

## **REVIEW: BIOPSIA DEL RIÑÓN NATIVO: PATOLOGÍA EN LAS QUE LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN ES UNA HERRAMIENTA IMPRESCINDIBLE**

G. D. Moyano Crespo<sup>a</sup>, P. Pons<sup>a</sup>, J. H. Mukdsi<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>-Centro de Microscopia Electrónica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina

Corresponding autor. E-mail: jmukdsi@cmefcm.uncor.edu. Phone/Fax: 54 351 4333021

Recibido: Enero 2015. Aprobado: Mayo 2015.

Publicado: Noviembre 2015.

### **RESUMEN**

Diversos estudios en el campo de la nefropatología han debatido acerca de la importancia que tiene la microscopía electrónica de transmisión (MET) en esta área. En los años 90, la MET se transformó en una herramienta fundamental para el diagnóstico de nuevas entidades, tales como la glomerulonefritis fibrilar/inmunotactoide. El objetivo del presente trabajo fue revisar los principales criterios ultraestructurales necesarios para el diagnóstico de entidades nosológicas glomerulares en las que la MET es imprescindible, estableciendo además, los principales aspectos subcelulares que las diferencian de otras patologías glomerulares.

**Palabras Claves:** glomerulopatías, microscopía electrónica de transmisión

### **REVIEW: NATIVE BIOPSY KIDNEY: DISEASE IN WHICH ELECTRON MICROSCOPY TRANSMISION IS AN ESSENTIAL TOOL**

#### **ABSTRACT**

Several studies have discussed about the importance of transmission electron microscopy in the field of nephropathology. In the 90's, became a fundamental tool for the diagnosis of new entities, such as fibrillary glomerulonephritis / immunotactoid. The aim of this study was to review the major ultrastructural criteria necessary for the diagnosis of glomerular disease entities in which transmission electron microscopy is essential, establishing also the main subcellular findings that differentiate them from other glomerular diseases.

**Key words:** glomerulopathies, transmission electron microscopy

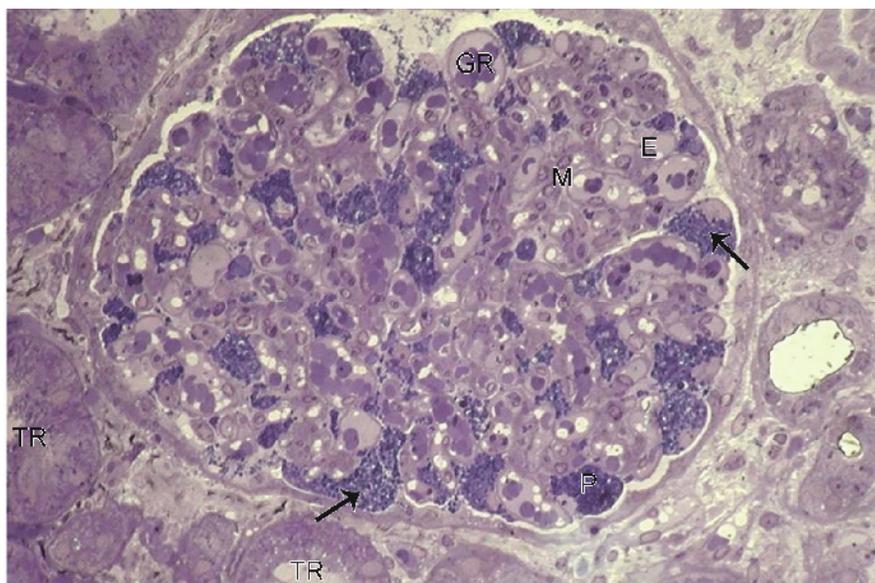
#### **INTRODUCCIÓN**

La apropiada interpretación de una biopsia renal por punción requiere de la microscopía fotónica (MF), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica de transmisión (MET). Mucho se ha discutido en lo referente al papel que esta última metodología juega en el campo de la nefropatología. Diversas publicaciones han analizado y reevaluado el aporte de la MET tanto en las biopsias renales nativas [1] como en la patología del trasplante renal [2]. Siegel *et al* [3] encontraron que en un 48% de los casos, la MET o permitió realizar un diagnóstico sustancialmente diferente al observado a nivel de MF o contribuyó al manejo clínico del paciente. En tanto, Muehrcke *et al* [4] reportaron que el estudio

subcelular fue necesario para establecer el diagnóstico correcto en un 6% de la muestras analizadas. Cabe remarcar que estas investigaciones fueron realizadas sin el aporte de la IF. Por otro lado, diversos reportes han evaluado como esencial, útil, o de muy poca utilidad la contribución que la MET tiene en el campo de la patología glomerular, tomando en consideración los hallazgos de la MF y de la IF. En este sentido la MET resultó útil en el 50% siendo esencial entre el 10 % y el 25% de los casos [5,6]. Un estudio reciente llevado a cabo en la población pediátrica clasificó a la MET como esencial en el 50%, de soporte o confirmatoria en el 23% y que no aportó al diagnóstico en el 11 % [7].

Además, no podemos ignorar la importancia que tienen las secciones semifinas (1µm de espesor) coloreadas con azul de toluidina y empleadas para la identificación apropiada de las estructuras glomerulares que serán observadas a nivel ultraestructural [8]. Estos cortes histológicos, son también de utilidad para suplementar el material observado a nivel de MF. Cabe remarcar la existencia de entidades patológicas cuyos hallazgos claves pueden ser ya, identificables en tales secciones

histológicas (Figuras 1 y 2). Habitualmente, uno ó dos glomerulos son examinados a nivel ultraestructural. Resulta de trascendencia recordar, que en los años 90 el diagnóstico de nuevas entidades en el campo de la nefrología ha incrementado la necesidad de la MET [9]. El objetivo del presente trabajo será revisar los principales criterios ultraestructurales necesarios para el diagnóstico de entidades nosológicas glomerulares en las que la MET es imprescindible.

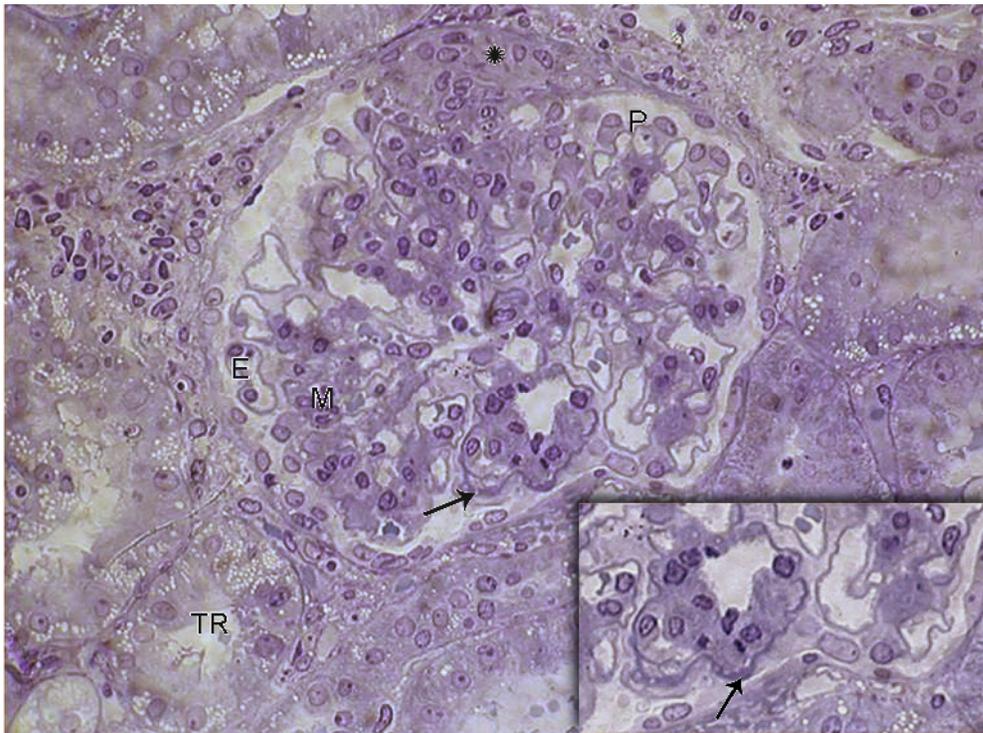


**Fig. 1. Secciones semifinas coloreadas con azul de toluidina de casos propios. Enfermedad de Fabry. Se observa tumefacción del citoplasma de los podocitos por la presencia de los cuerpos intracelulares laminados propios de la enfermedad (flechas) que se preservan en materiales osmicosados e incluidos en resinas epoxi. P: podocitos; M: mesangio; E: endotelio; GR: glóbulos rojos; TR: túbulo renal. Magnificaciones originales 400X**

### **Enfermedad por depósitos densos (Figura 3)**

La enfermedad por depósitos densos (EDD) es una entidad nosológica descrita por Berger y Galle en 1963 [10]. A nivel de microscopia de luz no existe un hallazgo constante, habiéndose reportado diversos patrones morfológicos [11,12]. En la literatura científica se han establecido sus particularidades ultraestructurales [13,14]. El hallazgo diagnóstico es la presencia de depósitos marcadamente electrodensos que pueden ser fácilmente diferenciados de la electrodensidad de la membrana basal glomerular (MBG) normal. Se

caracterizan por ser continuos, elongados, en forma de cintas (ribbon-like) dentro de la lámina densa de MBG, la que se aprecia irregularmente engrosada. El compromiso de grandes segmentos de la MBG es el patrón de lesión más frecuente, sin embargo, pueden verse afectadas pocas asas capilares. A diferencia de los clásicos depósitos de las glomerulopatías mediadas por complejos inmunes tales como la lúpica y la nefropatía por IgA, los de la EDD no exhiben una subestructura particular.



**Fig. 2. Secciones semifinas coloreadas con azul de toluidina de casos propios. Enfermedad por depósitos densos. Glomérulo con semiluna epitelial (asterisco). Inset: engrosamientos segmentarios de la membrana basal glomerular en forma de cinta que se colorean de azul intenso (flechas). P: podocitos; M: mesangio; E: endotelio; TR: túbulo renal. Magnificaciones originales 400X.**

Algunos autores han descrito una variante granular [15] y en raros casos puede afectarse solo el lado subendotelial de la MBG [16]. Debe destacarse que el mesangio, la cápsula de Bowman, la membrana basal tubular, los capilares, las arteriolas y las arterias pequeñas, pueden comprometerse por depósitos densos. Un hallazgo a remarcar es la posible existencia de depósitos subepiteliales (jorobas) [17].

#### Diagnóstico diferencial

-Material granular insudativo observado en desórdenes crónicos como nefropatía diabética y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

#### Enfermedad de Alport (Figura 4)

La frecuencia estimada de esta patología, que fuera descrita en 1927 por Alport [18], es de 1:5000 [19]. El Síndrome de Alport es genéticamente heterogéneo y las mutaciones en genes que codifican las cadenas alfa-3, alfa-4 y alfa-5 del colágeno IV, son las responsables para las diferencias genéticas reportadas. Los estudios a nivel de MET han demostrado las lesiones básicas del Síndrome de Alport [20, 21]. Sin embargo, la especificidad de los cambios subcelulares ha sido cuestionada [22]. Las modificaciones ultraestructurales de esta afección han sido observadas en pacientes sin historia familiar para esta patología y sin compromiso de la audición. Este dato debe hacer considerar la posibilidad de un Síndrome de Alport *de novo* [20]. La observación subcelular pondrá en evidencia, como hallazgo característico, la distorsión de la lámina densa

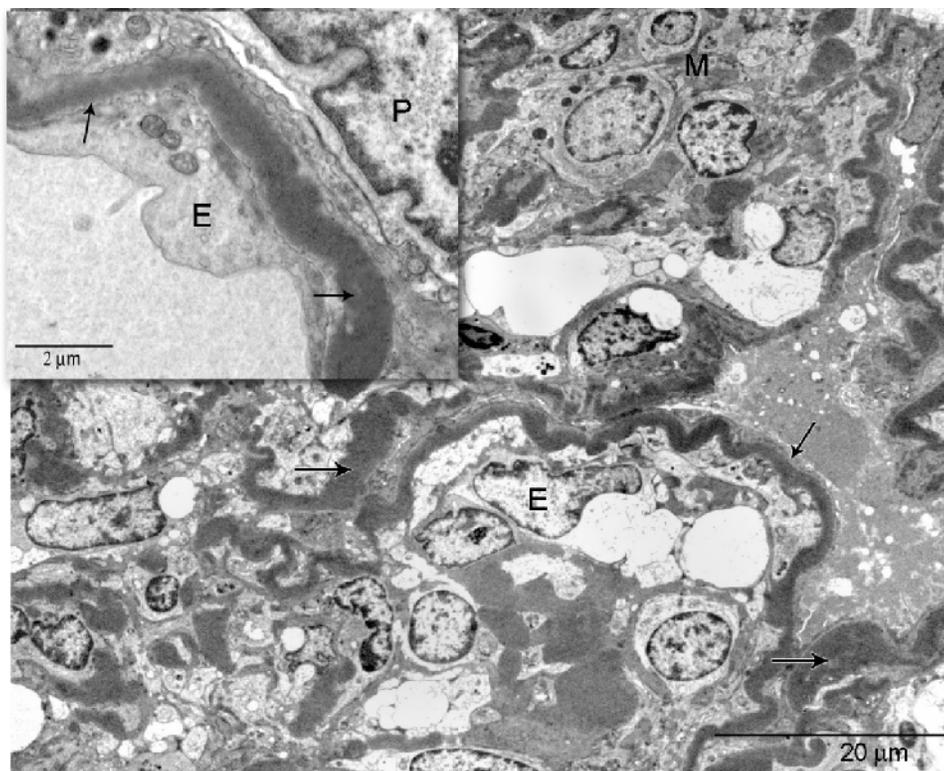
debida a laminación, splitting, fragmentación y a la formación de un patrón en “cesta de básquet” con engrosamiento difuso de las MBGs las que llegan a Una observación de importancia es la probable existencia de segmentos de asas periféricas con marcado adelgazamiento (de 100 a 200nm) pudiéndose individualizar incluso, áreas normales [23]. Las superficies externa e interna de la MBG adquieren un aspecto aserrado. En relación a la distribución de las lesiones, las mismas son difusas, afectando en adultos a más del 50% de la superficie capilar glomerular. Los hombres presentan mayor laminación que las mujeres, incrementándose con la edad en pacientes de sexo masculino [24]. Pueden observarse además, hipertrofia podocitaria con vacuolización del citoplasma y

medir de 800 a 1200nm. Las áreas electrolúcidas demarcadas en las zonas de laminación pueden contener micropartículas con un diámetro de 5-10nm.

borramiento pedicelar focal o difuso. A nivel mesangial se ha descrito hiper celularidad y matriz heterogénea con gránulos densos de variado tamaño asociada a áreas electrolúcidas.

#### Diagnóstico diferencial

-Glomerulonefritis postestreptocócica, glomerulosclerosis focal y segmentaria y nefropatía por IgA. Hallazgos ultraestructurales semejantes al síndrome de Alport han sido observados en patologías genéticas menos frecuentes, tales como el Síndrome de Denys/Drash y el Síndrome de Pierson.

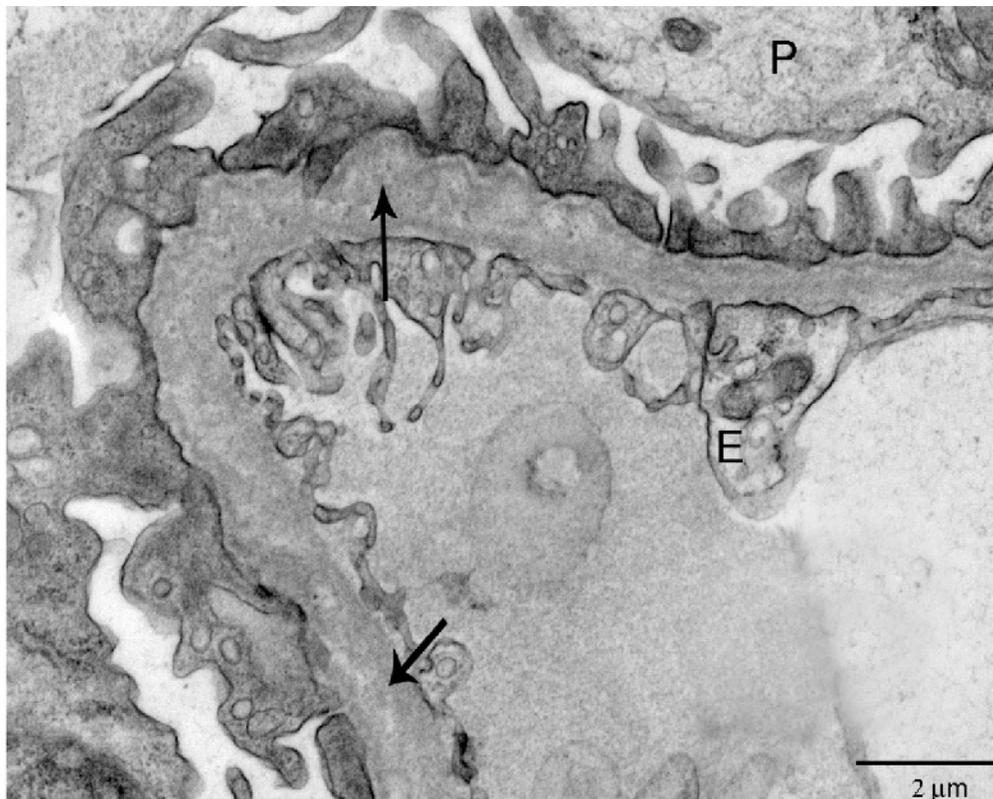


**Fig. 3. Ejemplos propios de patologías glomerulares en las que la microscopía electrónica de transmisión es una herramienta imprescindible para el diagnóstico. Enfermedad por depósitos densos. Paciente de sexo masculino de 14 años de edad que presenta proteinuria nefrótica, hematuria e hipocomplementemia. Se aprecian extensos depósitos con alta densidad electrónica. Recuadro: se aprecia el reemplazo de la lámina densa por un material osmiofílico (flechas). P: podocitos; M: mesangio; E: endotelio.**

**Nefropatía por membrana basal delgada (Figura 5)**

Esta entidad, descrita por Rogers *et al* en 1973 [25], ha sido considerada por algunos como el sello distintivo de la hematuria familiar benigna [26]. Sin embargo, MBG delgadas se observan también en los casos esporádicos

de hematuria. Por otra parte, la progresión a enfermedad renal terminal ha sido descrita en algunos pacientes, y MBG delgadas pueden ser el único cambio observado en los pacientes afectados con el típico Síndrome de Alport [27].



**Fig. 4. Ejemplos propios de patologías glomerulares en las que la microscopía electrónica de transmisión es una herramienta imprescindible para el diagnóstico. Síndrome de Alport. Varón de 28 años de edad con hematuria y síndrome nefrótico. Con posterioridad a la biopsia renal se demuestra sordera neurosensorial. Se identifica engrosamiento y multi-laminación de la membrana basal glomerular (flecha). P: podocitos; E: endotelio.**

Por otro lado, la atenuación MBG, ocasionalmente amplia, se puede encontrar en la mayoría de los tipos de glomerulopatías [22]. Claramente, una MBG delgada no es marcador de una enfermedad específica, sino más bien es una anomalía estructural observada en varias condiciones clínicas. La incidencia de MBG delgadas en pacientes hematúricos es difícil de determinar debido a que su diagnóstico depende de la indicación de la biopsia renal, de la disponibilidad de la microscopía electrónica de transmisión, la que es necesaria para el diagnóstico, y de la definición de GBM anormalmente

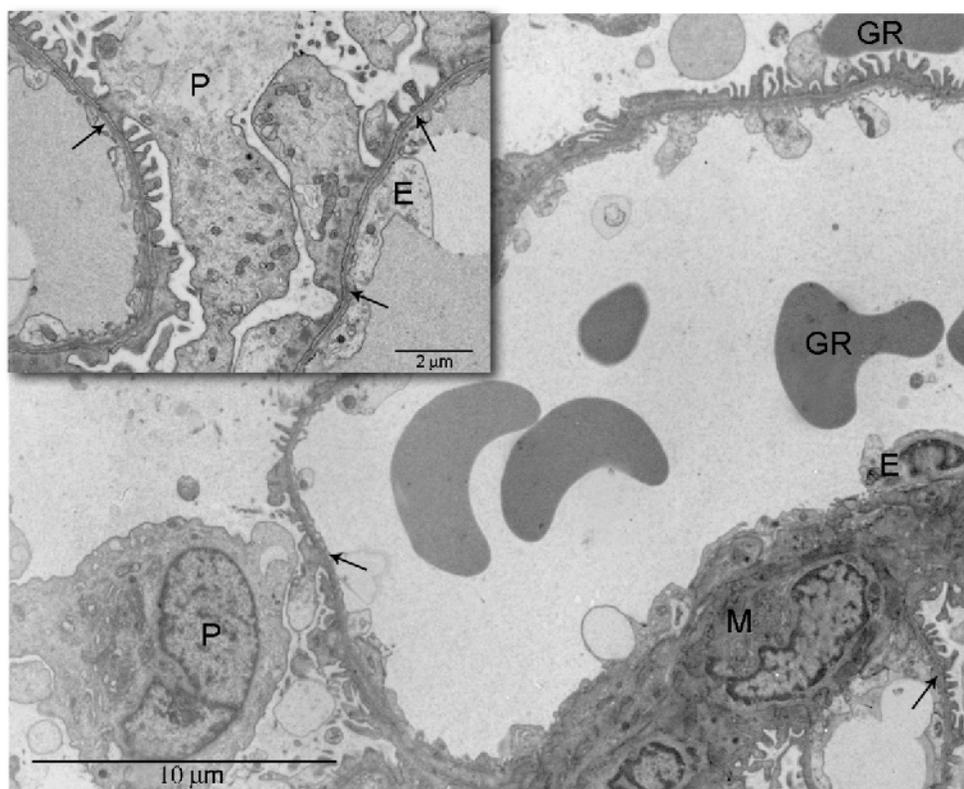
delgada en comparación con MBG normal. Sin embargo, algunos autores han publicado que esta patología representa aproximadamente el 30% de los casos que se presentan con hematuria persistente y asintomática. No hay acuerdo universal concerniente a la definición de membrana basal delgada en relación al espesor de la MBG. El mismo varía de acuerdo a edad y sexo del individuo así como también es influenciado por el tipo de fijación, medio de inclusión y método de medición utilizados. Sin embargo, los autores acuerdan que el compromiso debe ser difuso. Un espesor menor a

250nm ha sido aceptado para la población pediátrica [28] y en algunos estudios en adultos [29] pero en otros reportes ha sido menos de 300nm [30]. Una regla general es que el espesor de la MBG no debería ser menor que el ancho de un pedicelo. El hallazgo ultraestructural característico es el adelgazamiento severo, difuso y regular del espesor de las MBGs comparado con los controles testeados para la edad y el sexo de grupos no afectados. El cambio en el espesor es a expensas de una disminución del ancho de la lámina densa, con un contorno liso y uniforme. Se destaca la ausencia de laminaciones con las superficies subpodocitaria y subendoteliales. Los podocitos exhiben borramiento pedicelar focal. Aquellas biopsias renales realizadas por hematuria, que muestran adelgazamiento

aislado de la MBG y con un compromiso menor del 50% de la superficie capilar deberían ser informadas como adelgazamiento segmentario en el informe de la microscopía electrónica [31]. Debemos considerar desde un punto de vista genético a la nefropatía de membrana basal delgada como un desorden heterogéneo e incluye mutaciones heterocigotas en los genes *COL4A3* o *COL4A4*, con un patrón autosómico dominante.

Diagnóstico diferencial

- Nefropatía por IgA.
- Glomerulonefritis proliferativas endocapilares de diversa etiología.
- Sectores de reabsorción de complejos inmunes.
- Nefritis hereditaria.

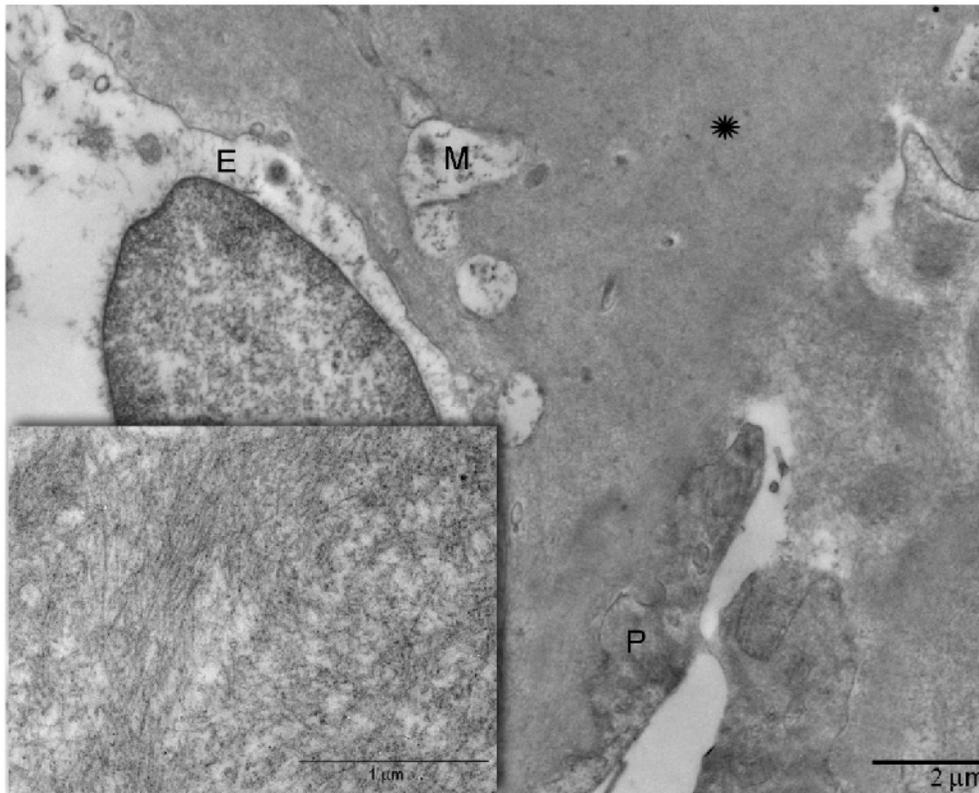


**Fig. 5. Ejemplos propios de patologías glomerulares en las que la microscopía electrónica de transmisión es una herramienta imprescindible para el diagnóstico. Nefropatía por membrana basal delgada. Paciente de sexo femenino de 27 años de edad en el que se diagnostica hematuria glomerular. Se aprecia adelgazamiento difuso y generalizado del espesor de la membrana basal glomerular exhibiendo un espesor promedio de 200nm. P: podocitos; M: mesangio; E: endotelio; GR: glóbulos rojos; TR: túbulo renal.**

**Glomerulopatía fibrilar/inmunotactoide (Figura 6)**

Rosenmann y Elikian describieron en 1977 una enfermedad glomerular caracterizada por la presencia de un material fibrilar similar al amiloide pero carente de congofilia [32]. Alpers *et al* [33] comunicaron 7 casos de lesiones renales que presentaron a nivel ultraestructural el depósito de fibrillas dispuestas al azar con un diámetro mayor (10-20nm) al informado en la amiloidosis, acuñando el término de glomerulonefritis fibrilar. Es una patología muy poco frecuente, y representa el 1% del total de biopsias renales en series importantes [34]. Schwartz y Lewis [35] describieron una entidad a la que denominaron glomerulopatía inmunotactoide, caracterizada por depósitos mesangiales y subepiteliales tubulares con un diámetro de aproximadamente 27nm. A pesar de que varias investigaciones han divulgado el término de glomerulonefritis fibrilar/inmunotactoide, considerando ambas enfermedades como una única entidad clínico-patológica; otros autores justifican la separación de estas nefropatías en virtud no sólo de los hallazgos ultraestructurales y de inmunofluorescencia sino particularmente, por la implicancia en la supervivencia tanto del órgano blanco como del paciente [36,37]. Los

hallazgos ultraestructurales mas relevantes que caracterizan a esta patología son los depósitos de microfibras/microtúbulos elongados con un diámetro que varía de 11 a 90nm, sin periodicidad ni ramificaciones [38, 34]. A diferencia de la amiloidosis esta entidad se halla limitada a los riñones y los depósitos confinados a los glomérulos en la totalidad de casos reportados [39]. Las MBGs, se observan afectadas más frecuentemente en su lámina densa y lámina rara externa siendo infiltradas de manera difusa [40,41]. Puede apreciarse duplicaciones de las MBGs (splitting) así como espículas que separan los depósitos, hallazgo característico de la glomerulopatía membranosa. Debemos remarcar que depósitos fibrilares subepiteliales pueden orientarse perpendiculares a la MBG, de una manera similar al amiloide [35,32]. En un 25% de casos solo se observa compromiso mesangial con expansión de matriz e hiper celularidad y/o extensión mesangial circunferencial. Los depósitos de gran diámetro pueden disponerse en paralelo y empaquetados mezclados con depósitos granulares densos no organizados [42].



**Fig. 6. Ejemplos propios de patologías glomerulares en las que la microscopía electrónica de transmisión es una herramienta imprescindible para el diagnóstico. Glomerulonefritis fibrilar. Varón de 65 años de edad con síndrome nefrótico e hipertensión arterial. Se identifica expansión de la región mesangial un por material amorfo y acelular (asteriscos). Recuadro: fibrillas no ramificadas, distribuidas al azar, con un diámetro entre 15 a 20 nm. P: podocitos; M: mesangio; E: endotelio.**

### Síndrome uña-rótula

El síndrome uña-rótula, también llamado osteo-ónico displasia hereditaria, es un raro desorden autosómico dominante, caracterizado por la asociación de hipoplasia o displasia de uñas y anomalías óseas. Fue descrito por Little [43] en cuatro generaciones familiares. La observación subcelular pone de manifiesto prominente engrosamiento de MBGs, con áreas irregulares, marcadamente definidas, electrolúcidas, que le confiere un aspecto moteado [44]. Las tinciones con ácido fosfotúngstico, son a menudo necesarias para apreciar la estructura fibrilar del colágeno intersticial (tipo III) depositado en las áreas afectadas de la MBG, la que se compromete de manera

variable en extensión y distribución [45, 46, 47]. No se observan afectadas las membranas basales tubulares.

### Glomerulopatía colágeno-fibrótica

Esta entidad nosológica fue descrita por primera vez por Dombros y Katz [48]. Es una enfermedad familiar con herencia autosómica recesiva, sin predominio de sexo y que presenta marcado incremento de los niveles séricos de péptidos de pro-colágeno. Se ha reportado en un amplio rango etario (6 y 72 años de edad), con una severidad de presentación y tasa de progresión de la enfermedad altamente variable [49, 50]. La MET es esencial para un diagnóstico definitivo. Se caracteriza por abundantes fibras de colágeno tipo III en mesangio

y áreas subendoteliales expandidas, sin compromiso del lado sub-epitelial. Las mismas presentan un aspecto curvado en secciones longitudinales y espiralado o en forma de coma cuando son cortadas en sentido transversal, exhibiendo una periodicidad de 40-60nm. Estas características permiten diferenciar este tipo de colágeno del tipo I<sup>39</sup>. Se destaca la presencia de MBGs de espesor y textura normales. No se identifican depósitos electrodensos en ningún compartimiento renal.

### **Diagnóstico diferencial de entidades con depósitos organizados**

-Amiloidosis: característica birrefringencia con rojo Congo.

-Colágenos fibrilares tipo I y III en diversas glomerulopatías tales como: glomérulo esclerosis diabética, glomérulo esclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis crescéntica, glomerulonefritis membranoproliferativa.

-Tactoides de fibrina en microangiopatías trombóticas y glomerulonefritis necrotizante.

-Fibrilosis diabética

-Mesangiolisis

-Organización de complejos inmunes: microtúbulos, fibrillas, estructuras curvilíneas, partículas microesferoidales, huellas digitales.

-Glomerulopatía hereditaria con depósitos de fibronectina: depósitos marcadamente electrodensos que reemplazan masivamente el mesangio. Si bien, son de aspecto granular pueden adoptar características fibrilares con un diámetro entre 14 y 16 nm

### **CONCLUSIONES**

-La microscopia electrónica de transmisión es una herramienta fundamental para el diagnóstico de una serie de glomerulopatías.

-Enfermedad por Depósitos Densos: depósitos marcadamente electrodensos, continuos, elongados, acintados en espesor de la lámina densa de membrana basal glomerular.

-Síndrome de Alport: distorsión de la lámina densa debida a laminación, fragmentación con patrón en “cesta de básquet” con áreas electrolúcidas que pueden contener micropartículas.

-Enfermedad de Membrana Basal Delgada: adelgazamiento severo, difuso y regular del espesor de las membranas basales glomerulares comparado con los controles testeados para edad y sexo de grupos controles.

-En aquellas entidades con depósitos organizados las claves ultraestructurales incluyen: precisa localización del depósito, distribución y orientación o no de las fibras.

-Biopsias renales con artificios de fijación o recuperadas de inclusiones en parafina pueden proporcionar imágenes fibrilares en el estudio ultraestructural.

-Glomerulopatía fibrilar/inmunotactoide: fibrillas de 12 a 15nm localizadas en mesangio, intramembranas, subepiteliales y/o subendoteliales.

-Síndrome uña-rótula: membrana basal glomerular de aspecto moteado, por el depósito de colágeno tipo III. Resulta de utilidad tinciones con ácido fosfotúngstico.

-Glomerulopatía colágeno-fibrótica: fibras en forma de coma en mesangio y subendotelio correspondientes a colágeno tipo III.

### **REFERENCIAS**

- [1] Collan Y, Hirsimäki P, Aho H, Wuorela M, Sundström J, Tertti R, Metsärinne K. (2005) “Value of Electron Microscopy in Kidney Biopsy Diagnosis” *Ultrastruct. Pathol* 29:461-468
- [2] Haas M., Mirocha J. (2011) “Early ultrastructural changes in renal allografts: correlation with

- antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy". *Am. J. Transplant* 11:2123-2131
- [3] Siegel N.J., Spargo B.H., Kashgarian M., Hayslett J.P. (1973) "An evaluation of routine electron microscopy in the examination of renal biopsies" *Nephron* 10:209-215
- [4] Muehrcke R.C., Mandal A.K., Gotoff S.P., Isaacs E.W., Volini F.I. (1969) "The clinical value of electron microscopy in renal disease" *Arch. Intern. Med* 124:170-176
- [5] Pearson J.M., McWilliam L.J., Coyne J.D., Curry A. (1994) "Value of electron microscopy in diagnosis of renal disease" *J. Clin. Pathol* 47:126-128
- [6] Sementili A., Moura L.A., Franco M.F. (2004) "The role of electron microscopy for the diagnosis of glomerulopathies" *Sao Paulo Medical J* 122:104-109
- [7] Zuppan C. (2011) "Role of electron microscopy in the diagnosis of nonneoplastic renal disease in children" *Ultrastruct. Pathol* 35:240-244
- [8] Furness P.N. (2000) "Acp. Best practice no 160. Renal biopsy specimens. Renal biopsy specimens" *J Clin Pathol* 53:433-438
- [9] Zahir S.T., Hosseini E. (2014) "Pathologic features of renal biopsies based on H & E, immunofluorescence and electron microscopy" *Rom J Intern Med* 52:263-268
- [10] Berger J., Galle P. (1963) "Dépôts denses au sein des membranes basales du rein. Etude en microscopie optique et électronique" *Presse Méd* 71:2351-2354
- [11] Cook H.T., Pickering M.C. (2015) "Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies" *Nat Rev Nephrol* 11:14-22
- [12] Figuères M.L., Frémeaux-Bacchi V., Rabant M., Galmiche L., Marinozzi M.C., Grünfeld J.P., Noël L.H., Servais A. (2014) "Heterogeneous histologic and clinical evolution in 3 cases of dense deposit disease with long-term follow-up" *Hum Pathol* 45:2326-2333
- [13] Seif E.I., Ibrahim E.A., Elhefnawy N.G., Salman M.I. (2013) "Dense deposit disease: a 29-years electron microscopy experience" *Arab J Nephrol Transplant* 6:153-160
- [14] Okuda Y., Ishikura K., Hamada R., Harada R., Sakai T., Hamasaki Y., Hataya H., Fukuzawa R., Ogata K., Honda M. (2015) "Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: Frequency, clinical features, and outcome in children" *Nephrology (Carlton)* 20:286-292
- [15] Thomas S., Ranganathan D., Francis L., Madhan K., John G.T. (2014) "Current concepts in C3 glomerulopathy" *Indian J Nephrol* 24:339-348
- [16] Barbour T.D., Pickering M.C., Terence Cook H. (2013) "Dense deposit disease and C3 glomerulopathy" *Semin Nephrol* 33:493-507
- [17] Nast C.C. (2014) Renal Pathology: SY23-1 Current approach of classification of membranoproliferative glomerulonephritis. *Pathology* 46:S41
- [18] Alport A.C. (1927) "Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis" *Br. Med. J* 1:504-506
- [19] Miner J.H., Baigent C., Flinter F., Gross O., Judge P., Kashtan C.E., Lagas S., Savige J., Blatt D., Ding J., Gale D.P., Midgley J.P., Povey S., Prunotto M., Renault D., Skelding J., Turner A.N., Gear. S. (2014) "The 2014 International Workshop on Alport Syndrome" *Kidney Int* 86:679-684
- [20] Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. (2013) "COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome" *J Am Soc Nephrol* 24:1945-1954
- [21] Deltas C., Pierides A., Voskarides K. (2013) "Molecular genetics of familial hematuric diseases" *Nephrol Dial Transplant* 28:2946-2960

- [22] Gude D., Chennamsetty S., Jha R. (2013) "Deciphering Alport syndrome" *Saudi J Kidney Dis Transpl* 24:376-378
- [23] Yao XD, Chen X, Huang GY, Yu YT, Xu ST, Hu YL, Wang QW, Chen HP, Zeng CH, Ji DX, Hu WX, Tang Z, Liu ZH. (2012) "Challenge in pathologic diagnosis of Alport syndrome: evidence from correction of previous misdiagnosis" *Orphanet J Rare Dis* 7:100
- [24] Cosgrove D. (2012) "Glomerular pathology in Alport syndrome: a molecular perspective" *Pediatr Nephrol* 27:885-890
- [25] Rogers P.W., Kurtzman N.A., Bunn S.M., White M.G. (1973) "Familial benign essential hematuria" *Arch. Intern. Med* 131:257-262
- [26] Haas M. (2006) "Thin glomerular basement membrane nephropathy: incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy" *Arch Pathol Lab Med* 130:699-706
- [27] Zurawski J., Salwa-Zurawska W., Woźniak A., Bortkiewicz E., Maciejewski J., Idasiak-Piechocka I., Urbański B. (2009) "Clinical and morphological aspects of thin glomerular basement membrane disease" *Pol J Pathol* 60:35-42
- [28] Haas M. (2009) "Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis" *Arch Pathol Lab Med* 133:224-233
- [29] Vizjak A., Ferluga D. (2008) "Spectrum of collagen type IV nephropathies: from thin basement membrane nephropathy to Alport syndrome" *Srp Arh Celok Lek* 136:323-6
- [30] Deltas C. (2009) "Thin basement membrane nephropathy: is there genetic predisposition to more severe disease?" *Pediatr Nephrol* 24:877-8779
- [31] Ivanyi B., Pap R., Ondrik Z. (2006) "Thin basement membrane nephropathy: diffuse and segmental types" *Arch Pathol Lab Med* 130:1533-1537
- [32] Rosenmann E., Eliakim M. (1977) "Nephrotic syndrome associated with amyloid-like glomerular deposits" *Nephron* 18:301-308
- [33] Herrera G.A., Turbat-Herrera E.A. (2010) "Renal diseases with organized deposits: an algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis" *Arch Pathol Lab Med* 134:512-531
- [34] Fabbian F., Stabellini N., Galdi A., Sartori S., Aleotti A., Catizone L. (2008) "Ultrastructural pathology of nephropathies with organized deposits: a case series" *Cases J* 1:184
- [35] Iskandar S.S., Herrera G.A. (2002) "Glomerulopathies with organized deposits" *Semin Diagn Pathol* 19:116-132
- [36] Galesić K., Horvatić I., Tisljar M., Bulimbasić S., Božić B., Ljubanović D.G. (2011) "Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy: case reports" *Lijec Vjesn* 133:315-319
- [37] Touchard G., Bridoux F., Goujon J.M. (2005) "Glomerulonephritis with organized immunoglobulin deposits" *Nephrol Ther* 1:355-364
- [38] Alpers C.E., Kowalewska J. (2008) "Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy" *J Am Soc Nephrol* 19:34-37
- [39] Grosch S., Van Overmeire L., Krzesinski J.M., Bovy C. (2011) "Fibrillary nonamyloid glomerulonephritis: a rare etiology of nephrotic syndrome" *Nephrol Ther* 7:494-498
- [40] Jain S., Chhabra D. (2009) "A case of immunotactoid glomerulopathy with rapid progression to end-stage renal disease" *ScientificWorldJournal* 16:1348-1354

- [41] Nasr S.H., Fidler M.E., Cornell L.D., Leung N., Cosio F.G., Sheikh S.S., Amir A.A., Vrana J.A., Theis J.D., Dogan A., Sethi S. (2012) "Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study" *Nephrol Dial Transplant* 27:4137-4146
- [42] D'Agati V., Sacchi G., Truong L., Venkateshan S., Kim D. (1991) "Fibrillary glomerulopathy: Defining the disease spectrum" *J Am Soc Nephrol* 2:591-599
- [43] Little E.M. (1897) "Congenital absence or delayed development of the patella" *Lancet* 2:781
- [44] Lo Sicco K., Sadeghpour M., Ferris L. (2015) "Nail-patella syndrome" *J Drugs Dermatol* 14:85-86
- [45] Álvarez-Martín N., Gamundi M.J., Hernan I., Carballo M., Luis-Yanes M.I., García-Nieto V. (2013) "Nail-patella syndrome. A case with a de novo mutation in the LMX1B gene not previously described" *Nefrologia* 33:585-586.
- [46] Senguttuvan N.B., Sivaraman A., Kandasamy D., Marimuthu K. (2011) "Nail patella syndrome: a rare cause of renal failure in a young adult" *Pan Afr Med J* 9:31
- [47] Sood P., Rojas M.C., Talor Z. (2010) "Renal involvement in nail-patella syndrome: report of three cases" *Int Urol Nephrol* 42:499-502
- [48] Tamura H., Matsuda A., Kidoguchi N., Matsumura O., Mitarai T., Isoda K. (1996) "A family with two sisters with collagenofibrotic glomerulopathy" *Am J Kidney Dis* 27:588-595
- [49] Patro K.C., Jha R., Sahay M., Swarnalatha G. (2011) "Collagenofibrotic glomerulopathy-Case report with review of literature" *Indian J Nephrol* 21:52-55
- [50] Khubchandani S.R., Chitale A.R., Gowrishankar S. (2010) "Banded collagen in the kidney with special reference to collagenofibrotic glomerulopathy" *Ultrastruct Pathol* 34:68-72