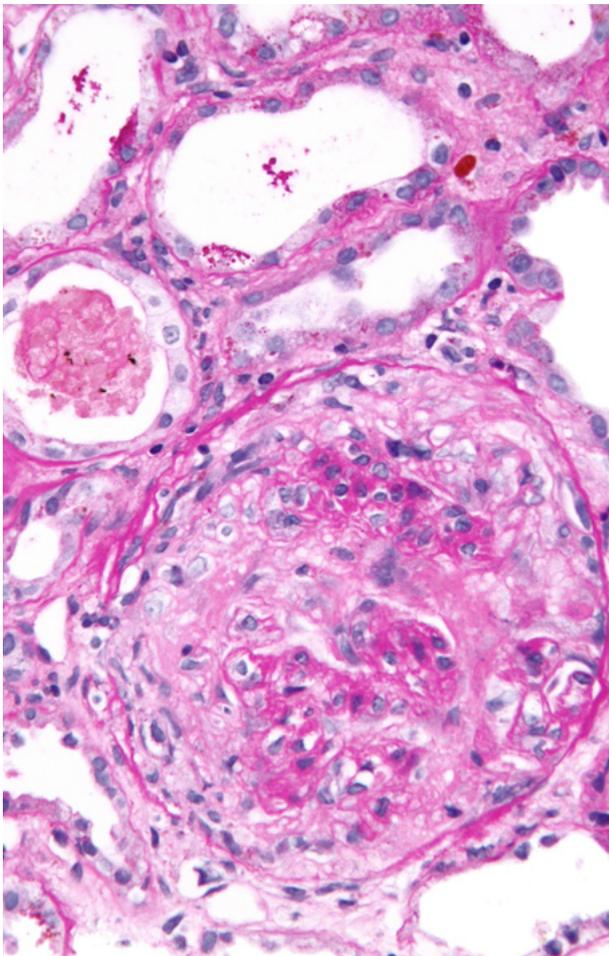


# SÍNDROME DE ALPORT

## Introducción:

El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad hereditaria con una prevalencia aproximada de 1 caso por cada 50.000 nacidos vivos, aunque probablemente esté infradiagnosticado por la dificultad del diagnóstico ante casos aislados o sin sordera. Es la causa del 1-2% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo.

El SA presenta una clínica sistémica que afecta a las membranas basales de diferentes tejidos debido a la alteración del colágeno tipo IV. Según el patrón de herencia diferenciamos dos tipos: SA ligado a X, en el 85% de los casos, y SA autosómico recesivo, en el 15% de los casos.



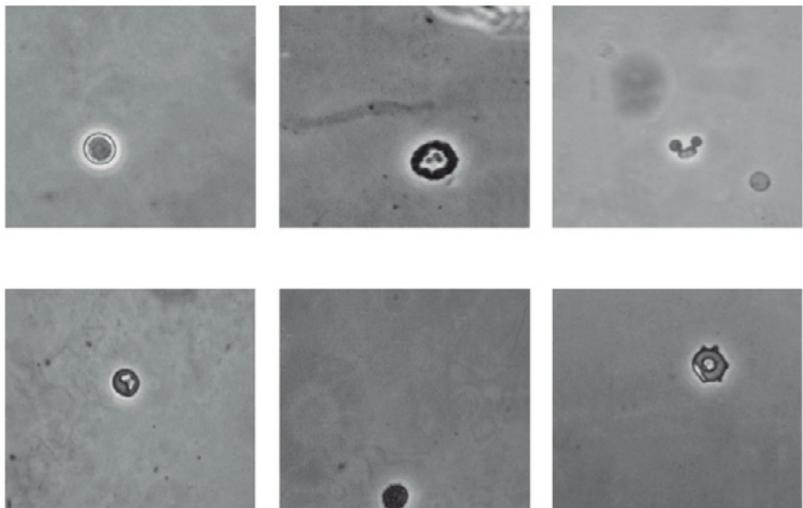
## SÍNDROME DE ALPORT

- **Patogenia**
- **Presentación Clínica**
  - ManIFESTACIONES renales
  - ManIFESTACIONES auditivas
  - ManIFESTACIONES oculares
- **Diagnóstico**
  - Diagnóstico Anatomopatológico
  - Diagnóstico Genético
- **Tratamiento**
- **Nefropatía del colágeno tipo IV**

## Patogenia:

El colágeno tipo IV es una proteína estructural de la membrana basal que se encuentra en todos los tejidos del organismo. La membrana basal actúa como un soporte para las células epiteliales, de forma similar a los cimientos de un edificio. Se han identificado 6 cadenas de colágeno tipo IV:  $\alpha 1-$   $\alpha 6$ , codificadas por los genes: COL4A1 y COL4A2 (cromosoma 13), COL4A3 y COL4A4 (cromosoma 2), COL4A5 y COL4A6 (cromosoma X). El colágeno está formado por 3 de estas cadenas, dispuestas en triple hélice. En el riñón, oído y ojo, las 3 cadenas de colágeno tipo IV son:  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  y  $\alpha 5$

Una mutación en cualquiera de ellas, altera la membrana basal glomerular que se hace más frágil y puede evolucionar a un deterioro de la función renal. Las mutaciones más frecuentes del SA son de sentido erróneo (missense) que producen un cambio de la glicina (que es el aminoácido más pequeño) por otro. El aminoácido que se ha sustituido es de mayor tamaño, no cabe en los pliegues de la triple hélice y el colágeno pierde su estructura.



*Hematuria*

El síndrome de Alport ligado a X se debe a la mutación en el gen COL4A5. Debido al patrón de herencia ligado a X, los hombres son enfermos y las mujeres portadoras. Un hombre enfermo nunca transmitirá la enfermedad a sus hijos, pero todas sus hijas serán portadoras. Una mujer portadora transmitirá la enfermedad al 50% de su descendencia. En las mujeres la clínica no es tan severa, aunque el espectro clínico es amplio, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X o lyonización que sucede durante el desarrollo en cada célula al azar. Mientras que el síndrome de Alport autosómico recesivo afecta

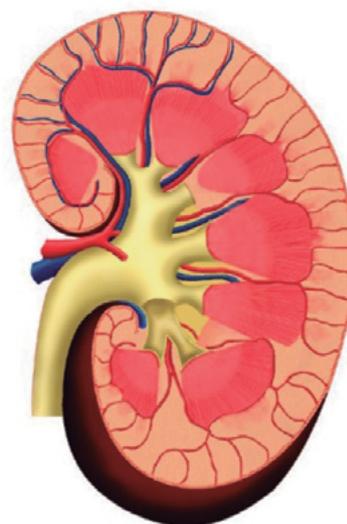
por igual a hombres y mujeres, siendo ambos padres portadores y tienen un 25% de probabilidad de tener un hijo enfermo.

**Un hombre enfermo nunca transmitirá la enfermedad a sus hijos, pero todas sus hijas serán portadoras.**

## Presentación Clínica:

### Manifestaciones renales:

Los pacientes con SA desarrollan hematuria, proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La hematuria es el signo guía del SA, estando presente en todos los varones y en el 95% de las mujeres portadoras. Si un varón no presenta microhematuria durante los primeros diez años de vida es probable que no padezca un SA ligado a X. La proteinuria aparece en la mayoría de los afectados, aunque podría alcanzar rango nefrótico, es excepcional el síndrome nefrótico. El 50% de las mujeres portadoras presentan proteinuria, siendo de menor cantidad. La hipertensión arterial es moderada y de aparición tardía, suele acompañar a la insuficiencia renal.



*Proteinuria. Insuficiencia renal*

**La proteinuria aparece en la mayoría de los afectados, aunque podría alcanzar rango nefrótico, es excepcional.**

La progresión de la insuficiencia renal es constante y la mayoría de los hombres con SA ligado a X precisarán tratamiento renal sustitutivo (iniciándolo a una edad media de 25 años), aunque existe variabilidad intrafamiliar. En función de la edad de inicio del tratamiento renal sustitutivo, se han descrito dos formas de presentación: SA juvenil, antes de los 31 años, y SA adulto, después de los 31 años. En el SA recesivo es más probable la forma juvenil.

En las mujeres portadoras, la probabilidad de precisar diálisis/trasplante es del 12% a los

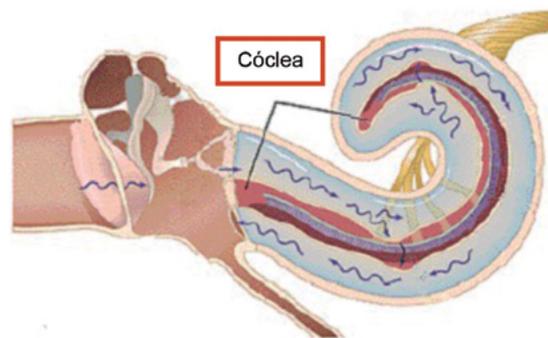
40 años y 33% a los 60 años. Son signos de mal pronóstico: hematuria macroscópica en la infancia, proteinuria nefrótica, engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular, sordera o lenticono anterior.

El tipo de mutación influye en el pronóstico renal. Si la mutación da lugar a una proteína muy alterada o su ausencia, ocasiona una forma más grave de la enfermedad que cuando se sustituye un aminoácido por otro.

## Manifestaciones auditivas:

La prevalencia de la hipoacusia antes de los 45 años es del 80% de los hombres y del 45% en las mujeres con la enfermedad. La audiometría se caracteriza por una hipoacusia bilateral para tonos agudos (entre 2.000 y 8.000 Hz). La sordera no está presente al nacer, pero suele aparecer antes del desarrollo de la insuficiencia renal. La pérdida de audición suele progresar hasta la necesidad de audífono, es importante realizar audiometrías seriadas de control. Ante todo nefropatía hereditaria está indicado realizar una audiometría para descartar el SA. El tipo de mutación, también, determina la gravedad de la afectación auditiva siendo más severa cuando se producen deleciones o mutaciones sin sentido.

**La sordera no está presente al nacer, pero suele aparecer antes del desarrollo de la insuficiencia renal.**



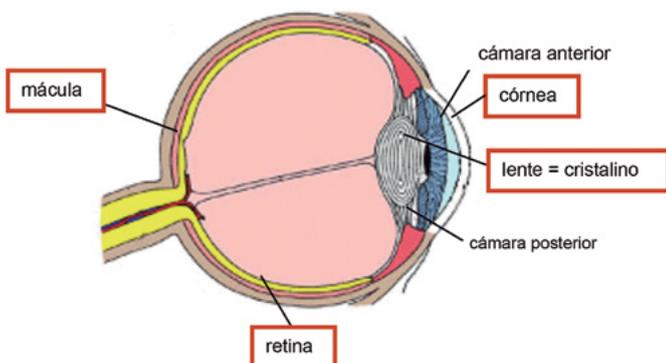
*Sordera neurosensorial*

## Manifestaciones oculares:

En el 50% de los pacientes se han descrito algún tipo de lesión como: lenticono anterior, manchas en la retina, erosiones corneales o cataratas de aparición precoz. El lenticono anterior es una pro-

trusión cónica de la porción central del cristalino hacia la cámara anterior, siendo el único signo patognomónico de SA. Se encuentra en el 13% de los pacientes y se asocia con hipoacusia y progresión hacia insuficiencia renal terminal. Esta lesión puede producir miopatía axial, opacidades en el cristalino, e incluso, su ruptura.

Otras lesiones oculares son: en el 37% aparecen manchas retinianas de color amarillo alrededor de la fóvea y no suele producir déficit visual. En el 23% se describen erosiones corneales, con clínica de fotofobia, lagrimeo y dolor. También pueden existir flecos retinianos (alteración de membrana de Bruch) o vesículas endoteliales en la córnea (anomalías de membrana de Descemet).



*Alteraciones oculares*

## Diagnóstico:

Inicialmente se realiza un diagnóstico clínico de sospecha.

## Diagnóstico Anatomopatológico:

La biopsia renal apoya el diagnóstico del SA, tras la sospecha clínica. Los hallazgos en el microscopio óptico son inespecíficos, se pueden observar células espumosas, aumento de la matriz mesangial y un patrón compatible con lesiones de glomerulonefritis segmentaria y focal. La inmunofluorescencia suele ser negativa, pero pueden detectarse depósitos inespecíficos de IgM o C3. La microscopía electrónica es más específica con patrón sugestivo de SA: engrosamiento y adelgazamiento variable de la membrana basal glomerular, podocitos hipertrofiados.

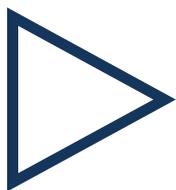
## Diagnóstico Genético:

Existen dos tipos de diagnóstico genético: análisis de ligamiento (diagnóstico indirecto) y análisis mutacional (diagnóstico directo).

### Análisis de ligamiento

El análisis de ligamiento se apoya en el diagnóstico clínico, es fundamental una historia clínica precisa del paciente y el resto de los miembros de la familia. Se establece el diagnóstico en base al haplotipo de riesgo de la familia y el patrón de herencia.

**Indirecto**



### Análisis mutacional

El análisis mutacional consiste en detectar la mutación específica que está causando la enfermedad. Los genes del colágeno tipo IV son de gran longitud y complejidad, por lo que se trata de un estudio minucioso. Dado que el 10% de las mutaciones del SA son de nueva aparición (de novo), sólo serían identificadas con este tipo de estudio. Existe una técnica a partir del ARN de raíz de cabello que permite el diagnóstico mutacional del gen COL4A5 de forma fácil y eficiente.

**Directo**



## Tratamiento:

No existe un tratamiento específico para el SA. Se han realizado algunas terapias en ensayos clínicos o modelos murinos: bloqueo de metaloproteinasas, ciclosporina A (aceleraba el deterioro de la función renal por fibrosis intersticial) o trasplante de médula ósea (reclutar nuevas células como podocitos o células mesangiales). Estos tratamientos experimentales se han desestimado por no haber conseguido los resultados deseados.

IECA y ARA-2 han sido los únicos fármacos que han demostrado efectividad y seguridad. Su acción sobre el bloqueo del sistema renina angiotensina disminuye la proteinuria y frena la progresión de la enfermedad renal crónica.

El tratamiento renal sustitutivo de elección es el trasplante renal.

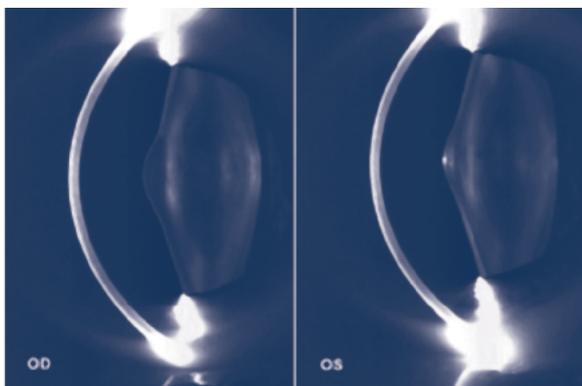
## Nefropatía del colágeno tipo IV:

La hematuria familiar benigna (HFB) es una enfermedad con microhematuria persistente, mínima proteinuria (en el 16% es superior a 0,5 g/d) y con un patrón de herencia autosómica dominante. Se han publicado casos de insuficiencia renal terminal en la edad adulta. Su prevalencia es muy elevada, se estima que sobre el 1% de la población. Al realizar una biopsia renal a estos pacientes presentan una membrana basal glomerular delgada, con características similares al síndrome de Alport.

Suele ser causada por la mutación del gen COL4A3 o COL4A4



*Estructura del Colágeno tipo IV*



*Lenticono anterior*

Suele ser causada por un mutación en el gen COL4A3 o COL4A4. Una familia con HFB, donde ambos padres sean heterocigóticos para esta mutación, podrían tener un hijo con SA autosómico recesivo. La prevalencia de esta enfermedad puede estar infradiagnosticada porque la insuficiencia renal aparece a edad adulta avanzada y se atribuye a otras causas. Por lo tanto serían equivalentes los términos: hematuria familiar benigna, SA autosómico dominante o portador de SA autosómico recesivo.