel 10-40% dei pazienti affetti da sindrome di Alport (2, 34), in particolare in soggetti di sesso femminile; nelle fasi precoci della malattia, in persone di entrambi i sessi; nei casi in cui la mutazione non è di tale entità da comportare un completo sovvertimento della membrana basale.

Lo studio immunostochimico delle catene alfa del collagene IV, di facile esecuzione e oggi possibile per la disponibilità in commercio di anticorpi monoclonali diretti contro le catene alfa del collagene IV, può essere di aiuto nell'identificare i casi di sindrome di Alport, e dovrebbe essere effettuato sistematicamente in tutti i casi di Nefropatia a membrane sottili (Fig. 2). Il limite di questa indagine è rappresentato dal fatto che può dare risultati falsamente negativi nel 15-20% dei pazienti affetti da sindrome di Alport (30, 34), per i limiti posti dalla visione bidimensionale e dalla ridotta risoluzione del comune microscopio a fluorescenza, che non consente di discriminare con chiarezza i casi in cui le catene α sono espresse in maniera segmentaria sulla membrana basale, che possono quindi apparire falsamente regolari. L'accuratezza di questo tipo di analisi può essere migliorata con l'osservazione dei preparati al microscopio confocale con scansione laser, che consente di ottenere immagini ad alta definizione del campione in studio, e di effettuare ricostruzioni tridimensionali con possibilità di variare il punto di osservazione (35).

Nei casi pediatrici o nei quali la biopsia renale sia controindicata, è possibile effettuare lo studio immunostochimico per le catene alfa del collagene IV sulla biopsia cutanea (36), che può consentire di diagnosti-

care una sindrome di Alport legata al cromosoma X. Questo tipo di indagine non permette tuttavia di escludere una forma autosomica perché nella membrana basale dell'epidermide è espressa solo la catena $\alpha 5$ del collagene IV.

In considerazione della specificità relativamente bassa della riduzione dello spessore delle membrane basali glomerulari, è importante che la diagnosi sia supportata anche dalla assenza di insufficienza renale in altri membri della famiglia e dall'assenza di lesioni oculari e/o di ipoacusia neurosensoriale. I pazienti devono quindi essere studiati anche dal punto di vista oculistico e audiometrico ed è necessario effettuare una accurata indagine nei familiari disponibili.

Un ulteriore strumento per porre la corretta diagnosi è rappresentato dallo studio genetico che, tuttavia, rimane un'indagine lunga e costosa da riservare a quei casi in cui non sia stato possibile escludere con certezza una sindrome di Alport (17). In pratica, questo esame è utile nei pazienti che non hanno alterazioni delle catene α del collagene IV all'immunoistochimica ma presentano casi di insufficienza renale nella famiglia o, nei quali non sia possibile ricostruire accuratamente la storia familiare. L'indicazione principale a questo tipo di indagine rimane l'identificazione di soggetti a rischio di sindrome di Alport nel contesto di uno studio per pianificazione familiare, o per una eventuale donazione di rene.

TEST DI VERIFICA

4) La membrana basale glomerulare si definisce "sottile" se misura:

- a. <100 nm
- b. <150 nm
- c. <200 nm
- d. <250 nm
- e. <300 nm.

5) La distribuzione delle catene α del collagene IV sulle membrane basali nei pazienti con Nefropatia a membrane sottili risulta:

- a. Normale
- b. Assente
- c. Presente con distribuzione irregolare
- d. Presente sulla capsula di Bowman
- e. Assente sui tubuli.

6) La proteinuria nei pazienti con Nefropatia a membrane sottili è:

- a. Sempre assente
- b. Presente e <0.5 g/die nel 50% dei casi
- c. Sempre presente
- d. Nefrosica
- e. Di entità variabile.

RAPPORTI CON ALTRE NEFROPATIE

La Nefropatia a membrane sottili è stata descritta in associazione con altre nefropatie e, più frequentemente con la GN a depositi di IgA. La prima segnalazione è stata riportata da Onetti-Muda che ha descritto due sorelle con Nefropatia a membrane sottili, una delle quali presentava anche tipici depositi di IgA all'immunofluorescenza (29). Successivamente altri Autori hanno descritto una associazione analoga (37-39), e riportato anche la sovrapposizione di altre nefropatie alla Nefropatia a membrane sottili (40).

Non è ancora chiaro se si tratti di un'associazione casuale fra nefropatie piuttosto frequenti o se la presenza di membrane basali di spessore ridotto possa rappresentare un fattore predisponente alla deposizione di macromolecole, ma la dimostrazione di un'alterata permeabilità delle membrane basali in pazienti con Nefropatia a membrane sottili sembra supportare questa ultima ipotesi (41).

È di particolare interesse l'associazione di Nefropatia a membrane sottili con le forme familiari di IgAN (42) perché suggerisce l'ipotesi che l'alterazione della membrana basale possa determinare l'andamento familiare della nefropatia, almeno in una parte dei pazienti. A questo proposito è suggestivo che anche le forme familiari di IgAN presentino una trasmissione di tipo autosomico dominante (43, 44) e che i casi di IgAN sporadici con associata riduzione dello spessore della membrana basale glomerulare presentino una minore alterazione della glicosilazione delle IgA circolanti rispetto ai casi con membrane normali (45).

RILEVANZA CLINICA DELLA DIAGNOSI DI NEFROPATIA A MEMBRANE SOTTILI

La Nefropatia a membrane sottili riceve spesso una scarsa attenzione nella pratica clinica, giustificata dalla assenza di evolutività nella maggior parte dei casi. Tra l'altro, in passato è stato oggetto di discussione se la riduzione dello spessore delle membrane basali glomerulari fosse da considerarsi un'alterazione con significato patologico o non rientrasse piuttosto nell'ambito della variabilità anatomica. La scoperta di mutazioni dei geni che codificano per il COL4A3 o il COL4A4 in oltre un terzo dei casi con Nefropatia a membrane sottili suggerisce che questa alterazione possa avere una valenza patologica. Esistono alcune considerazioni per cui il riscontro ultrastrutturale di membrane basali di dimensioni ridotte dovrebbe richiedere una maggiore attenzione. Esse includono:

a) *La possibilità di una sindrome di Alport.* In alcuni casi la diagnosi, pur corretta sul piano morfologico e ultrastrutturale, può essere errata, nascondendo una

sindrome di Alport, con implicazioni ben diverse sul piano clinico ed evolutivo. Una accurata ricostruzione della famiglia è indispensabile in tutti i casi in cui sia possibile, e la presenza di soggetti con insufficienza renale deve essere valutata con attenzione. La presenza di proteinuria dosabile in una persona con Nefropatia a membrane sottili, specie in età giovanile, o la comparsa precoce di ipertensione arteriosa sono elementi che devono richiamare l'attenzione e suggerire un approfondimento diagnostico.

b) *La possibilità di trasmettere la sindrome di Alport autosomica recessiva.* Sulla base dell'osservazione che almeno un terzo dei pazienti con Nefropatia a membrane sottili è portatore eterozigote di una mutazione del gene COL4A3 o COL4A4, responsabili della forma autosomica recessiva di sindrome di Alport, queste persone potrebbero trasmettere la malattia nel caso di unione fra soggetti affini, portatori della stessa mutazione o fra soggetti eterozigoti per mutazioni diverse (46).

c) *La possibile sovrapposizione di nefropatie immunologiche.* Questa è un'evenienza possibile e può alterare il decorso della nefropatia. Nello studio del Gruppo di Immunopatologia della Società Italiana di Nefrologia (17) i casi che hanno presentato segni di evolutività durante il *follow-up* avevano una mutazione dei geni che codificano per le catene α del collagene IV o una nefropatia sovrapposta. I pazienti con Nefropatia a membrane sottili dovrebbero essere seguiti nel tempo ed eventualmente sottoposti ad una seconda biopsia renale qualora il quadro clinico mutasse, per svelare una possibile nefropatia sovrapposta che potrebbe essere trattata.

d) *Valutazione di una possibile donazione di rene.* La presenza di microematuria isolata e asintomatica in un candidato alla donazione di rene, deve essere considerata attentamente specie se si tratta di un soggetto di sesso femminile e se la diagnosi della malattia di base del ricevente non è sufficientemente documentata dal punto di vista morfologico, come può accadere frequentemente nella pratica clinica.

In questo contesto deve essere posta la massima cura per definire la diagnosi della nefropatia del ricevente e studiare la famiglia per escludere una sindrome di Alport. In caso di dubbio è indicato effettuare una biopsia renale del donatore, completata dallo studio ultrastrutturale. In passato sono stati effettuati trapianti renali in pazienti maschi con rene donato dalla madre, con buoni risultati a breve termine (47, 48). Tuttavia, è consigliabile una estrema prudenza in proposito perché le conseguenze a distanza non sono sufficientemente documentate ed è ormai accertato che anche le donne portatrici di una mutazione del gene COL4A5 (emizigoti) possono andare incontro a insufficienza renale nel corso degli anni e svi-

luppate uremia nel 12% dei casi a 40 anni e nel 30% a 60 (49). In questo contesto, una nefrectomia a scopo di trapianto terapeutico, potrebbe aumentare il rischio di insufficienza renale nelle donatrici. Per questo motivo, molti Autori escludono questi soggetti da una possibile donazione di rene o li accettano solo in casi selezionati e dando informazione dei possibili rischi alle persone coinvolte (50).

TEST DI VERIFICA

7) La Nefropatia a membrane sottili si può associare a:

- GN a depositi di IgA sporadica
- GN a depositi di IgA familiare
- GN a lesioni minime
- Tutte quelle sopra riportate
- Nessuna delle precedenti.

8) I pazienti con Nefropatia a membrane sottili possono trasmettere la sindrome di Alport:

- Mai
- Si, solo ai soggetti di sesso maschile
- Si, la possono trasmettere solo le donne
- Si, sempre
- Si, se si sposano 2 persone portatrici di mutazione eterozigote.

9) I pazienti con Nefropatia a membrane sottili possono donare un rene?

- Sempre
- Mai
- Solo se c'è la certezza che non si tratti di una sindrome di Alport
- Si, solo se di sesso maschile
- Si, solo se donne.

RIASSUNTO

La Nefropatia a membrane sottili è una malattia ereditaria caratterizzata dalla presenza di membrane basali glomerulari di spessore diffusamente e uniformemente ridotto, in assenza di ipoacusia neurosensoriale, di alterazioni oculari e di familiarità per insufficienza renale. Si tratta di una nefropatia che rientra fra le patologie del collagene IV, ed è piuttosto frequente nel materiale bioptico (1-2%) e, probabilmente ancora di più nella popolazione generale. In circa un terzo dei pazienti è possibile dimostrare una mutazione eterozigote del gene COL4A3 o COL4A4, localizzati sul cromosoma 2, che codificano rispettivamente per la catena $\alpha 3$ (CIV) e $\alpha 4$ (CIV). Clinicamente è caratterizzata da ematuria persistente e asintomatica, macroscopica nel 10% dei casi, riscontrata in altri membri della famiglia nel 50-60% dei soggetti

con trasmissione di tipo autosomico dominante. La metà dei pazienti può presentare una modesta proteinuria. La diagnosi differenziale con la sindrome di Alport può essere difficile e richiede una accurata ricostruzione della famiglia, lo studio immunoistochimico della biopsia renale ed eventualmente l'analisi genetica. La prognosi è buona, anche se alcuni soggetti possono presentare un peggioramento della funzione renale nel corso degli anni, per la variabilità fenotipica delle mutazioni dei geni COL4A3/COL4A4, per la mancata diagnosi di una sin-

drome di Alport o per la sovrapposizione di una glomerulonefrite immunologica. I pazienti con Nefropatia a membrane sottili dovrebbero essere seguiti nel tempo e informati della possibilità di trasmettere la forma autosomica recessiva di sindrome di Alport.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Aarons I, Smith PS, Davies RA, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Thin membrane nephropathy: a clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 1989; 32: 151-8.
2. Scolari F, Amoroso A, Savoldi S, et al. Familial clustering of IgA Nephropathy: Further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 857-65.
3. Nieuwhof CM, de Heer F, de Leeuw P, van Breda Vriesman PJ. Thin GBM nephropathy: premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1596-601.
4. Abe S, Amagasaki Y, Iyori S, et al. Thin basement membrane syndrome in adults. *J Clin Pathol* 1987; 40: 318-22.
5. Coleman M, Haynes WD, Dimopoulos P, Barratt LJ, Jarvis LR. Glomerular basement membrane abnormalities associated with apparently idiopathic hematuria: ultrastructural morphometric analysis. *Hum Pathol* 1986; 17: 1022-30.
6. Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W, et al. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. *Kidney Int* 1996; 49: 222-5.
7. Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang JJ. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 1169-78.
8. Gregory MC. The clinical features of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25: 140-5.
9. Haas M. Thin glomerular basement nephropathy: incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 699-706.
10. Dische FE, Anderson VE, Keane SJ, Taube D, Bewick M, Parsons V. Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample. *J Clin Pathol* 1990; 43: 457-60.
11. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2543-56.
12. Kalluri R, Shield CF, Todd P, Hudson BG, Neilson EG. Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2470-8.
13. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996; 50: 1445-63.
14. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 649-57.
15. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, et al. Identification of mutations in the $\alpha 3(\text{IV})$ and $\alpha 4(\text{IV})$ collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 1994; 8: 77-82.
16. Pescucci C, Mari F, Longo I, et al. Autosomal dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. *Kidney Int* 2004; 65: 1598-603.
17. Frascà GM, Onetti-Muda A, Mari F, et al. Italian Renal Immunopathology Group. Thin glomerular basement membrane disease: clinical significance of a morphological diagnosis - a collaborative study of the Italian Renal Immunopathology Group. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 545-51.
18. Buzza M, Wilson D, Savige J. Segregation of hematuria in thin basement membrane disease with haplotypes at the loci for Alport syndrome. *Kidney Int* 2001; 59: 1670-6.
19. Longo I, Porcedda P, Mari F, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 1947-56.
20. Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, et al. Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen $\alpha 4$ gene. *J Clin Invest* 1996; 98: 1114-8.
21. Buzza M, Dagher H, Wang YY, et al. Mutation in the COL4A4 gene in thin basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 63: 447-53.
22. Badenas C, Praga M, Tazòn B, et al. Mutation in the COL4A4 and COL4A3 genes cause Familial Benign Hematuria. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1248-54.
23. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Novel COL4A4 splice defect and in-frame deletion in a large consanguine family as a genetic link between benign familial haematuria and autosomal Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1122-7.
24. Rana K, Wang YY, Buzza M, et al. The genetics of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25: 163-70.
25. Steffes MW, Barbosa J, Basgen JM, Sutherland DE, Najarian JS, Mauer SM. Quantitative glomerular morphology of the normal human kidney. *Kidney Int* 1983; 49: 82-6.
26. McLay AL, Jackson R, Meyboom F, Boulton Jones JM. Glomerular basement membrane thinning in adults: clinicopathological correlations of a new diagnostic

- approach. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 191-9.
27. Das AK, Pickett TM, Tungekar MF. Glomerular basement membrane thickness—a comparison of two methods of measurement in patients with unexplained haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1256-60.
 28. Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, et al. Thin basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 320: 14-8.
 29. Onetti-Muda A, Feriozzi S, Pecci G, Barsotti P, Roscia E, Cinotti GA. Benign familial hematuria: a clinical and histological study. In: Sessa A, Meroni M, Battini G, ed. *Hereditary Nephritis*, Basel: Karger, 1990; 80: 95-100.
 30. Gubler MC, Knebelmann B, Beziou A, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: Immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int* 1995; 47: 1142-7.
 31. Hebert LA, Betts JA, Sedmak DD, Cosio FG, Bay WH, Carlton S. Loin pain-hematuria syndrome associated with thin basement membrane disease and hemorrhage into renal tubules. *Kidney Int* 1996; 49: 168-73.
 32. Dische FE, Weston MJ, Parsons V. Abnormally thin glomerular basement membranes associated with hematuria, proteinuria or renal failure in adults. *Am J Nephrol* 1985; 5: 103-9.
 33. Gubler MC, Beaufile H, Noel LH, Habib R. Significance of thin glomerular basement membranes in hematuric children. In: Sessa A, Meroni M, Battini G, ed. *Hereditary Nephritis*, Basel: Karger, 1990; 80: 147-56.
 34. Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 56: 760-75.
 35. Onetti-Muda A, Massella L, Giannakakis K, Renieri A, Rizzoni G, Faraggiana T. Confocal microscopy of the skin in the diagnosis of X-linked Alport syndrome. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 208-11.
 36. van der Loop FT, Monnens LA, Schroder CH, et al. Identification of COL4A5 defects in Alport's syndrome by immunohistochemistry of skin. *Kidney Int* 1999; 55: 1217-24.
 37. Monga G, Mazzucco G, Roccatello D. The association of IgA glomerulonephritis and thin basement membrane disease in a hematuric patient: light, electron microscopic and immunofluorescence investigation. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 409-12.
 38. Lanteri M, Wilson D, Savige J. Clinical features in two patients with IgA glomerulonephritis and thin-basement-membrane disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 791-3.
 39. Yoshida K, Suzuki J, Suzuki S, Kume K, Suzuki H, Huijki T. A case of IgA nephropathy in three sisters with thin basement membrane disease. *Am J Nephrol* 1998; 18: 422-4.
 40. Cosio FG, Falkenhain ME, Sedmak DD. Association of thin basement membrane with other glomerulopathies. *Kidney Int* 1994; 46: 471-4.
 41. Thomas DM, Coles GA, Griffiths DF, Williams JD. Permeability in Thin Membrane Nephropathy. *J Clin Invest* 1994; 93: 1881-4.
 42. Frascà GM, Soverini L, Gharavi AG, et al. Thin basement membrane disease in patients with familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 2004; 17: 778-85.
 43. Scolari F, Amoroso A, Savoldi S, et al. Familial clustering of IgA Nephropathy: Further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 857-65.
 44. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000; 26: 1-6.
 45. Linossier MT, Palle S, Berthoux F. Different glycosylation profile of serum IgA1 in IgA nephropathy according to the glomerular basement membrane thickness: normal versus thin. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 558-64.
 46. Tazon Vega B, Badenas C, Ars E, Lens X, et al. Autosomal recessive Alport's syndrome and benign familial hematuria are collagen type IV diseases. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 952-9.
 47. Sessa A, Pietrucci A, Carozzi S, et al. Renal transplantation from living donor parents in two brothers with Alport syndrome. Can asymptomatic female carriers of the Alport gene be accepted as kidney donors? *Nephron* 1995; 70: 106-9.
 48. Yachnin T, Iaina A, Schwartz D, et al. The mother of an Alport's syndrome patients: A safe kidney donor? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 683-4.
 49. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: Natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2603-10.
 50. Ierino FL, Kanellis J. Thin basement membrane nephropathy and renal transplantation. *Semin Nephrol* 2005; 25: 184-7.