



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA *Lej*
DE MEXICO

82
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**SINDROME DE ALPORT EN NIÑOS:
PRESENTACION DE 7 CASOS Y REVISION
DE LA LITERATURA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
POSGRADO EN: PEDIATRIA
P R E S E N T A
DRA. MA. LETICIA GARCIA GARCIA

ASESOR: . . .
DRA. ALEJANDRA MORA MUÑOZ



MEXICO, D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

259871



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SECRETARIA DE SAUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

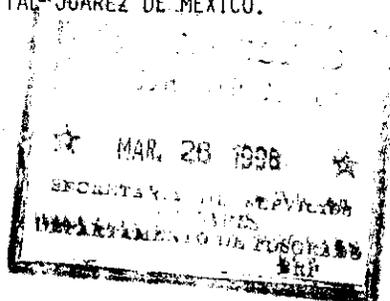
[Handwritten signature]

DRA. ALEJANDRA MORA MUÑOZ.
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL JUAREZ
DE MEXICO. ASESOR DE TESIS.

DR. JUAN JOSE ZAMUDIO BUSTOS

[Handwritten signature]

DR. JUAN JOSE ZAMUDIO BUSTOS.
JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.



DEDICATORIA

GRACIAS, A DIOS POR GUIAR MI CAMINO E ILUMINAR MI VIDA.

GRACIAS, A MIS PADRES POR SU GRAN AMOR Y COMRENSION.

GRACIAS, A MIS HERMANOS POR SU APOYO INCONDICIONAL.

GRACIAS, DRA. ALEJANDRA MORA MUÑOZ, POR EL TIEMPO Y DEDICACION

PARA LOGRAR ESTE TRABAJO.

GRACIAS, A TODOS Y CADA UNO DE MIS MAESTROS POR SUS CONOCIMIENTOS.

FEBRERO DE 1998.

INDICE		
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	1
MARCO TEORICO	2 - 10
JUSTIFICACION	11
OBJETIVOS	12
ESTUDIO	13 - 14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	16 - 17
GRAFICAS	18 - 24
DISCUSION Y ANALISIS	25 - 28
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFIA	30- 37
ANEXOS	38

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

Esta enfermedad fué descrita en 1927 por Alport como un síndrome de carácter familiar caracterizado por nefropatía hematórica que evoluciona a insuficiencia renal crónica y sordera de percepción. Posteriormente se han encontrado otras manifestaciones clínicas y de laboratorio, algunas frecuentes, como trastornos oculares, anomalías plaquetarias; y otras inconstantes, como disfunción cerebral, polineuropatía, ictiosis, afectación tiroidea e hiperparatiroidismo y leiomiomatosis difusa. (1,5,12,17,19,21)

Se caracteriza por la presencia de una nefropatía hematórica, de carácter evolutivo, que se presenta en varios miembros de una familia por generaciones sucesivas. (1,6,10,18,20)

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de Alport es la más frecuente de las enfermedades renales hereditarias, con amplia distribución geográfica y racial. (1,3,19,21) Afecta individuos de ambos sexos y se describe que se presenta con mayor gravedad en varones. (1,4,15,19,20)

Se han descrito en la literatura más de 300 familias de niños con esta afección sin relación entre sí. A nivel regional se han realizado estudios epidemiológicos e identificado este problema en familias numerosas que radican en zonas apartadas del país, en algunas de las cuales suele constituir un problema comunitario de salud. (1)

Entre junio de 1978 y noviembre de 1979, fueron estudiados 4 casos propósitos, el estudio de campo reportó lo siguiente:

En el núcleo de Tabasco, se estudiaron 130 sujetos de un total de 237 miembros; 37% se encontraron afectados, 21% de ellos con manifestaciones de sordera; cuatro sujetos (19%) del sexo femenino habían llegado a uremia.

En el núcleo de Michoacán, se estudiaron 36 sujetos de entre 109 miembros. Se encontraron afectados 50%. Tres sujetos (dos masculinos y uno femenino) habían llegado a uremia (15%).

En el núcleo de Puebla, de un total de 74 miembros, se estudiaron 34 casos y 62% estuvieron afectados. Dos casos femeninos (12%) estaban en uremia.

En el núcleo de Durango de 60 miembros se encontraron afectados 19% y habían llegado a uremia 3.

Sólo se pudo comprobar transmisión autosómica dominante; padre ó madre afectados por el gen mutante, transmiten a sus hijos la enfermedad independientemente del sexo de los mismos. (28)

GENETICA

Se transmite de la siguiente forma: ligada al cromosoma X, autosómica dominante y la autosómica recesiva. (10-14,25)

Originalmente la enfermedad de Alport se descubre como autosómica dominante, mencionándose la falla renal, pérdida auditiva de tipo neurosensorial y afectando ambos sexos; la enfermedad comienza en la niñez antes en los hombres que en las mujeres. (12,13,28)

La forma ligada al cromosoma X o tipo II se descubrió estudiando en el DNA el nuevo locus ALHN sobre la parte proximal del centrómero Xq. El antígeno no es detectado en hombres (12).

En la mayoría de los casos la enfermedad está ligada al cromosoma X (85%); las mujeres portadoras tienen un curso clínico moderado y variable. (8,9,11,25)

En el estudio inmunohistológico se observa una falta de fijación de anticuerpos específicos a la colágena tipo IV (cadenas α 3, α 4, α 5). El gen COL 4A5, hallado en Xq22 codifica a la cadena α -5 (IV), fué confirmado como relacionado con el locus (tira, banda, linaje) de la enfermedad de Alport en la forma ligada al cromosoma X (9,21). La mutación en el gen COL 4A5 en lugar de la cadena α 5 del tipo IV de la colágena se encuentra en el brazo largo de dicho cromosoma, en los pacientes con enfermedad de Alport en esta forma de transmisión. (10,11) El fenotipo de los pacientes en quienes se encontró COL 4A5 fueron detectados como formas más severas y progresión rápida a la uremia terminal en edades juveniles e hipoacusia. (10)

El reciente descubrimiento COL 4A6 homólogo para el gen 4A5 representa un segundo candidato para la enfermedad de Alport. En

ambos genes COL 4A5 y COL 4A6 se encuentran en la enfermedad de Alport y leiomiomatosis difusa con deleciones encontradas en las terminales 5' de ambos genes. (10,12,21,25,27)

La forma autosómica recesiva es clínicamente indistinguible a la forma ligada al cromosoma X, con excepción que las mujeres son más severamente afectadas que los hombres. (1,10,28)

Recientemente se han demostrado mutaciones en los genes COL 4A3 o COL 4A4 en pacientes con enfermedad de Alport en la forma autosómica recesiva; estos genes son localizados en el cromosoma 2q37 en las cadenas α 3, α 4, de la colágena tipo IV, (10,21) de tal forma que la existencia de una forma autosómica recesiva es clara. (14)

ANATOMIA PATOLOGICA

Los cambios patológicos específicos de la enfermedad se ponen de manifiesto en la microscopía electrónica consisten en engrosamientos irregulares de la membrana basal glomerular (MBG) con lámina densa deshilachada y dividida y la presencia de gránulos redondos electrodensos en el interior de la lámina densa. En algunos casos, particularmente en niños se observan zonas adelgazadas de

la MBG. (1,6,8,9,15,25,28) De manera inconstante se observa engrosamiento irregular de la membrana basal tubular y de la cápsula de Bowman en estadios avanzados de la enfermedad. (1,3,18,19).

Una asociación interesante con las alteraciones de la MBG son las lesiones de las membranas basales de otros órganos; se han descrito alteraciones de la cápsula de la cámara anterior del ojo y anomalías del epitelio pigmentario de la retina; lo cual sugiere alteraciones de la membrana basal de Bruch, que comparte similitudes ontogénicas, ultraestructurales e inmunohistoquímicas con la MBG y que pudiera por lo tanto estar involucradas en la patogénesis de esta enfermedad. (1,20) Igualmente ocurre con la membrana de Descemet de la córnea, la cuál posee antígenos relevantes para la enfermedad de Alport. (1)

MANIFESTACIONES CLINICAS

Se presenta con mayor frecuencia como hematuria macroscópica (1,3,28) en niños de edad escolar, a menudo precedido por una infección respiratoria. En otras ocasiones se descubre hematuria microscópica en adolescentes o en adultos

durante un exámen médico sistémico y aún en lactantes y recién nacidos al practicarles intencionadamente exámen de orina, con el fin de detectar la presencia de la enfermedad en familiares de pacientes ya identificados. (1,2,6,19,22)

El signo más frecuente es la hematuria microscópica persistente o intermitente. Aproximadamente en más de la mitad de los casos la hematuria se acompaña de proteinuria persistente o intermitente, más intensa en varones. (1,3,8,17) Es frecuente encontrar hipertensión arterial y aumento de la creatinina sérica que marcan el inicio de una insuficiencia renal progresiva. (1,3,8,17,25)

Las manifestaciones auditivas suelen ir desde hipoacusia, sólo detectable con audiometría, hasta sordera absoluta. El trastorno es bilateral y de tipo neurosensorial. (1,3,17,20,22,28)

Las lesiones oculares más frecuentes se encuentran en el cristalino, el lenticono bilateral, que puede ser fácilmente descubierto mediante exámen oftalmoscópico.

Otras lesiones incluyen esferofaquia, cataratas subcapsulares, nucleares y roturas de la cápsula del cristalino. (1,3,8,19,20,26,28)

Como se mencionó, las alteraciones oculares son multiples y afectan al cristalino, la retina y la córnea, aunque faltan en

numerosas familias, por lo que algunos autores no las consideran como elemento indispensable de la enfermedad. Sin embargo, algunas de éstas, cuando están presentes, parecen altamente específicas de la enfermedad, como el lenticono anterior (protusión cónica de la cara anterior del cristalino hacia la cámara anterior del ojo que da efecto de "gota de aceite en agua " con iluminación directa) y las anomalías perimaculares consistentes en desfilcamientos y granulaciones blanco amarillentas alrededor de la fovea. Las cataratas son menos frecuentes y aparentemente secundarias e inespecíficas.

El lenticono se desarrolla progresivamente después del nacimiento, acompaña siempre a la nefropatía y es índice de gravedad del padecimiento. Esto da lugar a miopía y las opacificaciones del cristalino, si son importantes, conducen a disminución de la agudeza visual. (25)

Se han reportado otros estudios donde se menciona trombocitopenia. Los estudios hematológicos reportan plaquetas grandes y alteraciones en los megacariocitos. (17,19,25,26)

El desorden descrito en las plaquetas parece ser de carácter dominante, ya sea autosómico o ligado al cromosoma X (11,17).

DIAGNOSTICO

La asociación de hematuria recurrente con sordera, y sobretodo los informes sobre otros miembros de la familia afectados con todas o algunas de las manifestaciones clínicas, así como la muerte de tíos o abuelos por uremia crónica, orientan fuertemente al diagnóstico.(1,2, 5,9,18,22,25,28)

Este se comprueba con la biopsia renal al encontrar las alteraciones características de la MBG. (1,7,8,25,26,28)

TRATAMIENTO

No hay tratamiento específico para esta enfermedad. El tiempo de evolución para que la enfermedad llegue a la fase terminal se retarda con las medidas generales empleadas en cualquier otra enfermedad renal evolutiva, como dieta reducida en proteínas y fosfatos, además del control de la hipertensión arterial.

La insuficiencia renal terminal se trata igual que la que se origina por cualquier otra causa, con terapéutica de reemplazo,

diálisis peritoneal continua ambulatoria o hemodiálisis crónica y trasplante renal. (1,3,8,23-25)

Los resultados en cuanto a supervivencia del paciente con trasplante y del funcionamiento del aloinjerto son satisfactorios. (1,3,29)

Después del trasplante renal, algunos pacientes con enfermedad de Alport desarrollan nefritis anti-MBG. Los epítopes contra anticuerpos anti-MBG son localizados en la dominación no globular del tipo IV de la colágena. (12,16) El tratamiento con Acido urea favorece la expresión de estos epítopes. (12,21)

La frecuencia con la cuál se desarrollan anticuerpos anti-MBG en pacientes trasplantados es desconocida. (18,25)

Se puede profundizar hacia la naturaleza estructural del defecto sobre la MBG de la enfermedad de Alport al establecer especificidad de aloanticuerpos anti-MBG producidos en algunos pacientes que pasan por trasplante renal. Una fracción de estos pacientes desarrollan nefritis anti-MBG causando pérdida del injerto. (16)

JUSTIFICACION

En la serie de niños con uremia crónica de Berstein, la enfermedad de Alport contribuye con 3% del total de las causas. (28)

La enfermedad de Alport es el padecimiento renal hereditario más frecuente en nuestro medio, por lo que es importante conocer la presentación clínica dentro de éste grupo de edad.

La enfermedad de Alport afecta a ambos sexos, aunque se presenta con mayor gravedad en el sexo masculino. Los pacientes afectados desarrollan insuficiencia renal crónica terminal entre los 20 y 30 años de edad. (1,3,19,21,28)

OBJETIVOS

GENERAL : Conocer la presentación clínica de la enfermedad de Alport en niños y adolescentes, estudiados en la División de Pediatría del Hospital Juárez de México.

PARTICULARES:

- 1.1 Investigar la frecuencia de enfermedad de Alport en la División de Pediatría del Hospital Juárez de México, dentro del periodo comprendido.
- 1.2 Observar la evolución clínica de los pacientes.
- 1.3 Identificar las alteraciones auditivas y oculares de los paciente.
- 1.4 Establecer si los resultados de nuestro estudio, coinciden con los reportes de otros autores.

ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal; en la División de Pediatría, del Hospital Juárez de México, durante el periodo comprendido del primero de marzo de 1991 al 28 de febrero de 1998.

UNIVERSO DE TRABAJO

Estuvo conformado por los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Alport. Encontrándose siete pacientes; cinco del sexo masculino y dos del sexo femenino. Las edades oscilaron entre 4 a 16 años.

CRITERIOS DE INCLUSION

Todos los niños con diagnóstico de Enfermedad de Alport, requiriéndose la confirmación del diagnóstico por biopsia renal (microscopía electrónica) en el paciente o algún familiar.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los niños y adolescentes con diagnóstico de Enfermedad de Alport, recolectándose datos de expedientes clínicos, con el fin de conocer su evolución clínica. Se registró: edad, sexo, hematuria, proteinuria, hipertensión arterial, función renal, audiometría, alteraciones oculares, trombocitopenia, evolución y destino final.

“

RESULTADOS

Se encontraron siete pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alport; cinco pacientes fueron de sexo masculino y dos del sexo femenino, con edades de 4 a 16 años, promedio de 12 +/- 2.4 años. (Gráfica 1). Todos tuvieron hematuria y sólo seis proteinuria. (Gráfica 2) Sólo un paciente tuvo función renal y presión arterial normal, el resto se encontraron con insuficiencia renal crónica terminal. (Gráfica 3)

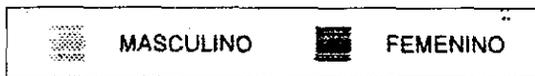
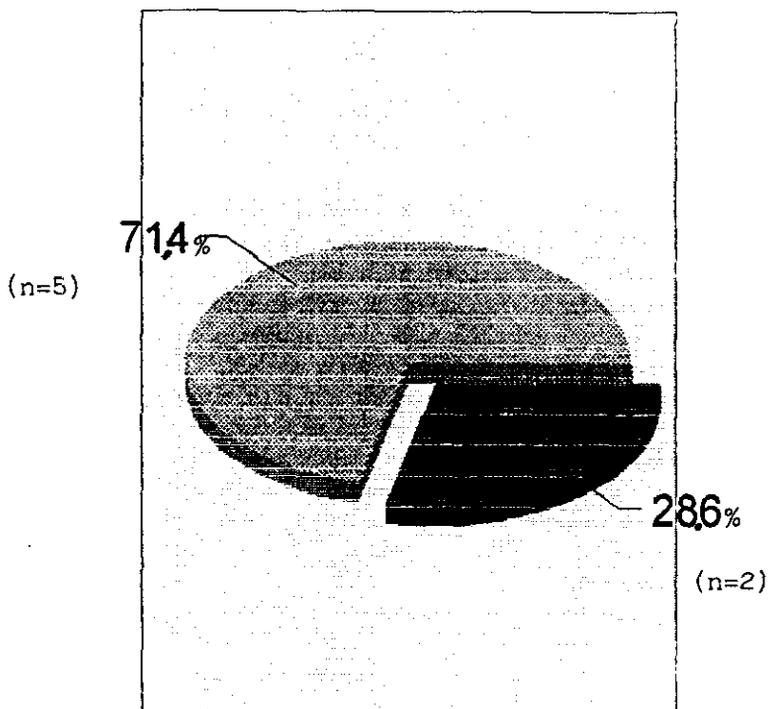
No se encontraron alteraciones oftalmológicas asociadas con la enfermedad; en tres se encontró retinopatía hipertensiva grado II. Ninguno presentó trombocitopenia, y tres tuvieron hipoacusia neurosensorial. (Gráfica 4)

En un paciente se realizó biopsia renal percutanea, encontrando las alteraciones ultraestructurales características de la enfermedad y en los restantes. la biopsia de algún familiar lo confirmó. (Gráfica 5)

Cinco de los siete pacientes se encuentran vivos, (Gráfica 6) y han recibido trasplante renal; uno de donador vivo relacionado y el resto de cadáver. (Gráfica 7) Todos con función adecuada del injerto renal y hasta el momento sin evidencia de glomerulonefritis anti-MBG. Los otros dos pacientes murieron por insuficiencia renal crónica terminal.

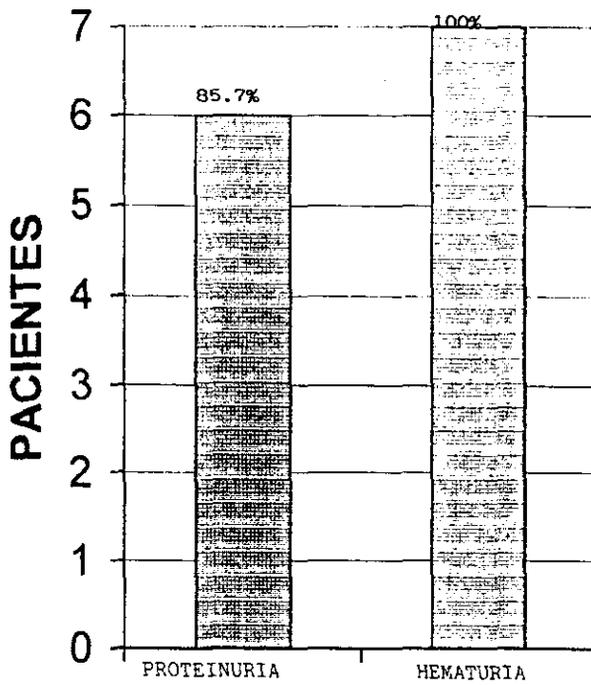
RESULTADOS

GRAFICA 1



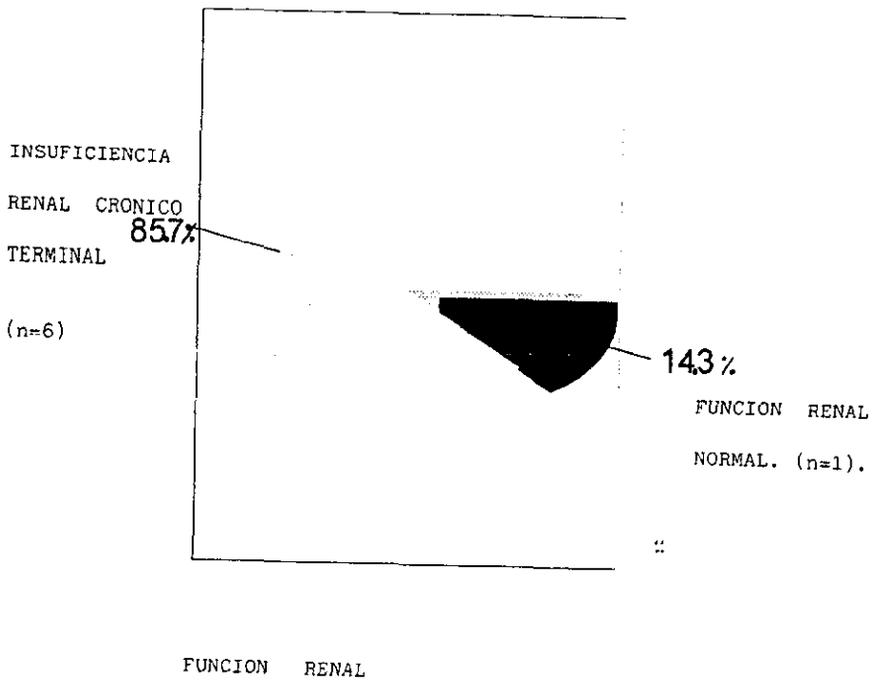
SEXO

GRAFICA 2

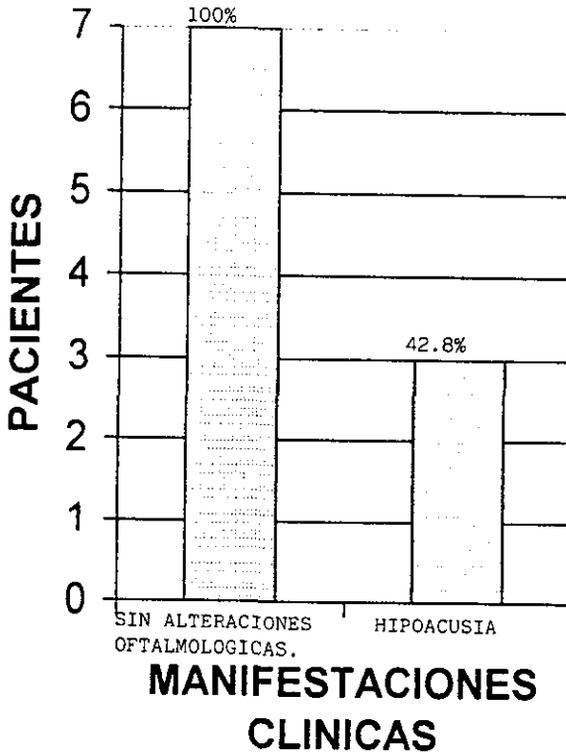


SIGNOLOGIA URINARIA

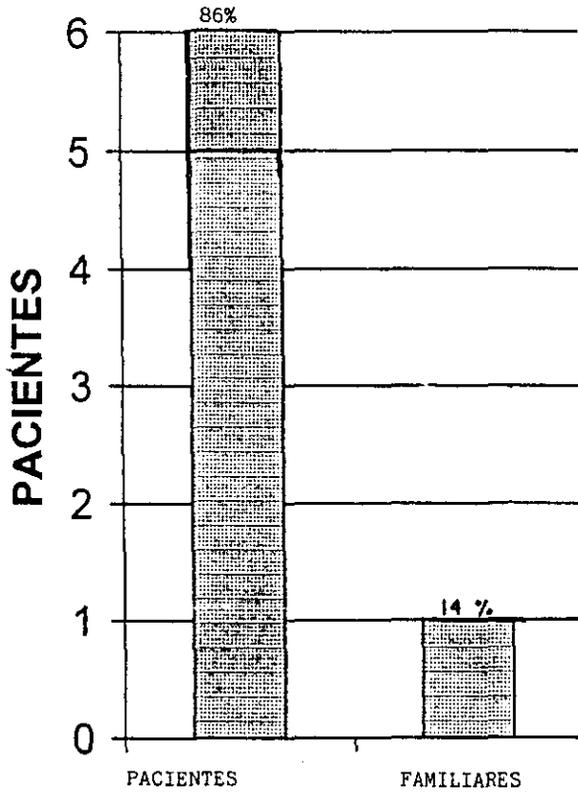
GRAFICA 3



GRAFICA 4

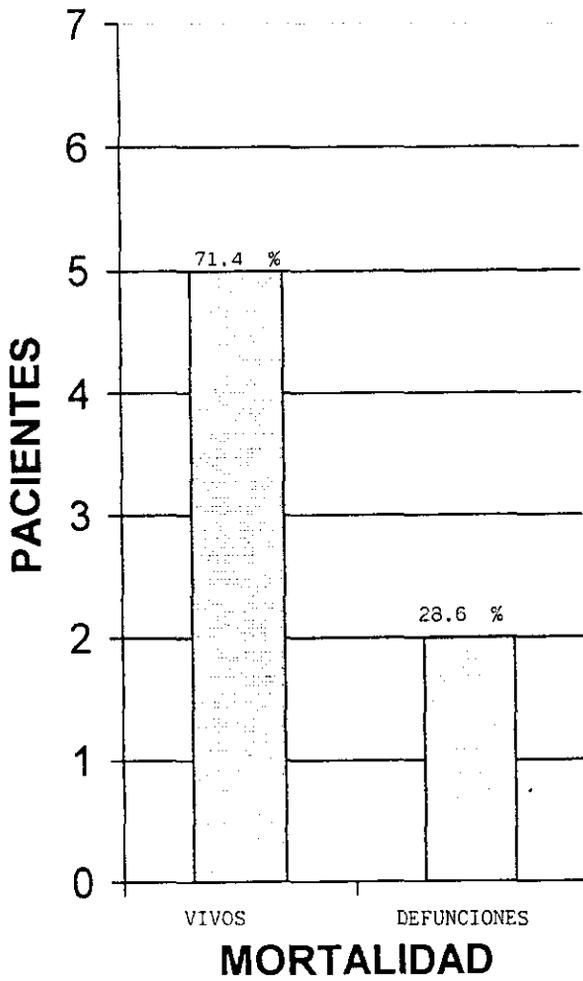


GRAFICA 5

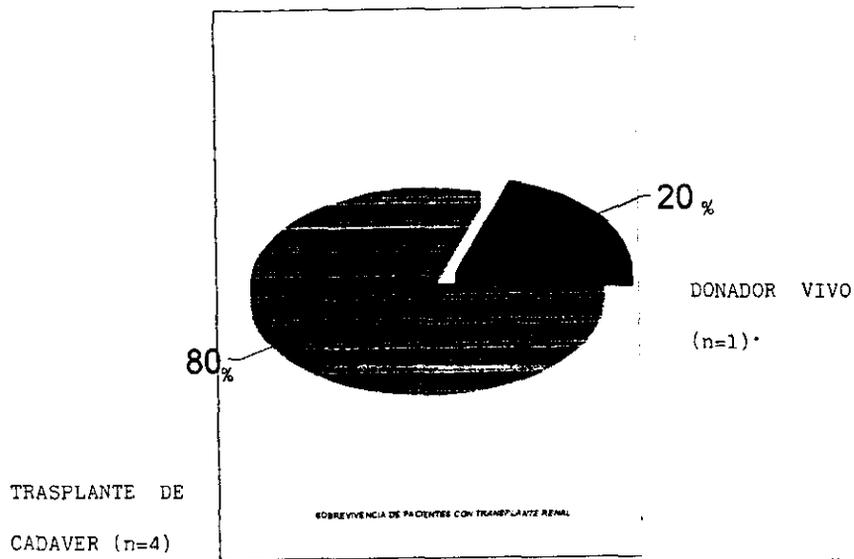


**BIOPSIA RENAL
PERCUTANEA
CONFIRMATORIA
DEL DIAGNOSTICO**

GRAFICA 6



GRAFICA 7



SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON
TRASPLANTE RENAL.

DISCUSION

La enfermedad de Alport es la más frecuente de las enfermedades renales hereditarias. Afecta a ambos sexos, aunque con mayor gravedad al sexo masculino, lo cuál se pudo observar en el presente trabajo, a diferencia de lo encontrado por Gordillo y col., quienes han reportado familias donde la mayoría de las mujeres estaban afectadas. (1,10,14)

Existen tres formas de transmisión: ligada al cromosoma X, autosómica dominante y la autosómica recesiva. (10,12-14,21) La mayoría de nuestros pacientes se encontraban en insuficiencia renal crónica terminal y eran de sexo masculino, como se reporta en la literatura: la forma de transmisión ligada al cromosoma X, se manifiesta en toda su expresión en sujetos masculinos con presencia de manifestaciones renales obvias desde la niñez y progresión a uremia. (28)

El varon normalmente sólo tiene un cromosoma X por lo que de estar afectado, manifestaría todas las características determinadas por el gen mutante encontrado en dicho cromosoma. (28)

Por lo antes referido hubiese sido importante estudiar la forma de transmisión.

En todas las biopsias obtenidas se encontraron las alteraciones ultraestructurales características de la enfermedad: engrosamientos irregulares de la MBG con lámina densa deshilachada y dividida, gránulos redondos electrodensos. (1,6,8,9,15)

Se han descrito una asociación interesante de la alteración de la MBG y de las membranas basales de otros órganos como la cápsula de la cámara anterior del ojo y del epitelio pigmentario de la retina, lo cual sugiere alteraciones de la membrana basal de Burch que que comparte similitudes ontogénicas, ultraestructurales e inmunohistoquímicas con la MBG, siendo también posible la asociación con estructuras cocleares pudiendo estar involucradas en la patogénesis de ésta enfermedad. (1,20)

Las manifestaciones auditivas pueden ir, desde hipoacusia hasta sordera, el trastorno es de tipo neurosensorial bilateral y no se presenta en todos los pacientes con afectación renal. (1,3,11,17,20). En nuestra serie el 47% de nuestros pacientes presentaron

hipoacusia neurosensorial bilateral por audiometría, no encontrando diferencia con lo reportado en la literatura.

En todos los pacientes encontramos hematuria; en la literatura se reporta que más del 50% presentan hematuria con proteinuria de magnitud variable, lo cual concuerda con nuestros resultados (1,3,8,17), a pesar de que la mayoría de nuestros pacientes se encontraron en uremia terminal.

La proteinuria aumenta con el tiempo; en ésta etapa es frecuente encontrar hipertensión arterial y aumento de la creatinina sérica. La mayoría de las series señalan que ésta etapa se presenta en la segunda década de la vida y con mayor frecuencia en el sexo masculino . (19,20) Llama la atención que en nuestra serie la mayoría de los pacientes tenían deterioro de la función renal.

Las lesiones oculares más frecuentes se encuentran en el cristalino y son: lenticono, esferofaquia, catarátas y rotúras del cristalino. (1,11,19,20) las cuales no encontramos en ningun paciente.

Se han reportado la presencia de trombocitopenia acentuada con plaquetas gigantes. (11,17,19) alteración que no se presentó.

Al igual que la literatura , la sobrevida del paciente con injerto es satisfactoria (1,3) y aunque la presentación de glomerulonefritis anti-MBG es una posibilidad en estos pacientes, (12,16,18) no se ha presentado en ninguno de nuestros pacientes.

Es importante estudiar la forma de transmisión dado que en nuestro grupo la llegada a insuficiencia renal crónica terminal se presentó a menor edad que en lo que se reporta en la literatura.

CONCLUSIONES

Los objetivos propuestos al realizar este estudio se cubrieron al comparar los resultados de otros autores con nuestros resultados.

La forma de transmisión es de gran importancia para la evolución clínica de los pacientes y en nuestro trabajo no fué posible realizarla.

La enfermedad de Alport estuvo presente con mayor frecuencia en el sexo masculino, al igual que lo referido en la literatura.

Las manifestaciones clínicas que estuvieron presentes en nuestros pacientes fueron: hematuria, hipoacusia bilateral de tipo neurosensorial, proteinuria, insuficiencia renal crónica terminal y antecedentes familiares.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gordillo P.G : Nefritis hereditaria familiar. Nefrología pediátrica. Mosby/ Doyma. 1996, pp. 123-127.
- 2.- Berhman R.E, Vaughan V.C,: Síndrome de Alport. Nelson tratado de pediatría. 13va, edición Interamericana. 1989, Tomo II, pp. 1209.
- 3.- Hospital Infantil de México: Síndrome de Alport; Diagnóstico. Urgencias pediátricas, Interamericana, 1996, 4ta. Edición, pp. 70.
- 4.- Malagini I.S, Malagini C.S, de Francis G.: Alport's. Dictionary of medical syndromes. Third edition, editorial Lippincott, 1990, pp 41.
- 5.- Schroeder L.P, MD, Francisco L. L. MD, : Valoración de hematuria en niños. Medicina de posgrado. pp. 20-21.

- 6.- Bartlow G. B. MD, : Microhematuria. Medicina de Posgrado. pp. 10-17.
- 7.- Yadin O. MD,: Hematuria in children. Pediatric annals, vol.23, No.9, sept. 1994. pp. 474-485.
- 8.- Levy N.T, Meyers A.M, Margolius L.P, et al.: Hereditary Interstitial nephritis without basement membrane changes. Nephron 1995; No. 69, pp. 418-423.
- 9.- Nakazato H. MD, Hattori S. MD, Ushijima T. MD, et al.: Splicing mutations in the COL 4A5 gene in Alport's syndrome: Different mRNA expression between leukocytes and fibroblasts. American Journal of kidney diseases, vol. 26, No. 5 (november) 1995, pp. 732-739.
- 10.- Reniere A., Galli L., Grillo A., et al.: Major COL 4 A5 gene rearrangements in patients with juvenile type Alport syndrome.

American Journal of medical genetics , 1995, No. 59,
pp. 380-385.

11.- Reeders T.S.: Molecular genetics of hereditary nephritis.

Kidney International, 1992. Vol. 42, pp. 783-792.

12.- Mckusick V. A, MD,: X linked phenotypes . Mendelian
Inheritance in man (2), The Johns Hopkins University Press,
eighth edition, 1988, pp. 1454-1455.

13.- Mckusick V. A, MD, : Autosomal Dominant phenotypes,
Mendelian Inheritance in man (1), The Johns Hopkins
University Press, eighth edition, 1988,
pp 37-38.

14.- Mckusick V. A, MD, : Autossomal Recessive phenotypes,
Mendelian Inheritance in man (3). The Johns Hopkins
University Press, eighth edition, 1988.
pp 803.

- 15.- Rumpelt H.J.: Hereditary nephropathy (Alport Syndrome) correlation of clinica data with glomerular basement membrane alterations. Clinical Nephrology, 1980, vol. 13, No. 5, pp. 203-207.
- 16.- Hudson B.G., Kalluri R., Gunwar S., et al.: The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV callagen molecules containing the 3 (IV) chain: Evidence from anti-MBG nephritis after renal trasplantation. Kidney International, 1992, vol. 42, pp 179-187.
- 17.- Eckstein D.J. MD, Filip J.D. MD, and Watts C. J., et al.: Hereditary trombocytopenia, deafness an renal disease. Annals of Internal Medicine 1975, may, vol 82, No. 5, pp 639-645.

- 18.- Mckoy C.R., Keith J., Stone J. W., et al.: Absence of nephritogenic GBM antigen (s) in some patients with hereditary nephritis. *Kidney International*, 1982, vol. 21, pp. 642-652.
- 19.- Gubler M. MD, Levy M. MD, Broyer M. MD, et al.: Alport's syndrome, A report of 58 cases and review of the literature. *The American Journal of Medicine*, march 1981, vol 70, pp 483-505.
- 20.- Cassady G. MD, Brown K. MD, Cohen M. Ph.D, et al. : Hereditary renal disfunction and deafness. *Pediatrics*, june 1965 pp. 967-979.
- 21.- Peissel B., Geng L, Kalluri R., et al. : Comparative distribution of the 1 (IV), 5(IV) and 6(IV), collagen chains in normal Human adult and fetal tissues and in kidney from X linked Alport syndrome patients. *J, Clin Invest* , october 1995. Vol. 96. pp. 1948-1957.

- 22.- Kelsch R.C. MD, and Sedman A.B. MD,; Nephrotic syndrome.
Pediatrics in Review, vol. 14, No. 1, January 1993.
pp. 30-39.
- 23.- Ferraris J.R., Ramirez J.A., Lejarraga H. : Crecimiento en
pacientes con trasplante renal. *Bol. Med. Hosp. Infant.*
Mex. Vol.45, No.8, agosto 1988.
pp 485-490.
- 24.- Martinez D.C, Alcantara R.R, Fosado M. M, y col.: Medicina
nuclear: Estudio de la función renal en pediatría. *Bol. Med.*
Hosp. Infant. Mex. Vol. 52, No. 10 octubre 1995,
pp 606-613.

29.- Gordillo P.G. : Reflexiones en torno al trasplante renal de niños.

Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. Vol. 54, No.12, Dic. 1997.

pp. 609-613.

“



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO



DIVISION DE INVESTIGACION

Enero 26, 1998

DRA. ALEJANDRA MORA MUÑOZ
M.A. al Servicio de Hemodialisis
P R E S E N T E

Muy apreciable Dr. (a): Mora Muñoz

Muchas gracias por el envío de su protocolo titulado:
ENFERMEDAD DE ALPORT EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
PRESENTACION DE CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA

Su proyecto ha sido evaluado por el Comité de Investigación de este Hospital y tengo el gusto de comunicarle que este ha sido aceptado, por lo que podrá Usted contar con todas las facilidades para su desarrollo. Su protocolo ha quedado registrado en la coordinación de protocolos de Investigación del Hospital Juárez bajo el folio HJM-296/98 .

Sin otro particular, solo quiero aprovechar la ocasión para desearle el mayor de los éxitos en esta empresa que ha decidido acometer.

A T E N T A M E N T E

DR. AQUILLES AYALA RUIZ
Presidente del Comité de
Investigación

c.c.p.- DR. LUIS CAPEDO DORANTES.- Jefe de la División de
Investigación.