



Semana de
Congresos y
Jornadas Nacionales

HEMATURIA : Enfoque clínico- patológico

Dra. Alejandra Caminiti
Nefropediatra
Hospital de Niños V.J.Vilela
Rosario
Abril 2018

Caso clínico nº 1

- Sexo femenino 9 meses (al debut de la entidad)
- Se presenta con macrohematuria, se sospecha ITU, no bien documentada, pero es estudiada con ecografía y CUGMS normales
- Sin antecedentes personales de jerarquía, hermano y padre estudiados sin hematuria ni patología de jerarquía
- Madre con **microhematuria glomerular** , con función renal normal , habiéndose descartado enfermedades inmunológicas y litiasis, no sordera, no proteinuria, solo bajo control clínico.
- La paciente presenta microhematuria glomerular persistente con dos episodios de macrohematuria a los 36 y 44 meses; uno de ellos precedido de fiebre y rinofaringitis. Se realizaron estudios de audiometría que resultaron normales.
- Presenta a partir de los desde los 3 años de edad proteinuria leve 7-8mg/h/día, sin respuesta adecuada a dosis habituales de enalapril

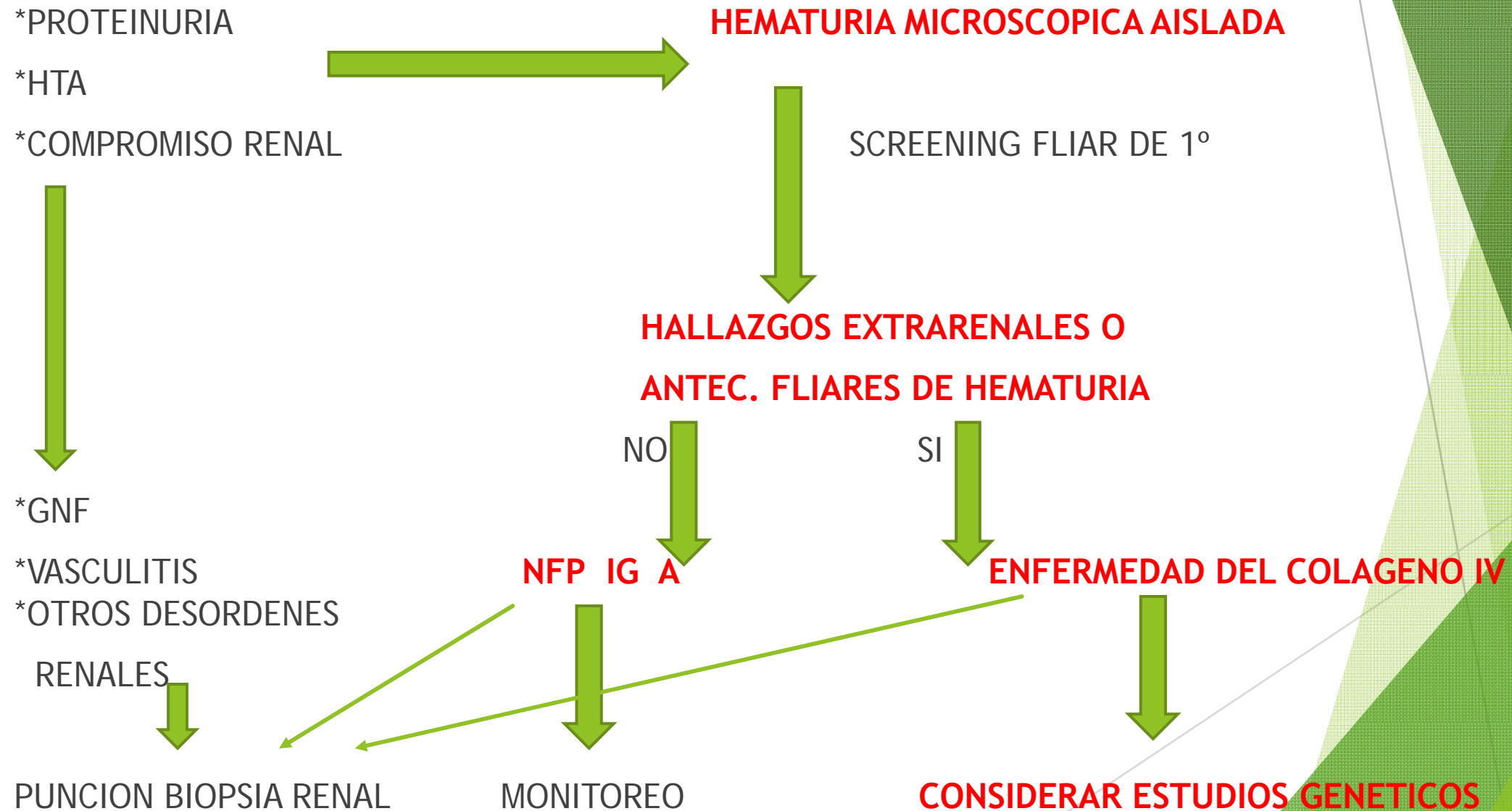
De qué manera estudiaría a un paciente con episodios recurrentes de hematuria y antecedentes familiares ?

- A. Los episodios de hematuria aislados sin proteinuria no deben ser estudiados.
- B. Indicaría biopsia de piel y/o riñón
- C. Tratamiento renoprotector
- D. Estudio genético
- E. Caracterizar la hematuria, investigar antecedentes de enfermedad renal crónica y manifestaciones extra renales en familiares.

De que manera estudiaría a un paciente con episodios recurrentes de hematuria y antecedentes familiares ?

- A. Los episodios de hematuria aislados sin proteinuria no deben ser estudiados.
- B. Indicaría biopsia de piel y/o riñón
- C. Tratamiento renoprotector
- D. Estudio genético
- E. **Caracterizar la hematuria, investigar antecedentes de enfermedad renal crónica y manifestaciones extra renales en familiares.**

Algoritmo diagnóstico de hematuria

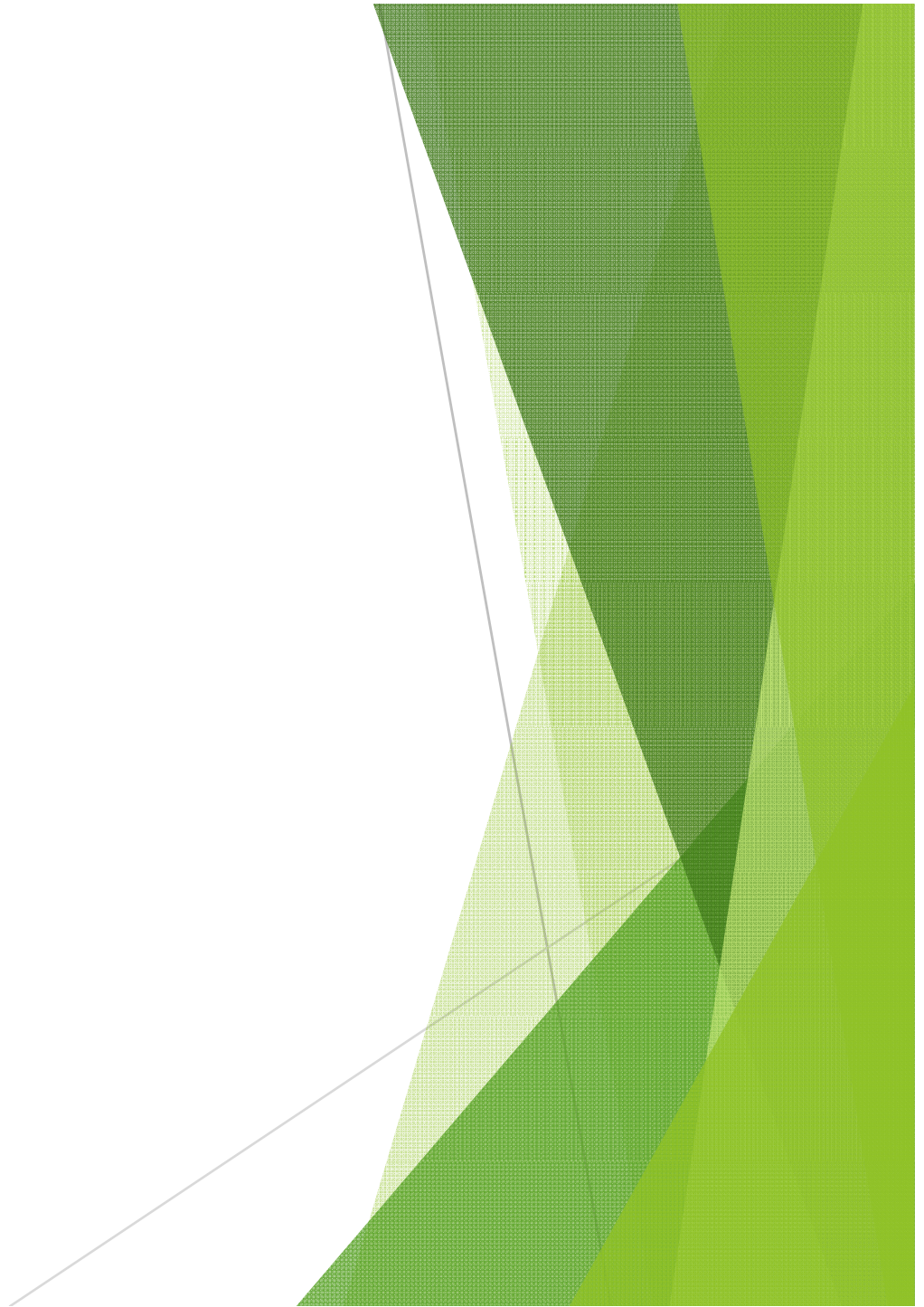
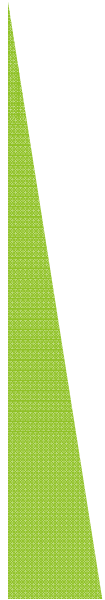


En función de la presentación clínica, cuál de estas opciones diagnósticas Ud. podría excluir?

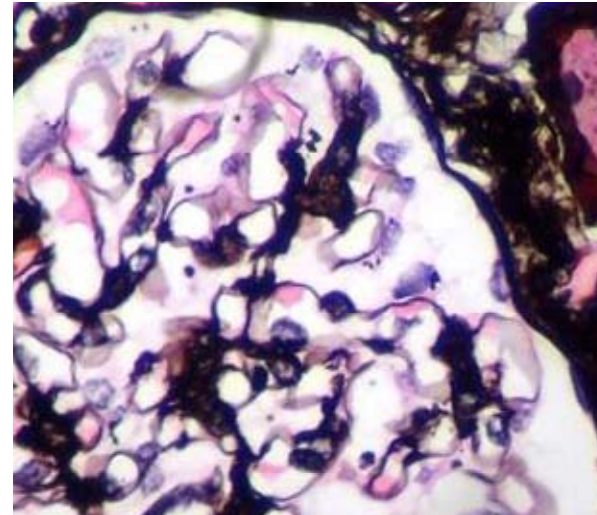
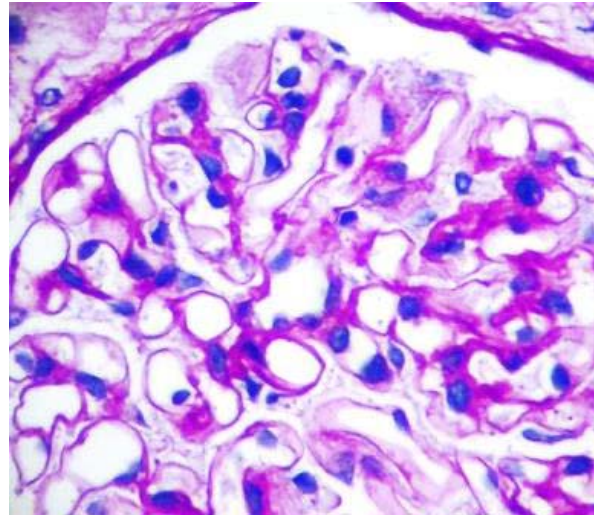
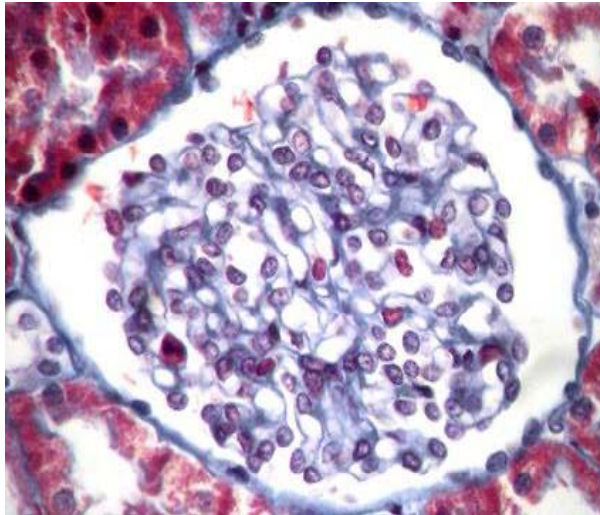
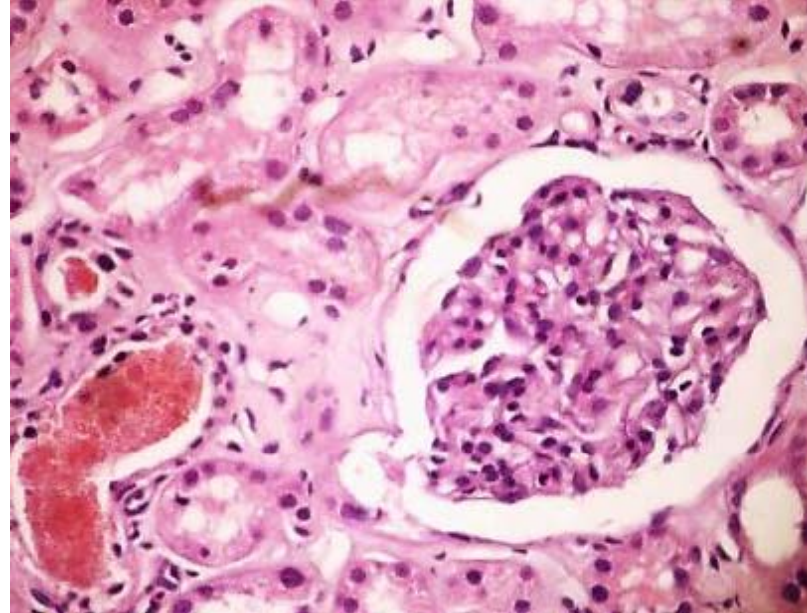
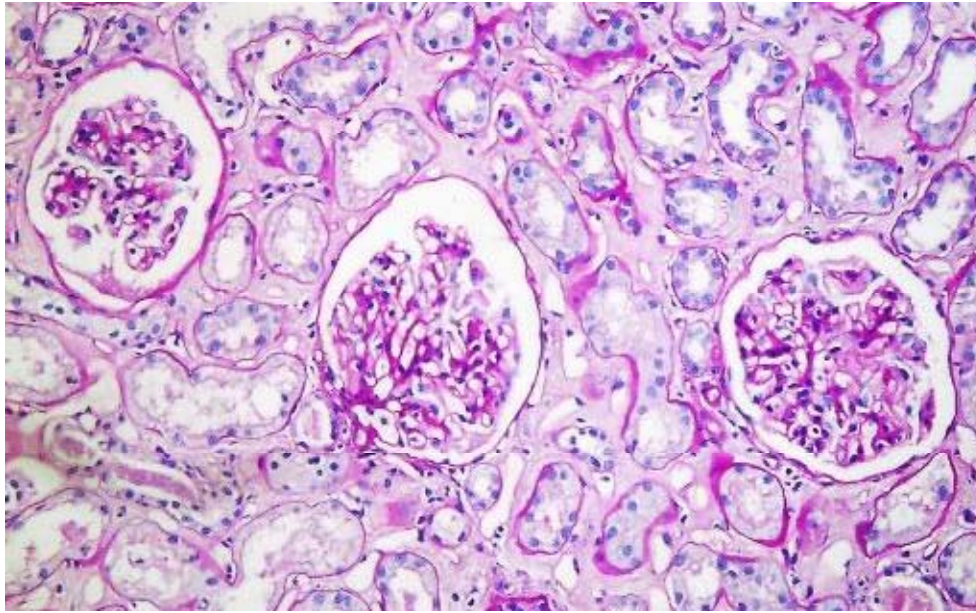
- A. Enfermedades de la membrana basal glomerular
- B. GN post infecciosa
- C. Glomerulopatía por C3
- D. Nefropatía IgA.

En función de la presentación clínica cuál de estas opciones diagnósticas Ud. podría excluir?

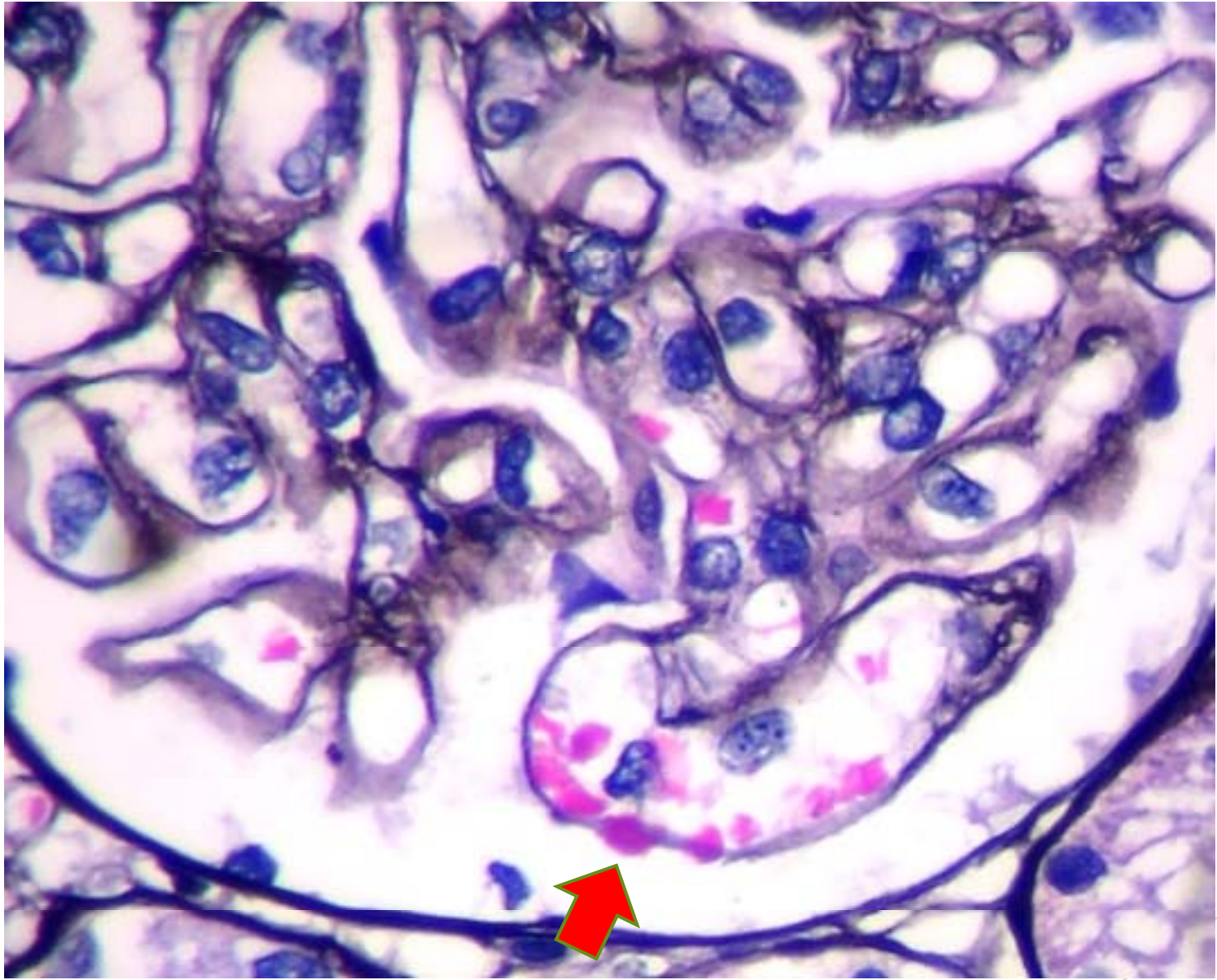
- A. Enfermedades de la membrana basal glomerular
- B. **GN post infecciosa**
- C. Glomerulopatía por C3
- D. Nefropatía IgA.



Caso 3 - Biopsia renal



5 glomerulos; leve expansión mesangial. Paredes capilares de aspecto normal. FI 5%. Cilindros



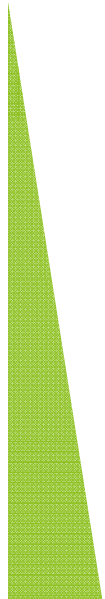
Es lo que esperaban encontrar en la BR?

Hallazgos en la BR	*Hematuria aislada (%) n: 62	**Hematuria + prot (%) n: 58
Normal	10	3.5
Anormalidades mínimas	21	3.5
Nefropatía por IgA	35	55
GP Mesangial no IgA	24	31
GN proliferativa Focal	2	3
GN proliferativa difusa	3	3
MBF	5	1

120 ptes; * Prot <0.3g y ** >0.3g/24hs.

Dimitrijević J, et al. Asymptomatic urinary abnormalities: histopathological analysis.
Pathol Res Pract 2009; 205: 295-302.

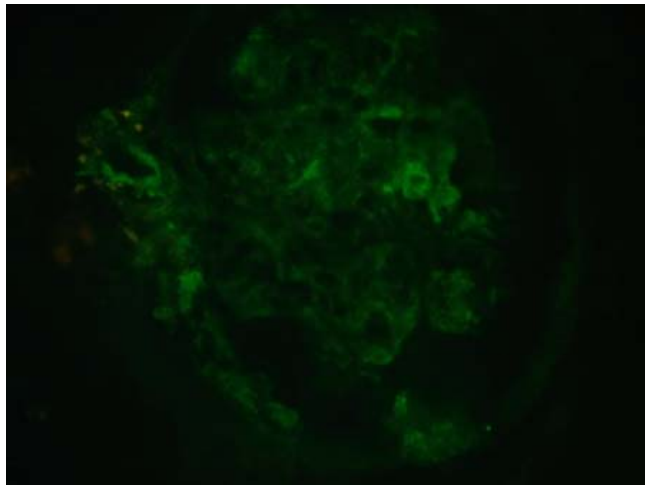
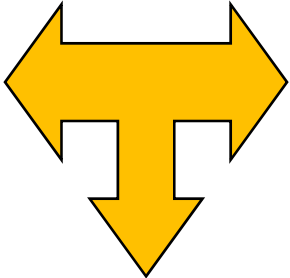
**El antecedente familiar excluye a la
N.IgA y demás GP?**



CAMBIOS MINIMOS	<p>Familial steroid-sensitive nephrotic syndrome in Southern Israel: clinical and genetic observations. Nephrol 2007; 22: 661-9</p> <p>Steroid-sensitive nephrotic syndrome in two families. Clin Exp Nephrol. 2009; 13: 170-3</p>
ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA	<p>A new locus for familial FSGS on chromosome 2p. J Am Soc Nephrol. 2010 Aug;21(8): 1390-7.</p> <p>Familial focal segmental glomerulosclerosis associated with an ACTN4 mutation and paternal germline mosaicism. Am J Kidney Dis. 2008 May;51(5): 834-8.</p>
MEMBRANOSA	<p>Familial membranous glomerulopathy, toxic exposure and/or genetic sensibility? Clin Nephrol. 2008 Nov;70(5):422-3.</p> <p>Familial membranous nephropathy: an X-linked genetic susceptibility? Nephron ClinPract 2008; 108: c10-5</p>
IgA	<p>Inherited forms of IgA nephropathy. J Nephrol. 2003; 16 (2): 317-20.</p> <p>Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. Am J Hum Genet. 2006; 79 (6): 1130-4.</p>
IgM	<p>Familial IgM mesangial nephropathy: a morphologic and immunogenetic study of three pedigrees. Am J Nephrol. 1990;10(4):261-8</p>
MEMBRANOPROLIFERATIVA	<p>Membranoproliferative glomerulonephritis in a girl and her mother. Clin Exp Nephrol. 2009 Feb;13(1):77-80 (tipo I)</p> <p>Familial membranoproliferative glomerulonephritis type III. Am J Kidney Dis. 2002; 40:E1.</p>
OTRAS	<p>Familial small-vessel vasculitis of the kidney. Presse Med. 2005;34:861-2.</p> <p>Familial crescentic glomerulonephritis. Pediatr Nephrol. 2000; 14: 183</p> <p>Familial glomerulonephritis characterized by massive deposits of fibronectin. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 781-91</p> <p>Familial fibrillary glomerulopathies: what is the role of fibronectin? Adv Nephrol Necker Hosp. 1998;28: 429-37</p> <p>Col III, GP lipoproteica, LES, C3, amiloidosis</p>

IF (+)

GP



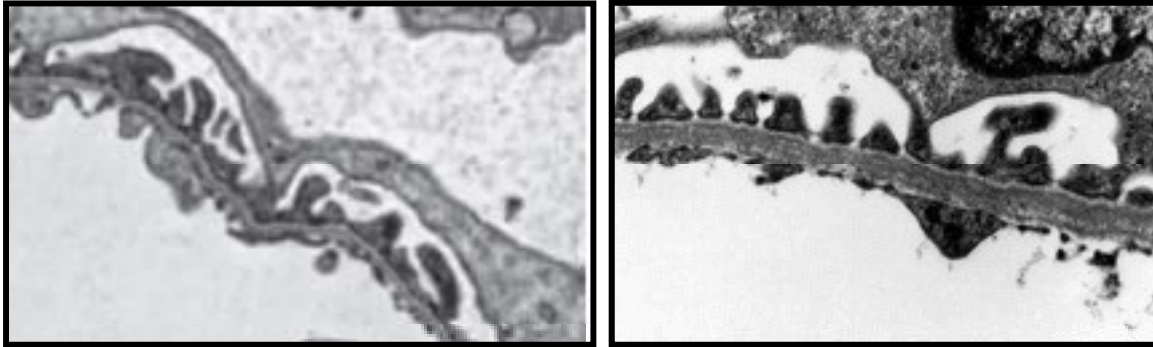
IF (-)

Enf. de la MBG?

ME



Microscopía Electrónica



Informe ME (Dra Toniolo): Dos glomérulos. Ausencia de depósitos electrodensos; fusión pedicular focal. Mesangio y endotelio s/p.

MBG adelgazada. Se realizaron 57 mediciones sobre electromicrofotos (espesor promedio: 210 nm).

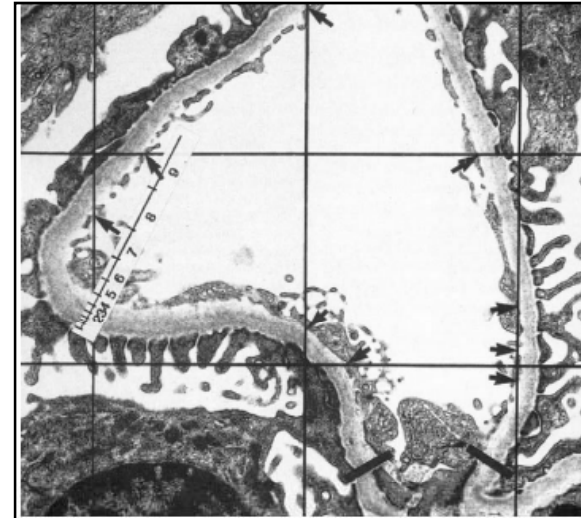


Figure 1. Determination of sites to be used for measurement of glomerular basement membrane (GBM) thickness by the orthogonal intercept/mean harmonic thickness method. A clear plastic 4-cm² grid is placed over the electron micrograph (print magnification $\times 12\,000$ in this figure). The GBM width (distance between endothelial and podocyte plasma membranes) is then recorded in classes using a logarithmic ruler (eg, class 5 at the site where the ruler is placed) wherever grid lines intersect the endothelial cell plasma membrane (arrows). The 2 thick bars represent the boundaries of the mesangium; mesangial portions of the GBM are not measured. Reproduced with permission from Dische FE, Measurement of glomerular basement membrane thickness and its application to the diagnosis of thin-membrane nephropathy. Arch Pathol Lab Med. 1992;116:43-49, copyright 1992, American Medical Association.²⁷ All rights reserved.

Cree que el diagnóstico de esta BR es enfermedad de MBD por los hallazgos clínicos, MO, IF y ME?

39th Annual Postgraduate Medicine Course

Renal Biopsy in Medical Diseases of the Kidneys

Wednesday - Saturday,
July 20 - 23, 2016

GBM Thickness

- **Increases normally with age:**
 - 110 nm at age 1 y.o.
 - 222 nm at age 7 y.o.
 - ~ 326-373 nm in adults
- **Establish normal controls**

Alport's Syndrome Morphology

- **Non-specific light microscopy**
- **Early lesion: GBM thinning**
- **Established lesion: thickened GBM with basketweaving**

Adelgazamiento de la MBG

- Puede hallarse en varones jóvenes con SA ligado al X
- Mujeres de cualquier edad con SA ligado al X
- Hombres jóvenes y mujeres con SA AR
- Varones y mujeres con mutaciones heterocigotas de los genes COL4A3 y COL4A4, que pueden o no desarrollar enfermedad renal progresiva

The presence of thin glomerular basement membranes in various glomerulopathies.

Zurawski J, Burchardt P, Moczko J, Seget M, Salwa-Żurawska W.

Ultrastruct Pathol 2016;40(2):77-82.

- ▶ 61 casos de GP con MBG adelgazada.
- ▶ 31 de los casos eran **GP mesangiales**, y 19 descritos como **alteraciones inespecíficas**.

Differences between minimum and maximum lamina densa thickness were observed in all groups, ranging from 56.7 to 533.47 nm in the study group. These results were found in all cases of the study group – independently of the type of glomerulopathy.

Biopsia Renal



Diagnóstico????

Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group

Clifford E. Kashtan¹, Jie Ding², Guido Garosi³, Laurence Heidet⁴, Laura Massella⁵, Koichi Nakanishi⁶, Kandai Nozu⁷, Alessandra Renieri^{8,9}, Michelle Rheault¹, Fang Wang² and Oliver Gross¹⁰

- ▶ Esta clasificación agrupa a todas las anomalías de las moléculas del COL IV α 345 como formas del síndrome de Alport.
- ▶ Aclara que el adelgazamiento de la MBG es una descripción morfológica y no una entidad
- ▶ Propone el diagnóstico de **“hematuria recurrente y persistente con otros cambios morfológicos”** para pacientes con hematuria que en la BR tienen como única alteración el **adelgazamiento de la MBG** y **ausencia de signos sugestivos de SA** y **en los cuales el estudio genético es negativo o inaccesible.**

Table 1 | New classification system for Alport syndrome and related disorders

Inheritance	Affected gene(s)	Genetic state	Comments	Estimated risk of ESRD
X-linked	<i>COL4A5</i>	Hemizygous (male subjects)	Rate of progression to ESRD and timing of extrarenal manifestations strongly influenced by genotype	100%
		Heterozygous (female subjects)	Risk factors for progression: gross hematuria, SNHL, proteinuria, GBM thickening and lamellation	Up to 25%
Autosomal	<i>COL4A3</i> or <i>COL4A4</i>	Recessive (homozygous or compound heterozygous)	Rate of progression to ESRD and timing of extrarenal manifestations strongly influenced by genotype	100%
		Dominant	Hematuria Includes patients previously diagnosed as TBMN/BFH Risk factors for progression: proteinuria, FSGS, GBM thickening and lamellation, SNHL, or evidence of progression in patient or family, genetic modifiers	<p>!!!!</p> <p>20% or more among those with risk factors for progression, <1% in absence of risk factors</p>
Digenic	<i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> , and <i>COL4A5</i>	<i>COL4A3</i> and <i>COL4A4</i> mutations in trans	Clinical findings and pedigree simulate autosomal recessive transmission	Up to 100%
		<i>COL4A3</i> and <i>COL4A4</i> mutations in cis	Clinical findings and pedigree simulate autosomal dominant transmission	Up to 20%
		Mutations in <i>COL4A5</i> and in <i>COL4A3</i> or <i>COL4A4</i>	Inheritance pattern does not simulate any Mendelian transmission	Up to 100% (affected male subjects)

▶ **Las hematurias glomerulares hereditarias incluyen:**

- ❖ los desórdenes de la membrana basal en el colágeno tipo IV
 - ❖ Los desórdenes del complemento
 - ❖ Las enfermedades del citoesqueleto del podocito
- Dos de estas entidades, el **Sme. de Alport** y la llamada **Enf. de Membrana Basal Delgada** tienen una base molecular común.
- Esta etiología molecular compartida tiene una expresión clínica e histológica heterogénea, produciendo **numerosos fenotipos y patrones de herencia.**

Etiología genética y efectos clínicos del COL IV α 345 anormal

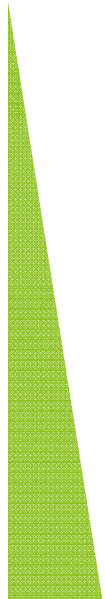
- Las moléculas de COL IV α 345 se disponen en redes junto con otras proteínas de la MBG madura (laminina 521, agrina, nidógeno) y son codificadas por los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5.
- Los genes COL4A3, COL4A4 están en el cromosoma 2, mientras que el gen COL4A5 se localiza en el cromosoma X.

Las enfermedades causadas por mutaciones en esos genes se transmiten:

- ❑ en forma ligada al X en el caso del COL4A5
- ❑ autosómica, cuando la mutación está localizada en los genes COL4A3, COL4A4
- ❑ digénica, cuando ocurre una combinación de 2 mutaciones en genes diferentes

En estas circunstancias, qué tratamiento indicaría ?

- ▶ Conducta expectante
- ▶ Tratamiento con IECA-ARA II
- ▶ Tratamiento Inmunosupresor
- ▶ Derivación al nefrólogo + renoprotección



En estas circunstancias, qué tratamiento indicaría ?

- ▶ Conducta expectante
- ▶ Tratamiento con IECA-ARA II
- ▶ Tratamiento Inmunosupresor
- ▶ **Derivación al nefrólogo + renoprotección**

Table 1
Summary of animal and human studies on RAAS inhibition in Alport syndrome.

Reference	Pharmaceutical agent	Study	Adverse effects	Main Results
[18]	Enalapril	XLAS samoyed dog	no	increased survival, improved renal histological and biochemical profile
[19]	Ramipril	ARAS mouse	no	increased survival, beneficial effects of preemptive treatment, ramipril as an antifibrotic agent
[20]	Ramipril vs Candesartan	ARAS mouse	no	greater increase of survival with ramipril, stronger antifibrotic effect
[21]	Aliskiren	ARAS mouse	no	increased survival
[22]	Enalapril	7 AS children (5–14 years)	orthostatic hypotension, transient reduction of creatinine clearance	significant variation regarding proteinuria reduction
[23]	Enalapril	10 AS children (3–14 years)	no	significant variation regarding proteinuria reduction, escape phenomenon
[24]	Enalapril	11 AS children	no	without effect on albuminuria or TGF- β 1 and nitrite urine levels
[25]	Losartan vs Placebo/Amlodipine	30 AS patients (1–17 years)	no	greater proteinuria reduction in the losartan group
[26]	Losartan vs Enalapril	27 AS patients (1–17 years)	Renal function impairment, hypotension, hyperkalemia (low incidence rates)	further reduction of proteinuria in the enalapril group
[27]	ACEis	238 XLAS and ARAS patients	Hyperkalemia, dry cough, symptomatic hypotension/fatigue (low incidence rates)	delayed age at onset of ESRD in a time-dependent manner
[32]	ACEis and/or ARBs	189 carriers of XLAS and 29 carriers of ARAS	no	delayed age at onset of ESRD
[27]	Ramipril	Early stage XLAS and ARAS patients (2–18 years)	?	? ongoing trial aiming to evaluate the safety and efficacy of ramipril in pediatric patients
[34]	Spirolactone (additionally to lisinopril or lisinopril/candesartan)	5 AS patients (11–19 years)	no	proteinuria reduction
[35]	Spirolactone	10 AS patients (9–24 years)	Gynecomastia (1/10 patients)	proteinuria reduction, urinary TGF- β 1 levels reduction

Conclusión

- En la actualidad se propone agrupar a todas las anomalías de las moléculas del COL IV $\alpha 345$ dentro del síndrome de Alport.
- Los estudios genéticos moleculares son la herramienta de mayor utilidad para el diagnóstico definitivo, aunque por sus costos son poco accesibles en nuestro medio.
- Los Inhibidores de enzima convertidora son considerados los agentes de primera línea para el tratamiento de la proteinuria. El ramipril es otra alternativa dentro de este grupo de fármacos. El losartán es la elección como agente ARA II.
- Como agentes de segunda línea, los inhibidores de la aldosterona, tienen efecto prometedor especialmente en los casos donde las terapias anteriores no resultan efectivas.

