

Accertamenti diagnostici delle glomerulopatie ereditarie

G. Battini¹, A. Sessa¹, L. Torri Tarelli², M. Meroni¹

¹Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Vimercate - Vimercate

²Istituto di Anatomia Umana Normale, Università degli Studi - Milano

Le glomerulopatie ereditarie sono nefropatie, spesso associate a manifestazioni extrarenali, alla base delle quali sono riconoscibili alterazioni morfologiche e metaboliche, geneticamente determinate, che si esprimono principalmente con lesioni della membrana basale glomerulare (MBG).

La più frequente di esse è la sindrome di Alport; più rare sono la microematuria familiare benigna, la malattia di Fabry, la onicostodisplasia ereditaria, la sindrome nefrosica congenita di tipo finlandese (Tab. I).

Riconoscerle non è sempre agevole, a causa di numerosi motivi: la loro rarità, il possibile polimorfismo clinico, per cui i pazienti possono presentare sintomi extrarenali sfumati e giungere all'osservazione con insufficienza renale avanzata, il fatto che i precedenti anamnestici familiari siano misconosciuti o non indagabili, la possibilità di nuove mutazioni geniche (8-10%). Non solo, un corretto approccio diagnostico non si deve più limitare a riconoscere il paziente affetto ma, grazie alle moderne metodiche di genetica, biochimica e biologia molecolare, è soprattutto volto

all'identificazione dei malati in fase precoce, al riconoscimento dei portatori e alla diagnosi prenatale.

Pertanto, è indispensabile non limitarsi all'accertamento individuale, ma estendere le indagini a tutti i componenti della famiglia del probando. Oltre agli indubbi vantaggi dal punto di vista preventivo e terapeutico, queste metodiche consentono di approfondire le conoscenze sulla patogenesi delle nefropatie ereditarie, con l'ambizione di giungere a capire le basi molecolari di tali malattie e sperimentare sinora insperate soluzioni terapeutiche.

La *sindrome di Alport* è caratterizzata da ematuria familiare, con o senza insufficienza renale progressiva, ipoacusia, malformazioni oculari diagnostiche ed alterazioni ultrastrutturali caratteristiche della membrana basale glomerulare (MBG).

Trattandosi di una malattia ereditaria X-linked, il quadro clinico conclamato si osserva nei soggetti di sesso maschile, mentre le femmi-

TAB. I - GLOMERULOPATIE EREDITARIE: SCHEMA RIASSUNTIVO DELL'INCIDENZA E DELLE MODALITÀ DI TRASMISSIONE

Malattia	Incidenza	Trasmissione
Sindrome di Alport	1/10.000	X-linked
Ematuria fam. benigna	sconosciuta	Autosomica dominante
Malattia di Fabry	1/40.000	X-linked
Sindrome nail-patella	4-20/1.000.000	Autosomica dominante
Sindrome nefrosica congenita	rara Finlandia: 1/10.000	Autosomica recessiva

ne portatrici del deficit genetico presentano un decorso clinico molto meno severo e più vario.

La malattia esordisce in genere in età infantile, con episodi di macroematuria e, comunque, il 100% degli affetti presenta ematuria, anche solo microscopica, in età pediatrica. Successivamente compare proteinuria, sempre associata ad ematuria, che nel 10-20% dei casi induce sindrome nefrosica.

L'insufficienza renale si sviluppa nella seconda decade di vita, è di tipo progressivo e conduce, tra la seconda e la quarta decade, all'uremia. Presentano insufficienza renale cronica oltre il 90% dei maschi e circa il 20% delle femmine. In queste ultime il declino della funzione renale è più tardivo e a più lenta progressione.

La sordità della sindrome di Alport è di tipo neurosensoriale bilaterale. Poiché si manifesta inizialmente solo per le alte frequenze, è dapprima asintomatica e rilevabile solo con esame audiometrico. Di raro riscontro in età infantile, interessa i soggetti di età scolare. Nella terza-quarta decade, specie nei maschi, si estende ai toni medi e bassi, producendo deficit uditivi sintomatici, sino alla cofosi totale.

Le malformazioni oculari interessano il cristallino e la retina. La più frequente di esse è il lenticono anteriore bilaterale, riscontrabile solo con esame oftalmologico con lampada a fessura.

Più rari sono il lenticono posteriore e la sferofachia. Le lesioni retiniche, identificate negli anni '50, consistono in chiazze giallastre o biancastre presenti in regione maculare o perimaculare bilateralmente (Fig. 1).

Le alterazioni oculari sono rare in età pediatrica; vengono evidenziate intorno alla seconda decade di vita e sono più comuni nei maschi che

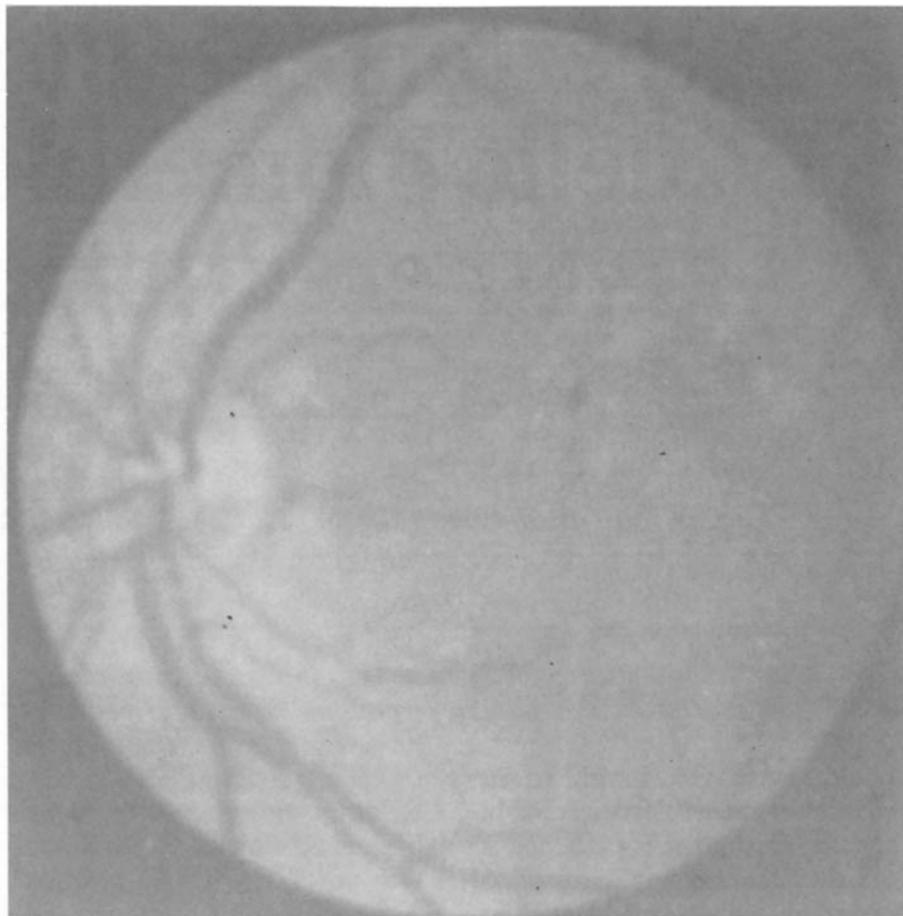


Fig. 1 - *Fundus oculare di paziente di sesso maschile affetto da sindrome di Alport: evidenti chiazze bianco-giallastre in regione maculare.*

nelle femmine. Lesioni retiniche e malformazioni del cristallino possono coesistere nello stesso soggetto e, mentre le prime non hanno conseguenze sull'acuità visiva, i portatori di lenticono sviluppano gradualmente miopia.

L'accertamento bioptico renale nella sindrome di Alport ha consentito, evidenziando con la microscopia elettronica delle lesioni della MBG caratteristiche, di agevolare il procedimento diagnostico e di porre le basi teoriche della patogenesi della malattia. La microscopia ottica è di scarsa utilità; infatti non evidenzia alcuna lesione nei soggetti con funzione renale ancora normale e in seguito, col declino del filtrato glomerulare, mostra altera-

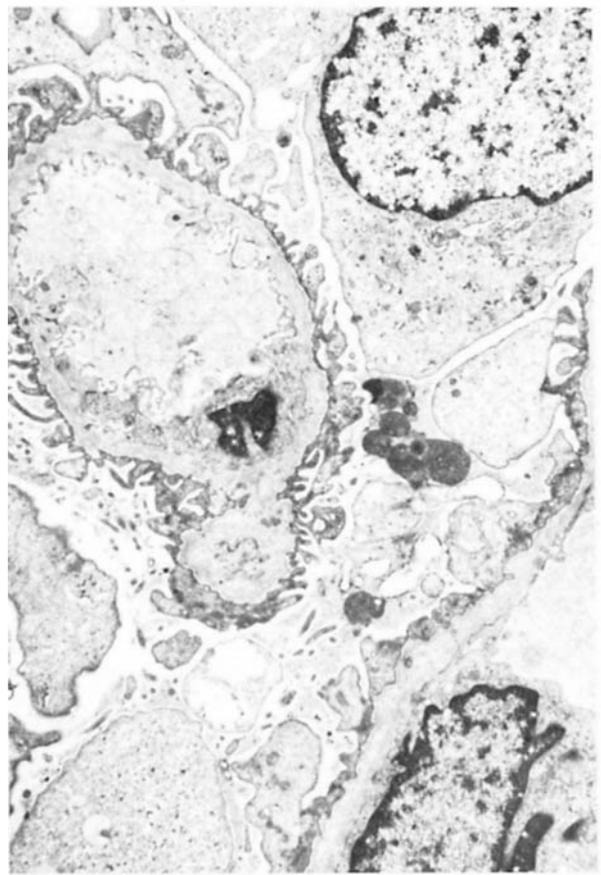
zioni aspecifiche: sclerosi glomerulare, atrofia dei tubuli, fibrosi dell'interstizio. Unico dato suggestivo che la M.O. può rilevare è la presenza di glomeruli fetali, anche in bambini di età scolare; fenomeno che accade solo in questa malattia. L'immunofluorescenza è negativa. La microscopia elettronica è essenziale per individuare le lesioni caratteristiche della sindrome di Alport. Essa ha consentito di individuare nella MBG la sede delle alterazioni specifiche della malattia. La MBG si presenta irregolarmente ispessita, fino a raggiungere 300-500 nm, a causa dell'aumento di spessore della lamina densa. Quest'ultima presenta slaminamenti, reduplicature e frammentazioni

(Fig. 2). Gli slaminamenti, nella loro irregolare orientazione, a volte descrivono immagini "basket like". Negli spazi chiari che le varie lamine circoscrivono possono essere presenti granulazioni elettron-dense, di circa 50 nm di diametro. L'estensione e l'entità delle lesioni sono varie: nei soggetti di età pediatrica e nelle femmine possono essere segmentarie e focali e, nei bambini più piccoli, la MBG può apparire normale, essendo lo sviluppo delle alterazioni più tardivo. Lesioni simili a quelle della MBG possono evidenziarsi anche a livello delle membrane basali tubulari, specie dei tubuli distali. La coesistenza delle lesioni renali, oculari e uditive ha fatto supporre che substrato comune fosse l'alterazione geneticamente determinata di una componente strutturale presente sia a livello della MBG, sia del cristallino e dell'orecchio interno: il collagene IV.

Tale ipotesi teorica, formulata negli anni '70 sulla scorta dell'osservazione ultrastrutturale della MBG, è stata confermata dalle ricerche successive che, utilizzando metodiche e approcci diversi, hanno consentito di identificare il gene della sindrome di Alport. Infatti, grazie all'analisi biochimica dei peptidi della MBG, al riscontro della sua alterata immunogenicità (assenza dell'antigene di Goodpasture), agli studi biogenetici (linkage con polimorfismi di restrizione) si è giunti, nel 1989, ad individuare nella catena $\alpha 5$ del collagene IV il polipeptide anomalo e nel gene che la codifica, detto COL4A5, il gene della sindrome di Alport.

Il gene COL4A5 è localizzato a livello del tratto intermedio del braccio lungo del cromosoma X; la conferma che esso corrisponde al gene per la sindrome di Alport viene dalla scoperta che le famiglie affette

Fig. 2 - Micrografia 4.000 X. Glomerulo renale di paziente affetto da sindrome di Alport: sono evidenti le tipiche alterazioni della lamina densa della MBG.



presentano sue mutazioni o, più raramente, delezioni. La variabilità del quadro clinico della malattia si spiegherebbe col fatto che la maggioranza dei casi dipende da mutazioni puntiformi del gene, il quale presenta, inoltre, grandi dimensioni. Sino ad oggi sono state riconosciute nelle varie famiglie più di trenta mutazioni diverse.

La possibilità dello studio genetico consente di affiancare alle metodiche diagnostiche cliniche tradizionali uno strumento prezioso, utile soprattutto per la diagnosi precoce, per quella prenatale e per l'identificazione dei "portatori sani".

La *microematuria familiare benigna* è una entità nosologica non ancora ben definita nelle sue caratteristiche cliniche e istologiche, né è chiara la sua reale incidenza. Non solo, ma si dibatte anche sulla sua

esatta definizione; secondo alcuni Autori sarebbe più corretto definirla "malattia della membrana sottile", secondo altri "nefropatia della membrana basale". Altrettanto misteriose sono la patogenesi e la genetica della malattia.

Si tratta di una condizione a trasmissione autosomica dominante, forse più frequente nel sesso maschile, il cui unico segno clinico è l'ematuria microscopica. Sempre assenti i sintomi extrarenali e sempre normale la funzione renale. Talora è presente proteinuria, di modesta entità: 0.5-1 g/24 ore. Episodi di macroematuria sono possibili, specie in concomitanza con infezioni delle vie aeree superiori.

La biopsia renale evidenzia, al microscopio ottico, un quadro di normalità; possono essere presenti modesta ipertrofia e/o iperplasia

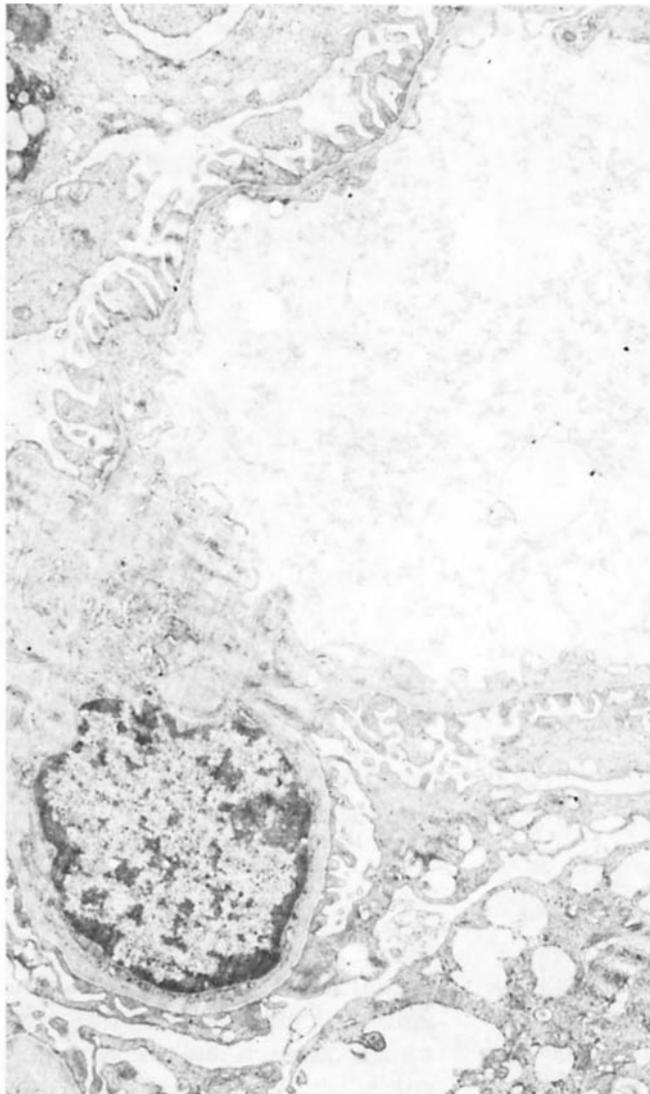


Fig. 3 - Micrografia 10.000 X. Glomerulo renale di femmina adulta affetta da ematuria familiare benigna. Si noti la caratteristica MBG sottile.

del mesangio. L'immunofluorescenza è negativa. Al microscopio elettronico la MBG appare assottigliata, anche in soggetti adulti. Tale alterazione è per lo più segmentaria, alternandosi a tratti di MBG di normale spessore e morfologia (Fig. 3).

Il significato della presenza di membrana basale sottile non è del tutto chiaro; infatti essa non è considerata un segno patognomonico della microematuria familiare benigna e può essere l'unico dato biotipico in soggetti affetti da sindrome di Alport, più spesso in fase precoce, ma anche con malattia

conclamata. Si tratterebbe di un sottogruppo con prognosi meno severa.

Conseguentemente, la diagnosi differenziale, specie nei bambini e nelle femmine che in caso di sindrome di Alport presentano segni extrarenali sfumati, non è sempre agevole. Maggiore chiarezza si avrà quando le ricerche biochimiche e genetiche consentiranno di meglio definire la microematuria familiare benigna e di conoscerne le basi molecolari.

Ad esempio, è dimostrato che i pazienti con ematuria familiare benigna presentano normale reattività all'anticorpo monoclonale anti-

Antigene di Goodpasture, contrariamente a quanto accade nella sindrome di Alport.

La malattia di Fabry, o angiocheratoma diffuso, rappresenta una delle oltre quaranta varianti conosciute di "glicosfingolipidosi". Si tratta di malattie caratterizzate dall'accumulo abnorme di sfingolipidi, a causa di un difetto enzimatico ereditario che ne altera il processo catabolico.

Nella malattia di Fabry l'enzima deficitario è l' α galattosidasi A, che rimuove i residui galattosici dai cerebrosidi. La sua carenza determina l'accumulo di glicosfingolipidi neutri, ricchi in terminali galattosici, il principale dei quali è un ceramide triesossido (CTH) (Fig. 4).

La trasmissione della malattia è legata al cromosoma X e, pertanto, i maschi risultano malati mentre le femmine portatrici del deficit genetico presentano una grande variabilità clinica, che spazia dalla condizione di "portatrici sane" a manifestazioni cliniche severe. Il fenomeno è giustificato, così come in tutte le malattie X-linked, dal fatto che uno dei due cromosomi X presenti nel sesso femminile viene precocemente e casualmente inattivato (fenomeno di Lyon).

Il quadro clinico della malattia è conseguenza delle alterazioni anatomiche e funzionali prodotte dal deposito di CTH a livello dei lisosomi delle cellule di vari tessuti: endotelio, muscolo liscio, miocardio, rene, cornea, sistema nervoso autonomo, connettivi. La malattia si manifesta già in età infantile/adolescenziale, esordendo con acroparestesie e algie alle estremità degli arti, espressione delle lesioni a carico del sistema nervoso e dei muscoli. Nello stesso periodo si sviluppano le lesioni cutanee e oculari. La cute presenta papule purpuree emorragiche, dette angiochera-

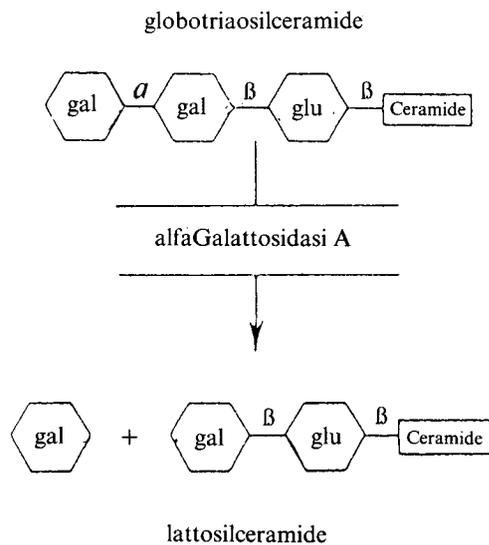


Fig. 4 - Rappresentazione schematica dell'azione dell'enzima alfaGalattosidasi A. Il deficit enzimatico di alfaGalattosidasi A nella malattia di Fabry conduce all'abnorme accumulo di globotriaosilceramide.

Fig. 5 - Micrografia 14.000 X. Glomerulo renale di paziente di sesso maschile affetto da malattia di Fabry; si noti la presenza di figure mieliniche a livello delle cellule epiteliali, mesangiali e endoteliali. Per gentile concessione del Prof. Tullio Faraggiana, Sez. Pat. Ultrastrutturale, Dipartimento Anatomia Patologica, Università La Sapienza, Roma.



tomii, specie a livello della regione lombosacrale e inguinale, che è molto raro reperire nei soggetti di sesso femminile. A livello oculare sono presenti aneurismi e tortuosità dei vasi retinici. La lesione più tipica è costituita da sottili linee opache, scure, a distribuzione radiale nell'epitelio corneale, che si evidenziano all'esame oftalmologico con lampada a fessura.

Vengono considerate lesioni patognomiche della malattia di Fabry e, spesso, sono l'unico segno presente nei soggetti di sesso femminile.

Con il raggiungimento dell'età adulta i principali segni della malattia sono quelli secondari all'infiltrazione progressiva di sfingolipidi del sistema cardiovascolare e renale.

A livello cardiaco vi sono segni di insufficienza coronarica, cardio-

megalia e possibili ischemie miocardiche acute precoci (terza, quarta decade di vita).

Il coinvolgimento renale è costante; nella seconda decade di vita compaiono proteinuria ed alterazioni della funzione tubulare: deficit di concentrazione, aminoaciduria, riduzione del Tm del glucosio, che possono precedere, anche di molto tempo, il decrescere del filtrato glomerulare. L'insufficienza renale si sviluppa nella terza-quarta decade, conducendo progressivamente all'uremia. Le lesioni renali sono dovute all'accumulo progressivo di CTH in tutti gli stipiti cellulari: dall'endotelio all'epitelio glomerulare, dal tubulo, specie del tratto distale, all'interstizio.

Le cellule tubulari, bersaglio più precoce dell'infarcimento lipidico, desquamano e possono essere identificate nel sedimento urinario già

in età infantile, con l'osservazione al microscopio a luce polarizzata.

La biopsia renale evidenzia, al microscopio ottico, cellule allargate, con citoplasma ricco di vacuoli, spesso d'aspetto schiumoso. L'immunofluorescenza è negativa.

L'osservazione ultrastrutturale delle cellule renali consente di individuare le lesioni caratteristiche della malattia. I vacuoli che infarcano il citoplasma delle cellule sia glomerulari sia tubulari appaiono costituiti da corpi densi lamellati, a lamine concentriche, racchiuse da una singola membrana: figure similmieliniche o corpi zebrati (Fig. 5). Se osservate a forte ingrandimento le lamelle presentano un periodismo di 40-50 Å. I podociti presentano scomparsa dei pedicelli, mentre lo spazio sottoendoteliale risulta allargato, per deposito di materiale elettronegativo (Fig. 6).

I presidi terapeutici attualmente applicabili sono di solo supporto; il rimpiazzo dell'enzima deficitario, sintetizzato con tecnica del DNA ricombinante è, infatti, a tutt'oggi una possibilità solo teorica.

In pochi casi è stata effettuata plasmateresi iterativa: la base razionale di tale trattamento è la rimozione degli sfingolipidi dal plasma, con prevenzione del loro deposito tissutale. Tuttavia, per ovvie ragioni, un suo impiego cronico è improponibile.

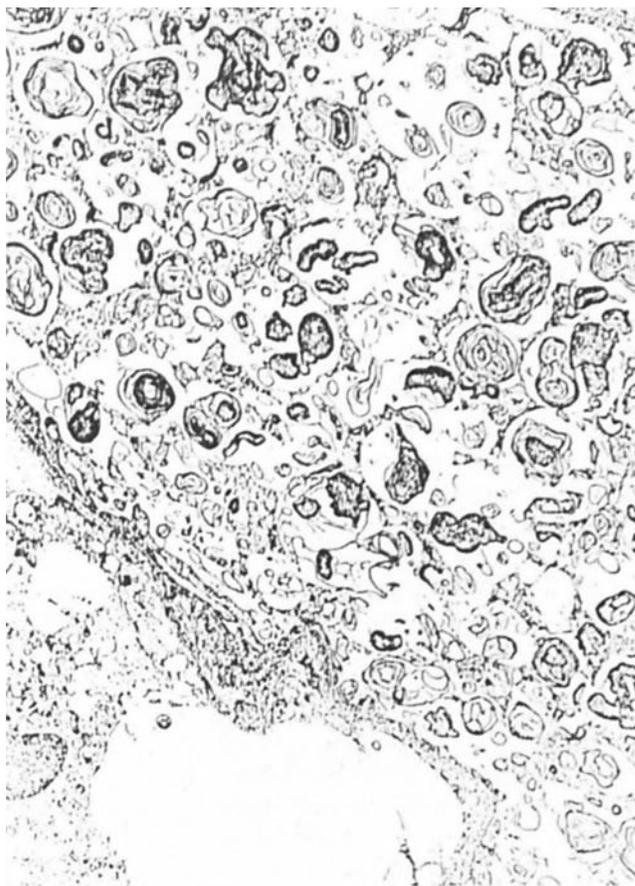
La diagnosi della malattia di Fabry è agevole quando il quadro clinico è conclamato. Maggiori difficoltà si incontrano per la diagnosi precoce, nel riconoscimento dei soggetti eterozigoti e nella diagnosi prenatale. Proprio in questi casi si ricorre alle tecniche diagnostiche più sofisticate, visto che l'unico provvedimento efficace è la prevenzione.

Circa il 70% delle femmine eterozigoti presenta, come sola alterazione, la cheratopatia e un livello plasmatico di α galattosidasi A ridotto fino al 50%.

Tuttavia, esistono soggetti eterozigoti senza alcun segno clinico e con attività enzimatica plasmatica normale. Per identificarli, essendo soggetti fenotipicamente sani, ma possibili trasmettitori del gene anomalo, in passato si ricorreva a metodiche lunghe, indaginose e non sempre di facile interpretazione, quali la determinazione della attività dell' α galattosidasi A nei fibroblasti della cute in coltura. Attualmente è possibile dosare l'enzima nei leucociti e, soprattutto, ricorrere a tecniche di genetica molecolare con sonde geniche al DNA, che assicurano maggior precisione diagnostica e consentono di esplorare le lesioni molecolari responsabili del difetto enzimatico.

Il ruolo diagnostico della biopsia renale è confermato dalla recente

Fig. 6 - Micrografia 8.000 X. Malattia di Fabry. Glomerulo renale con numerose figure mieliniche intracitoplasmatiche podocitarie. Per gentile concessione della Dr.ssa Iva Bovani, Divisione Anatomia Patologica, Ospedale di Termoli.



segnalazione in letteratura di due soggetti di sesso femminile, senza alcun altro segno che la proteinuria, nei quali l'esame ultrastrutturale ha consentito di accertare la malattia di Fabry, con il successivo conforto del ridotto dosaggio plasmatico e leucocitario di α galattosidasi A.

La *nail-patella syndrome* o *osteoniconodisplasia ereditaria* è una sindrome a trasmissione autosomica dominante in cui si associano alterazioni ossee, ungueali e renali.

Il gene responsabile della malattia è stato localizzato a livello del tratto distale del braccio lungo del cromosoma 9, strettamente correlato ai geni che codificano per il gruppo ABO.

La malattia è già presente alla nascita, tuttavia, poiché i disturbi se-

condari alle deformità scheletriche sono spesso modesti, può non essere riconosciuta sino all'età adulta. Le alterazioni più tipiche coinvolgono unghie, ginocchia, gomiti e pelvi.

L'interessamento ungueale è pressoché costante, interessando il 95% dei casi, ed è già presente nel neonato. Si manifesta con emidipsplasia o aplasia delle unghie, specie delle mani. Frequenti lo pterigio longitudinale e l'assenza delle lunule.

Altrettanto frequente è l'ipoplasia patellare, bilaterale e simmetrica. Talora tale segmento osseo è del tutto assente. Per questi motivi il bambino può presentare qualche difficoltà ad apprendere a camminare, mentre l'adulto lamenta gonalgie ed artrosi delle altre struttu-

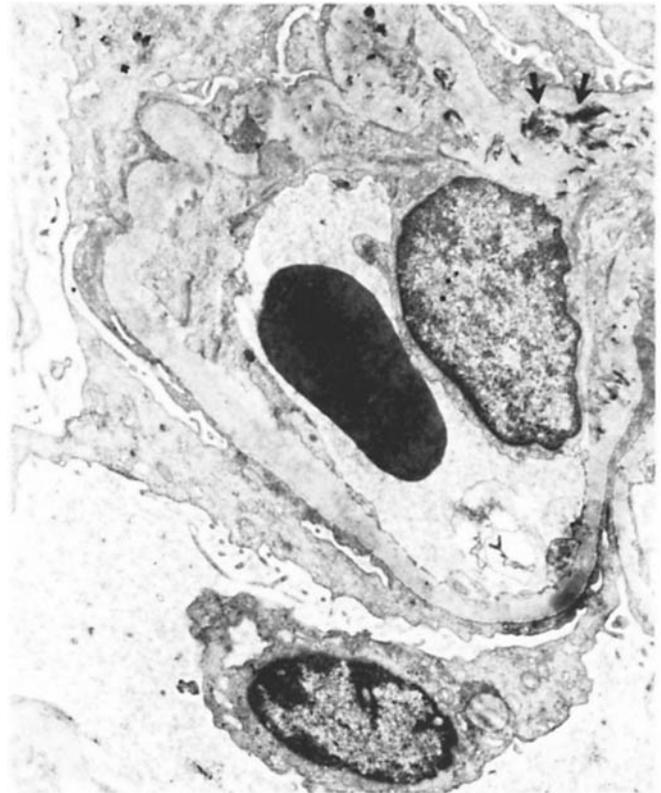
re dell'articolazione del ginocchio. I gomiti presentano nel 90% dei pazienti malformazioni; esse consistono in ipoplasia della testa e del collo radiali, ipoplasia degli epicondili mediale e laterale e dell'olecrano. Le escursioni motorie del gomito risultano pertanto limitate. Molto caratteristica è la presenza delle cosiddette "corna iliache": si tratta di protrusioni ossee, talora palpabili nel bambino, che prendono origine dalla parte centrale dell'osso iliaco e si sviluppano obliquamente, in senso posterolaterale. Si evidenziano con radiogrammi della pelvi in proiezione obliqua. Il coinvolgimento renale è presente nel 50% dei casi e circa il 10% dei pazienti affetti da sindrome "nail-patella" sviluppa insufficienza renale terminale.

Il segno più frequente è la proteinuria, che raramente induce sindrome nefrosica. Più rara l'ematuria, comunque sempre associata a proteinuria. Il decorso della glomerulopatia è generalmente lento, ma sono descritti casi di rapida evoluzione all'uremia. La biopsia renale è particolarmente utile, perché consente di individuare, al microscopio elettronico, le lesioni caratteristiche. La microscopia ottica è poco significativa, rivelando solo lesioni non specifiche, quali la sclerosi focale e segmentaria dei glomeruli, proporzionali all'entità dell'insufficienza renale. La microscopia immunofluorescente è negativa, sia per le immunoglobuline, sia per le frazioni del complemento.

Al microscopio elettronico la MBG appare ispessita, racchiudendo al suo interno aree elettrone lucenti, entro le quali si osservano fascetti di fibrille, che presentano il tipico periodismo del collagene: 40-60 nm (Fig. 7).

Le fibrille sono irregolarmente distribuite nella MBG, più spesso

Fig. 7 - Micrografia 4.000 X. Osteonico-displasia. Glomerulo renale: le frecce indicano fascetti di fibrille collagene nel contesto della MBG e della matrice mesangiale.



nella lamina densa, ma anche nelle laminae rare. Inoltre, possono essere presenti nella matrice mesangiale, spesso associate ad aumento della matrice stessa e a proliferazione delle cellule mesangiali.

Le membrane basali tubulari non sono mai coinvolte, mentre può esserlo la capsula di Bowmann.

Curiosamente, non esiste correlazione tra entità delle lesioni e decorso clinico della nefropatia: le alterazioni della MBG sono sempre presenti e sono state riscontrate anche in pazienti con funzione renale normale e con proteinuria assente. Ciò, unitamente al quesito circa la relazione tra deformità scheletriche e lesioni renali, aumenta l'interesse intorno alla malattia.

Si ipotizza che base comune dei segni ossei e renali sia un'alterazio-

ne del collagene, che rappresenta una delle componenti della matrice extracellulare e della MBG.

La *sindrome nefrosica congenita* di tipo finlandese è una rara malattia, caratterizzata da sviluppo di sindrome nefrosica in epoca perinatale o anche prenatale.

La eziopatogenesi della malattia è sconosciuta; probabilmente essa è dovuta ad un deficit genetico, a trasmissione autosomica recessiva, che si traduce in un errore del metabolismo dei proteoglicani e si manifesta con alterazioni biochimiche e funzionali della MBG. A tal proposito, è stato dimostrato che la MBG presenta un ridotto contenuto di acido sialico e di siti anionici. Il quadro clinico della malattia è drammatico: la proteinuria massiva è presente già nella prima min-



Fig. 8 - Micrografia 6.000 X. *Sindrome nefrosica congenita. Glomerulo renale con parete capillare che evidenzia allargamento segmentario dello spazio sottoendoteliale, per presenza di materiale elettronucente e slaminamenti della lamina densa. Evidente "fusione" dei pedicelli.*

zione. Sindrome nefrosica è stata rilevata nel sangue del cordone ombelicale. Il neonato sviluppa stato anasarcativo, con funzione renale inizialmente normale, ma progressivamente decrescente.

La prognosi è assai infausta: nei primi sei mesi di vita la mortalità è del 50%, per divenire del 100% a due anni. Causa di morte sono in genere le complicanze infettive e la malnutrizione.

La biopsia renale e, più spesso, l'esame di materiale autoptico, evidenziano dilatazione microcistica dei tubuli prossimali, nel tratto convoluto; per tale motivo la malattia viene anche definita "malattia microcistica finlandese". I glomeruli presentano ipertrofia ed iperplasia mesangiali. Possono essere presenti glomeruli fetali. La

microscopia immunofluorescente è negativa. La microscopia elettronica non evidenzia lesioni patognomoniche. Si osserva diffusa scomparsa dei pedicelli, mentre la MBG può essere ispessita, segmentariamente, con spazio sottoendoteliale allargato e slaminamenti della lamina densa (Fig. 8). Frequenti le aree sclerotiche della matassa glomerulare.

La diagnosi prenatale si basa sui dati anamnestici familiari, sul rilievo ecografico di placenta aumentata di volume, con feto piccolo, sul dosaggio dell'alfafetoproteina nel liquido amniotico e nel siero materno, abnormemente elevati, segno aspecifico di sofferenza fetale.

Bibliografia

1. Grunfeld JP. The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1985; 27: 83-92.
2. Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, et al. Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 1606-10.
3. Gubler MC, Beaufile H, Noel LH, Habib R. Significance of thin glomerular basement membranes in hematuric children. In: Sessa A, Meroni M, Battini G eds. *Hereditary nephritis. Contributions to Nephrology*. Basel: Karger 1990; 80: 147-56.
4. Desnick RJ, Astrin KH, Bishop DF. Maladie de Fabry: génétique moléculaire de la néphropathie héréditaire. In: *Actualités néphrologiques*. Paris: Flammarion Medecine-Sciences 1988; 115-28.
5. Meyrier A, Rizzo R, Gubler MC. The nail-patella syndrome. A review. *J Nephrol* 1990; 2: 133-40.
6. Sibley RK, Striegel J, Melvin T. Finnish-type congenital nephrotic syndrome. In: Tisher CC, Brenner BM eds. *Renal Pathology*. Philadelphia JB Lippincott Company 1989; 1214-22.