

MEMBRANE BASALE GLOMÉRULAIRE MINCE, UNE LÉSION COURANTE

par

M. C. GUBLER ET L. HEIDET*

La membrane basale glomérulaire (MBG) mince, observée chez un sujet hématurique, est généralement considérée comme le marqueur d'une entité bénigne, souvent familiale : l'hématurie familiale bénigne (HFB), caractérisée par la transmission dominante autosomique d'une hématurie microscopique isolée. Différents noms, basés sur l'anomalie morphologique, ont été donnés à cette entité par les auteurs anglo-saxons : « *Thin glomerular basement membrane nephropathy* », « *Thin basement membrane nephropathy* », etc. Aucun de ces termes n'est satisfaisant car la signification de la MBG mince n'est pas univoque, elle est observée non seulement dans l'HFB, mais également dans des hématuries sporadiques ; elle ne définit pas une entité spécifique et ne garantit pas une évolution bénigne. Sa constatation doit être interprétée en fonction du contexte clinique et familial. Ainsi, des MBG minces associées à une hématurie isolée n'ont pas la même signification chez un enfant que chez un adulte. En outre, il n'existe pas de définition universellement reconnue de la MBG mince.

ÉPAISSEUR NORMALE DE LA MEMBRANE BASALE GLOMÉRULAIRE

L'épaisseur normale de la MBG a été estimée par de nombreux investigateurs, sur des coupes ultrafines de prélèvements fixés en glutaraldéhyde et inclus en résine. Différents modes de mesure, portant en règle sur trois glomérules par prélèvement, ont été utilisés : soit mesures, à intervalles

* INSERM U 574, Centre de référence MARHEA : Maladies rénales héréditaires de l'Enfant et de l'Adulte, Université Paris Descartes, Paris.

réguliers, de l'épaisseur de la portion périphérique de la MBG limitant une dizaine d'anses capillaires par glomérule (en sélectionnant les coupes strictement transversales de la basale) ; soit mesure de l'épaisseur de la MBG aux points d'intersection avec les lignes d'une grille transparente superposée à l'image observée. Les résultats publiés portent le plus souvent sur plus de 200 mesures (jusqu'à 900) par prélèvement. Ils montrent que l'épaisseur de la MBG varie en fonction de l'âge et du sexe de l'individu étudié. Ainsi, elle est de 100 nm à la naissance [1, 2], d'environ 200 nm à un an [2] puis elle augmente progressivement au cours des années pour atteindre 300 nm vers 10 ans [2-4]. À l'âge adulte, l'épaisseur de la MBG est de l'ordre de 300-350 nm, elle est un peu plus épaisse chez les hommes que chez les femmes, mais les résultats varient selon les laboratoires, variations dépendant probablement des techniques de préparation des échantillons et du mode de mesure choisi [5-11]. Ainsi dans l'étude de Dische et al., portant sur les reins destinés à la transplantation et provenant de 76 donneurs, et chez 20 patients ne présentant pas de glomérulopathie, l'épaisseur normale de la MBG est comprise entre 297 et 489 nm [12]. Chaque laboratoire doit donc établir ses propres normes.

DÉFINITION ET PRÉVALENCE DE LA MEMBRANE BASALE GLOMÉRULAIRE MINCE

La définition de la MBG mince varie selon les auteurs en fonction de deux critères ; 1) la limite inférieure de l'épaisseur de la MBG considérée comme normale ; 2) l'extension des segments minces : pour certains, l'anomalie doit être diffuse ou intéresser plus de 50 p. 100 des MBG étudiées ; pour d'autres, une anomalie d'épaisseur de la MBG touchant 10 p. 100 des MBG suffit à poser le diagnostic. Ce dernier point pose problème car les mesures de MBG de sujets contrôles mettent en évidence une distribution parfois très large des valeurs mesurées. Selon l'OMS, la MBG peut être considérée comme mince lorsque son épaisseur est inférieure à 250 nm chez l'adulte, ou à 180 nm chez l'enfant [13].

La prévalence réelle de la MBG mince est difficile à établir car son estimation dépend des indications de la biopsie rénale dans les différents centres, en particulier chez les individus présentant une hématurie microscopique strictement isolée, de la pratique systématique ou non de l'examen ultrastructural, et des critères diagnostiques choisis. Cependant, cette anomalie apparaît fréquente. Ainsi, des études systématiques ont montré qu'elle était présente dans 1 à 11 p. 100 de l'ensemble des biopsies rénales réalisées chez l'enfant ou l'adulte [9, 14-20]. Elle serait même observée dans 5,2 à 9,2 p. 100 de la population générale [12]. Pour certains, elle serait la première cause d'hématurie persistante car observée chez 22 à 50 p. 100 des patients présentant une hématurie isolée ou associée à une protéinurie minimale (< 500 mg/24h) [8, 19, 21-24]. Pour d'autres, bien que fréquente (17 à 25 p. 100 des sujets hématuriques), les MBG minces ne seraient que la 2^e cause d'hématurie persistante, après la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA [7, 17, 25].

PATHOLOGIE

Microscopie optique et immunofluorescence

En microscopie optique, le tissu rénal est habituellement normal ou peu modifié. Les glomérules sont normaux ou ne présentent que des modifications mineures, hypertrophie modérée des podocytes, discret épaissement mésangial, dilatation modérée des anses capillaires. Des hématies ou des cylindres hématiques sont parfois visibles dans les lumières tubulaires. Mais globalement, les tubes, l'interstitium et les vaisseaux sont normaux.

L'immunofluorescence conventionnelle est négative ou ne met en évidence que des dépôts non significatifs : quelques dépôts granuleux dispersés de C3, plus rarement d'IgG sur le flocculus, beaucoup plus souvent, des dépôts artériolaires de C3 [9, 14, 26].

Microscopie électronique

C'est l'étude ultrastructurale qui permet le diagnostic de MBG mince, la définition variant, comme nous l'avons vu, selon les équipes. Dans les cas typiques, la réduction de l'épaisseur de la MBG est majeure, régulière et diffuse, mais une atteinte focale est possible avec alternance de segments très minces et de segments d'épaisseur normale. La structure de la MBG est normale et ses bords sont réguliers, d'exceptionnelles ruptures ont été décrites. Un effacement des pédicelles des podocytes peut être focalement observé.

EXPRESSION CLINIQUE

L'hématurie microscopique est le plus souvent découverte par un examen urinaire systématique. Elle est habituellement persistante, mais parfois intermittente. Des poussées d'hématurie macroscopique peuvent être observées, rarement accompagnées de douleurs lombaires, réalisant le tableau de « *loin pain-hematuria syndrome* » [27]. L'hématurie est généralement le seul signe constaté chez les sujets ayant une hématurie familiale bénigne transmise selon le mode autosomique dominant, comme le montre parfaitement la famille rapportée par Rogers et al. [28] : aucun des sujets hématuriques, âgés de 2 à 86 ans, n'a développé de protéinurie ou d'insuffisance rénale. Cependant une protéinurie modérée inférieure à 500 mg/24 h est parfois notée, la fonction rénale restant habituellement normale tout au long de la vie. Par contre, une protéinurie progressive, une hypertension artérielle et une évolution vers l'insuffisance rénale ont été observées chez des sujets hématuriques ayant des MBG minces, sans autre altération ultrastructurale, montrant bien que cet aspect morphologique n'est pas le garant d'une entité bénigne [7, 18, 26, 29-33]. Dans quelques cas, le diagnostic de syndrome d'Alport (SA) a été posé rétrospectivement. La démonstration récente du large spectre d'expression clinique des mutations des gènes *COL4A3* et *COL4A4* illustre les limites des classifications exclusivement basées sur l'épaisseur de la MBG.

MEMBRANE BASALE GLOMÉRULAIRE MINCE ET COLLAGÈNE DE TYPE IV

Le collagène de type IV est le composant majoritaire de la MBG. Chaque molécule de collagène IV est formée de trois chaînes alpha enroulées en hélice qui, dans la MBG mature, sont les chaînes α_3 , α_4 et α_5 organisées en un réseau $\alpha_3.\alpha_4.\alpha_5(\text{IV})-\alpha_3.\alpha_4.\alpha_5(\text{IV})$ particulièrement résistant à la protéolyse [34]. Ce réseau est absent chez environ les deux tiers des patients atteints de SA. Les gènes correspondants, *COL4A3* et *COL4A4* sont localisés sur le chromosome 2, tête-à-tête de part et d'autre d'un promoteur commun. Ils sont mutés dans les SA autosomiques récessifs et dominants. Le gène *COL4A5* localisé sur le chromosome X est muté dans le SA dominant lié à l'X.

La MBG mince peut être la seule anomalie ultrastructurale observée chez des enfants hématuriques atteints de SA. Le diagnostic est alors difficile, la symptomatologie anatomo-clinique étant similaire à celle de l'hématurie bénigne. Il repose sur la recherche de signes extra-rénaux latents (hypacousie, anomalies rétinienues), sur les résultats d'une enquête familiale précise (hématurie, insuffisance rénale, surdité) et sur l'existence d'anomalies de l'expression immunohistochimique des chaînes $\alpha_3-\alpha_5$ (IV) dans les MBG ou de la chaîne $\alpha_5(\text{IV})$ dans la MB dermo-épidermique. Cependant, une expression normale de ces chaînes n'exclut pas le SA, et les cas sporadiques de SA, liés à des néo-mutations, ne sont pas rares. Ainsi, la MBG mince observée chez l'enfant est une lésion morphologique non spécifique qui n'est pas le marqueur d'une entité bénigne. Il faut ajouter que la MBG mince peut être la seule lésion observée non seulement chez les femmes hétérozygotes transmettrices du SA lié à l'X, mais également chez les sujets de sexe masculin ayant un SA typique avec ou sans surdité et atteinte oculaire [35, 36]. L'étude de l'expression des chaînes $\alpha_3-\alpha_5$ (IV) ne permet pas toujours de résoudre le problème [36, 37]. Il est probable que certains des patients ayant des MBG minces et qui développent une protéinurie, une insuffisance rénale et/ou une surdité, ou qui ont une histoire familiale de néphropathie progressive, sont en fait atteints de SA.

En 1996, Lemmink et al., ont identifié une mutation hétérozygote faux sens de *COL4A4* chez les sujets hématuriques d'une famille présentant une HFB et un SA récessif autosomique [38]. Ils ont ainsi établi que les mutations du collagène IV sont associées à ces deux entités. Ceci a été confirmé par l'étude d'autres familles de SA récessif autosomique dans lesquelles les sujets apparentés, porteurs d'une mutation de *COL4A3* ou de *COL4A4* à l'état hétérozygote présentaient fréquemment une hématurie microscopique isolée, et dans les rares cas biopsiés, des MBG minces [39, 40]. Finalement, des mutations de l'un ou l'autre gène ont été mises en évidence dans des familles d'HFB avec MBG minces, en dehors de toute histoire de SA [41-43]. Certains patients présentant un tableau typique d'HFB sont donc des transmetteurs de la forme récessive autosomique de SA. Il faut cependant souligner que la situation est compliquée pour différentes raisons. Ainsi, la mère hématurique d'un patient atteint de SA récessif autosomique, porteuse d'une mutation hétérozygote de *COL4A3*, a développé une protéinurie (1 g/24 h) à l'âge de 44 ans et l'étude ultrastructurale de sa biopsie rénale a montré une alternance de segments de MBG minces et de segments épaissis et feuilletés considérés

comme typiques de SA [40]. D'autre part, des mutations hétérozygotes des gènes *COL4A3* ou *COL4A4* ont maintenant été décrites chez des patients atteints de SA dominant autosomique, au cours desquels l'atteinte auditive est tardive et l'atteinte oculaire habituellement absente [44, 45]. Les grandes familles chypriotes de « *thin basement membrane nephropathy* » récemment publiées par Voskarides et al. [33], qui présentent des mutations hétérozygotes des gènes *COL4A3* ou *COL4A4* et une néphropathie hématurique progressive associée au développement de lésions de sclérose glomérulaire segmentaire et focale, représentent, en dépit de l'absence de signes extrarénaux, des formes dominantes autosomiques de SA. Il faut ajouter que des souris hétérozygotes pour le gène *COL4A3* sont hématuriques, ont des MBG minces et développent une protéinurie et une insuffisance rénale tardive associée à des lésions focales de glomérulosclérose [46]. L'ensemble de ces faits illustre bien le caractère non spécifique de la MBG mince et le large éventail de phénotypes associés aux mutations des gènes *COL4A3* et *COL4A4*, allant de l'absence complète d'anomalies (transmetteurs asymptomatiques de SA récessif autosomique) au SA dominant autosomique et incluant l'HFB et certaines formes intermédiaires de néphropathies [47]. Actuellement aucune corrélation n'a été observée entre le type de mutation et l'expression clinique de la maladie. Il est possible que des corrélations puissent être établies à partir de l'analyse d'un nombre plus important de familles. Cependant, d'autres facteurs génétiques ou environnementaux doivent intervenir comme le montrent les différences observées au sein d'une même famille, chez les transmetteurs de SA récessif autosomique, ou chez les patients atteints de SA dominant autosomique.

MEMBRANES BASALES GLOMÉRULAIRES MINCES NON LIÉES AU COLLAGÈNE DE TYPE IV

S'il est maintenant démontré que des mutations hétérozygotes des gènes *COL4A3* et *COL4A4* sont à l'origine, dans certaines familles, du syndrome hématurie bénigne-MBG fine, une hétérogénéité génétique de ce syndrome est suggérée par d'autres études. Ainsi toute liaison aux gènes *COL4A3-COL4A4* a été exclue dans 4 grandes familles de « *thin basement membrane disease* » [48] ainsi que dans 8 familles d'hématurie familiale bénigne transmise selon le mode dominant autosomique [49]. Une liaison aux gènes *COL4A1* et *COL4A2* a également été exclue dans les formes non syndromiques d'hématurie bénigne. Il faut cependant souligner que ces études de liaison, basées sur l'analyse du phénotype des différents individus de la famille considérée, sont particulièrement difficiles. En effet, l'hématurie peut être intermittente ou même régulièrement absente comme nous l'avons observé chez des sujets apparentés portant la même mutation. D'autre part en l'absence de biopsie rénale systématique, il est impossible d'éliminer une hématurie d'autre origine. Enfin, des MBG fines peuvent être observées dans certaines familles de SA lié à l'X, en particulier si la biopsie est faite chez des enfants ou chez des femmes peu symptomatiques.

MEMBRANE BASALE MINCE ET AUTRES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Des membranes basales minces ont été décrites dans différents types de néphropathies glomérulaires. Ainsi dans l'étude de Sue et al., portant sur 658 biopsies rénales, l'incidence de cette anomalie est de 7,9 p. 100 [50]. Même si elle se manifeste par une hématurie microscopique persistante, sa présence n'a aucune incidence sur l'évolution de la néphropathie associée. La même constatation est faite par Nogueira et al. chez des patients ayant un syndrome néphrotique corticosensible, par Toth et al., qui décrivent des MBG minces chez 2,04 p. 100 de patients ayant une glomérulonéphrite extramembraneuse et par Matsumae et al., qui observent des MBG minces chez 17 des 179 patients diabétiques étudiés [51-53]. Globalement cette association est interprétée comme une coïncidence.

L'association de MBG minces et de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA pose probablement un problème différent. Elle paraît fréquente, observée chez environ le tiers des patients examinés par Berthoux et al. [54]. Elle serait plus souvent observée dans les néphropathies à IgA familiales, et pourrait définir un sous-groupe de maladies de Berger ayant un mécanisme particulier de formation des dépôts d'IgA [55, 56].

EN CONCLUSION

L'entité hématurie-MBG mince est génétiquement hétérogène. Son pronostic est souvent favorable, l'hématurie en règle microscopique restant le seul symptôme tout au long de l'évolution. Lorsque ce tableau anatomo-clinique est familial, il définit l'hématurie familiale bénigne. Cependant, dans la mesure où une liaison aux gènes *COL4A3-COL4A4* a été démontrée dans environ 40 p. 100 des familles, les sujets hématuriques sont transmetteurs du SA récessif autosomique. Cette notion soulève la question de la pertinence de l'utilisation de sujets apparentés comme donneurs vivants pour la transplantation de patients atteints de SA récessif autosomique.

D'autre part, la même association hématurie-MBG mince peut être observée chez des enfants ou plus largement dans des familles de SA lié à l'X, de SA dominant autosomique, ou dans des néphropathies de gravité intermédiaire chez des sujets porteurs de mutations hétérozygotes des gènes *COL4A3* ou *COL4A4*. Une enquête clinique et familiale précise, et un suivi prolongé sont donc indispensables pour affirmer le caractère bénin de l'hématurie à MBG mince.

BIBLIOGRAPHIE

1. VERNIER RL, BIRCH-ANDERSEN A. Studies of the human fetal kidney. *J Pediatr*, 1962 ; **60** : 754-768.
2. VOGLER C, McADAMS AJ, HOMAN SM. Glomerular basement membrane and lamina densa in infants and children : an ultrastructural evaluation. *Pediatr Pathol*, 1987 ; **7** : 527-534.

3. KOBAYASHI O, WADA H, OKAWA K et al. Renal glomerular changes of nonfamilial and familial benign hematuria. *Int J Pediatr Nephrol* 1980 ; **1** : 86-92.
4. MORITA M, WHITE RH, RAAFAT F et al. Glomerular basement membrane thickness in children. A morphometric study. *Pediatr Nephrol*, 1988 ; **2** : 190-195.
5. OSAWA G, KIMMELSTIEL P, SEILING V. Thickness of glomerular basement membranes. *Am J Clin Pathol*, 1966 ; **45** : 7-20.
6. STEFFES MW, BARBOSA J, BASGEN JM et al. Quantitative glomerular morphology of the normal human kidney. *Lab Invest*, 1983 ; **49** : 82-86.
7. 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** : 14-18.
8. PERRY GJ, GEORGE CR, FIELD MJ et al. Thin-membrane nephropathy, a common cause of glomerular haematuria. *Med J Aust*, 1989 ; **151** : 636-642.
9. AARONS I, SMITH PS, DAVIES RA et al. Thin membrane nephropathy : a clinicopathological study. *Clin Nephrol*, 1989 ; **32** : 151-158.
10. BASTA-JOVANOVIĆ G, VENKATASESHAN VS, Gil J et al. Morphometric analysis of glomerular basement membranes (GBM) in thin basement membrane disease (TBMD). *Clin Nephrol*, 1990 ; **33** : 110-114.
11. RAYAT CS, JOSHI K, SAKHUJA V et al. Glomerular basement membrane thickness in normal adults and its application to the diagnosis of thin basement membrane disease : an indian study. *Indian J Pathol Microbiol*, 2005 ; **48** : 453-458.
12. DISCHE FE, ANDERSON VER, KEANE SJ et al. Incidence of thin membrane nephropathy : morphometric investigation of a population sample. *J Clin Pathol*, 1990 ; **43** : 457-460.
13. CHURG J, BERNSTEIN J, HOMAN SM. Renal disease : Classification and Atlas of Glomerular Disease ; 2nd Ed., New York, Igaku-Shoin, 1995.
14. YOSHIKAWA N, HASHIMOTO H, KATAYAMA Y et al. The thin glomerular basement membrane in children with hematuria. *J Pathol*, 1984 ; **142** : 253-257.
15. COLEMAN M, HAYNES WD, DIMOPOULOS P et al. Glomerular basement membrane abnormalities associated with apparently idiopathic hematuria : ultrastructural morphometric analysis. *Hum Pathol*, 1986 ; **17** : 1022-1030.
16. ABE S, AMAGASAKI Y, KONISHI K et al. Thin basement membrane syndrome in adults. *J Clin Pathol*, 1987 ; **40** : 318-322.
17. COPPO R, GIANOGGIO B, PORCELLINI MG et al. 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 Transpl*, 1998 ; **13** : 293-297.
18. VAN PAASSEN P, VAN BREDA VRIESMAN PJ, VAN RIE H et al. Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy : a prospective regional study on primary glomerular disease – The Limburg Renal Registry. *Kidney Int*, 2004 ; **66** : 909-913.
19. SAVIGE J, Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int*, 2003 ; **64** : 1169-1178.
20. HAAS M. Thin glomerular basement membrane nephropathy : incidence in 3 471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med*, 2006 ; **130** : 699-796.
21. TRACHTMAN H, WEISS RA, BENNETT B et al. Isolated hematuria in children : indications for a renal biopsy. *Kidney Int*, 1984 ; **25** : 94-98.
22. SCHRÖDER CH, BONTEMPS CM, ASSMANN KJM et al. Renal biopsy and family studies in 65 children with isolated hematuria. *Acta Paediatr Scand*, 1990 ; **79** : 630-636.
23. KASHTAN CE. Familial hematuria due to type IV collagen mutations : Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr*, 2004 ; **16** : 177-181.
24. TRYGGVASON K, PATRAKKA J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2006 ; **17** : 813-822.
25. UENO M. Thin basement membrane disease in patients with asymptomatic hematuria and/or proteinuria : a clinicopathological study. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 1991 ; **33** : 339-347.
26. GUBLER MC, BEAUFILS H, NOËL LH et al. Significance of thin glomerular basement membranes in hematuric children. In : Sessa A, Meroni M, Battini G eds : Hereditary nephritis. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 1990 ; **80** : 147-156.
27. HEBERT LA, BETTS JA, SEDMAK DD et al. Loin pain-hematuria syndrome associated with thin glomerular basement membrane disease and hemorrhage into renal tubules. *Kidney Int*, 1996 ; **49** : 168-173.

28. ROGERS PW, KURTZMAN NA, BUNN SM et al. Familial benign essential hematuria. Arch Intern Med, 1973 ; **131** : 257-262.
29. 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** : 103-109.
30. 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** : 1596-1601.
31. FRASCÀ GM, ONETTI-MUDA A, MARI F et al. 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** : 545-551.
32. CARASI C, VAN’T HOFF WG, REES L et al. Childhood thin GBM disease : review of 22 children with familial studies and long-term follow-up. Pediatr Nephrol, 2005 ; **20** : 1098-1105.
33. VOSKARIDES K, DAMIANOU L, NEOCLEEOUS V et al. *COL4A3/COL4A4* mutations producing focal segmental glomerulosclerosis in thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2007 ; **18** : 3004-3016.
34. HUDSON BG, TRYGGVASON K, SUNDARAMOORTHY M et al. Alport’s syndrome, Goopasture’s syndrome and type IV collagen. N Engl J Med, 2003 ; **348** : 2543-2556.
35. 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** : 649-657.
36. ARRONDEL C, DESCHENES G, LE MEUR Y et al. A large tandem duplication within the *COL4A5* gene is responsible for the high prevalence of Alport syndrome in French Polynesia. Kidney Int, 2004 ; **65** : 2030-2040.
37. LAJOIE G. Approach to the diagnosis of thin basement membrane nephropathy in females with the use of antibodies to type IV collagen. Arch Pathol Lab Med, 2001 ; **125** : 631-636.
38. LEMMINK HH, NILLESEN WN, MOCHIZUCHI T et al. Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha4 gene. J Clin Invest, 1996 ; **98** : 1114-1118.
39. BOYE E, MOLLET G, FORESTIER L. Determination of the genomic structure of the *COL4A4* gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. Am J Hum Genet, 1998 ; **63** : 1329-1340.
40. HEIDET L, ARRONDEL C, COHEN-SOLAL L et al. Structure of the human type IV collagen gene *COL4A3* and mutations in autosomal Alport syndrome. J Am Soc Nephrol, 2001 ; **12** : 97-106.
41. BUZZA M, WANG YY, DAGHER H et al. *COL4A4* mutation in thin basement membrane disease previously described in Alport syndrome. Kidney Int., 2001 ; **60** : 480-483.
42. BADENAS C, PRAGA M, TAZON B et al. Mutations in the *COL4A4* and *COL4A3* genes cause familial benign hematuria. J Am Soc Nephrol, 2002 ; **13** : 1248-1254.
43. WANG YY, RANA K, TONNA S et al. *COL4A3* mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). Kidney Int, 2004 ; **65** : 786-790.
44. 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.
45. 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** : 1598-1603.
46. BEIROWSKI B, WEBER M, GROSS O. Chronic renal failure and shortened lifespan in *COL4A3*^{+/-} mice : an animal model for thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2006 ; **17** : 1986-1994.
47. TORRA R, TAZON-VEGA B, ARS E et al. Collagen type IV ($\alpha 3$ - $\alpha 4$) nephropathy from isolated haematuria to renal failure. Nephrol Dial Transplant, 2004 ; **19** : 2429 -2432.
48. YAMAZAKI H, NAKAGAWA Y, SAITO A et al. No linkage to the *COL4A3* gene locus in Japanese thin basement membrane disease families. Nephrology, 1995 ; **1** : 315-321.
49. PICCINI M, CASARI G, ZHOU J et al. Evidence for genetic heterogeneity in benign familial hematuria. Am J Nephrol, 1999 ; **19** : 464-467.
50. SUE YM, HUANG JJ, HSIEH RY et al. Clinical features of thin basement membrane disease and associated glomerulopathies. Nephrology, 2004 ; **9** : 14-18.
51. NOGUEIRA M, CARTWRIGHT J Jr, HORN K et al. Thin basement membrane disease with heavy proteinuria or nephrotic syndrome at presentation. Am J Kidney Dis ; 2000, **35** : E15.

-
52. TÖTH T, NAITO I, TAKEBAYASHI S. Diffuse thin glomerular basement membrane in association with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 1998 ; **50** : 137-143.
 53. MATSUMAE T, FUKUSAKI M, SAKATA N et al. Thin glomerular basement membrane in diabetic patients with urinary abnormalities. *Clin Nephrol*, 1994 ; **42** : 221-226.
 54. BERTHOUX FC, LAURENT B, ALAMARTINE E et al. New subgroup of primary IgA nephritis with thin glomerular basement membrane (GBM) : syndrome or association. *Nephrol Dial Transplant*, 1995 ; **11** : 558-559.
 55. LISSOIER 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** : 558-564.
 56. FRASCA GM, SOVERINI L, GHARAVI AG et al. Thin basement membrane disease in patients with familial IgA nephropathy. *J Nephrol*, 2004 ; **17** : 778-785.