

## Síndrome de Alport y Hematurias Familiares

Monica Furlano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Enfermedades Renales Hereditarias, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert. Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau). Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona.

### Enlaces de Interés

- [Caso Clínico: Manifestaciones extrarrenales en el síndrome de Alport](#)

Fecha actualización: 05/12/2019

### TEXTO COMPLETO

#### Introducción

El síndrome de Alport (SA) es la segunda enfermedad renal hereditaria más frecuente después de la poliquistosis renal autosómica dominante. En los últimos años se han publicado diferentes opiniones sobre la nomenclatura de las hematurias familiares, quedando obsoleto el término de "hematuria familiar benigna", ya que se ha visto que algunos casos evolucionan a enfermedad renal crónica terminal perdiendo el carácter de "benigno". Durante mucho tiempo también se ha utilizado el término de Enfermedad de la membrana basal delgada, siendo un concepto histológico que no contempla la genética ni la clínica. El Síndrome de Alport se produce por mutaciones en los genes del colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4 y COL4A5) mediante los 3 patrones de herencia mendelianos. La presentación clínica es muy variable: desde pacientes asintomáticos o con microhematuria, a hipoacusia nerrosensorial bilateral, afectación ocular, proteinuria y enfermedad renal crónica terminal (ERCT)[1][2][3].

Síndrome de Alport con herencia ligada al cromosoma X (SALX)

Es la forma más frecuente. Se produce por mutaciones en el gen COL4A5. Los pacientes varones con SALX, suelen presentar hipoacusia y evolucionar a ERCT en la segunda o tercera década de la vida. Mientras que alrededor del 12 % de las mujeres con SALX pueden evolucionar a ERCT antes de los 40 años, aumentando al 30 y 40 % a los 60 y 80 años respectivamente [4][5][6]. Los varones afectados no transmiten la enfermedad a sus hijos varones, en cambio tienen una probabilidad del 100% de transmitirlo a sus hijas. Las mujeres con SALX tienen un 50% de tener descendencia afectada.

#### Síndrome de Alport con herencia autosómica recesiva (SAAR)

Los pacientes con SAAR, tienen 2 variantes patogénicas heredadas de ambos progenitores en los genes COL4A3 o COL4A4. Los pacientes con SAAR, tanto hombres como mujeres, suelen desarrollar hipoacusia y evolucionar a ERCT antes de los 30 años. Los progenitores padecen un Síndrome de Alport autosómico dominante y clínicamente pueden no presentar ni microhematuria o llegar a presentar ERCT en edades habitualmente avanzadas [7].

#### Síndrome de Alport con herencia autosómica dominante (SAAD)

De acuerdo a la genética, aquí se incluyen los casos previamente conocidos como enfermedad de la membrana basal delgada o hematuria familiar benigna.

Los pacientes con SAAD, tienen solamente una variante patogénica en el gen COL4A3 o COL4A4 y la presentación clínica es tan variada como microhematuria solamente o evolucionar a ERCT en edades avanzadas, generalmente después de los 40 años. La afectación ocular y auditiva es mucho menos frecuente que en el SALX y SAAR [8] [9] [10] [11].

#### Alport con herencia digénica

En los últimos años se han descritos casos de SA con herencia digénica, es decir, con mutaciones en 2 genes del colágeno tipo IV al mismo tiempo, que podría justificar una presentación clínica más grave [12] [13] [14].

#### Síndrome de genes contiguos asociado a Síndrome de Alport ligado a X.

El síndrome de "genes contiguos" es causado por una delección del extremo 5' del gen COL4A5 que incluye al gen COL4A6. Se caracteriza por presentar leiomiomatosis genital, uterina y esofágica asociada a SALX [15].

#### Diagnóstico

El algoritmo diagnóstico se ilustra en la (Figura 1)

## Estudio genético

El diagnóstico de certeza es el estudio genético, disminuyendo el riesgo de complicaciones del diagnóstico por biopsia renal. El caso índice se suele estudiar mediante panel de genes o exoma y después se realiza segregación familiar, es decir, se comprueba la variante patogénica encontrada en el resto de los familiares disponibles [3] [2] [16].

Una vez identificada la mutación, se debe realizar consejo genético. Aquellos pacientes con deseo gestacional se les debe ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal y preimplantacional. Está indicado el estudio genético en todos los casos de sospecha de SA.

## Biopsia renal y de piel

Actualmente no se realiza de rutina la biopsia renal ni de piel para el diagnóstico. Histológicamente, la biopsia renal se caracteriza por presentar al microscopio electrónico adelgazamiento de la membrana basal. Al microscopio óptico los hallazgos pueden ser normales, presentarse como proliferación mesangial con depósitos inespecíficos de IgM y C3 o en estadios más avanzados como glomerulosclerosis focal y segmentaria [17]. Para aquellos casos, en que la evolución clínica no sea típica del SA, con deterioro inesperado de la función renal, se justificaría realizar una biopsia renal. La biopsia cutánea no se considera de utilidad actualmente.

## Manifestaciones clínicas Afectación renal

La hematuria es el signo más importante, ya sea microhematuria persistente o intermitente; o bien episodios de hematuria macroscópica asociada a cuadros de infecciones respiratorias. Además, pueden presentar proteinuria que aumenta con la edad y puede evolucionar a síndrome nefrótico y enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El grado de afectación renal presenta gran variabilidad intrafamiliar. El tratamiento renal sustitutivo de elección es el trasplante renal. Se han descrito algunos casos de pacientes trasplantados con SA que desarrollaban Ac antiMBG con pérdida del injerto renal. Pero con el avance de los tratamientos inmunosupresores, este porcentaje ha disminuido del 1-5% al 0,4% en los últimos registros [18].

## Afectación ocular

Aparece afectación ocular en el 15-40% de los casos. El lenticono anterior bilateral es la lesión prácticamente patognomónica. Aparece durante la segunda década de la vida, no produce pérdida de la visión y no requiere seguimiento. Además pueden presentar lesiones en córnea, cristalino y retina (cataratas, erosiones corneales, desflecamientos retinianos). Generalmente se realiza un

control anual dependiendo del tipo de patología [5] [19].

#### Afectación auditiva

La hipoacusia neurosensorial no es congénita, suele aparecer al final de la infancia o principio de la adolescencia. El diagnóstico se realiza con audiometría y la afectación es bilateral para sonidos agudos (frecuencia 4000-8000 Hz). Suele ser más frecuente en la adolescencia en los pacientes con SALX y SAAR [19] [20] [21].

#### Tratamiento y seguimiento

Se ilustra en la (Figura 2)

La hematuria no requiere tratamiento. Pero cuando aparece la albuminuria/proteinuria es necesario iniciar tratamiento con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona para retrasar su evolución a ERCT [22] [23].

Actualmente no hay un tratamiento específico para el SA, pero se encuentran en marcha varios estudios con diferentes fármacos como bardoxolona, anti-miRNA21, los inhibidores de STAT3, los inhibidores de EGFR, paricalcitol que actuarían disminuyendo el grado de fibrosis renal y su evolución a ERCT. También se encuentra en etapa de investigación las terapias con células madre que actuarían a nivel de la membrana basal glomerular y las chaperonas que podrían actuar directamente sobre la triple hélice de la cadena del colágeno IV [24].

#### Otras hematurias familiares. Nefropatía por MYH9

Las mutaciones en el gen MYH9 producen un cuadro clínico que se caracteriza por la presencia de macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar microhematuria, insuficiencia renal, hipoacusia y cataratas en edad juvenil o adulta. Se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante. El grupo de enfermedades causadas por mutación en el gen MYH9 se agrupaban en cuatro síndromes caracterizados por presentar macrotrombocitopenia asociada a otras enfermedades. Históricamente 2 de estos síndromes, el Síndrome de Fechtner y el Síndrome de Epstein, presentaban afectación renal y eran considerados como variantes del SA [25].

#### Síndrome HANAC

Se produce por mutaciones en el gen COL4A1 con un patrón de herencia autosómico dominante. Clínicamente se caracteriza por la asociación de hematuria, con o sin proteinuria, hemorragias retinianas debido a tortuosidades en las arterias de la retina, arritmia cardíaca, fenómeno de

Raynaud y contracturas musculares. A diferencia de otras formas de hematuria familiar, los casos publicados presentaban anomalías no glomerulares y a nivel histológico el grosor de la membrana basal suele ser normal, así como la expresión de las cadenas de colágeno tipo IV [26] [27].

Conceptos clave:

- 1) El Síndrome de Alport se produce por variantes patogénicas en los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5.
  - 2) El diagnóstico de certeza se realiza por estudio genético.
  - 3) No se realiza de rutina biopsia renal ni de piel.
  - 4) Clínicamente se presenta con microhematuria, proteinuria y la evolución a enfermedad renal terminal varía entre los 3 patrones de herencia y dentro de una misma familia.
  - 5) Pueden presentar hipoacusia neurosensorial bilateral y afectación ocular en grado variable.
  - 6) Se recomienda tratar la proteinuria con fármacos antiproteinúricos.
  - 7) No existe un tratamiento específico.
-

## IMÁGENES

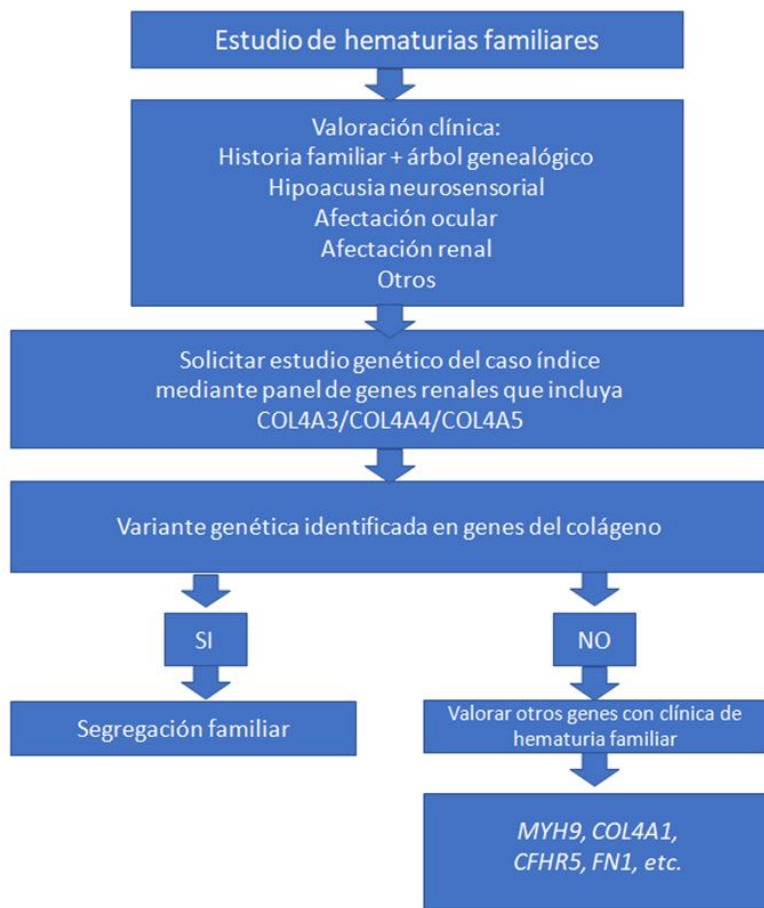


Figura 1. Algoritmo Diagnóstico del Síndrome de Alport

Seguimiento y tratamiento del síndrome de Alport	
Hematuria sin albuminuria/proteinuria	Control anual de la presión arterial y del peso Analítica anual con función renal, ACR, PCR
Hematuria + albuminuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control cada año</li> <li>Considerar inicio de IECA*</li> </ul>
Hematuria + proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control cada 6 meses</li> <li>Iniciar IECA* a dosis recomendadas</li> </ul>
Proteinuria progresiva a pesar de IECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control estricto de la presión arterial y añadir tratamiento con ARAII, inhibidores de la aldosterona, antagonistas del calcio, diuréticos</li> <li>Estatinas en pacientes con hipercolesterolemia o síndrome nefrótico y dislipoproteinemia</li> <li>Paracalcitol en pacientes con hiperparatiroidismo 2º</li> <li>Valorar la preparación para terapia renal sustitutiva</li> </ul>
*contraindicados en embarazo	

Figura 2. Pautas de tratamiento y seguimiento

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Savige, M. Gregory, O. Gross, C. Kashtan, J. Ding, and F. Flinter. ¿Expert Guidelines for the

- Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013, vol. 24, no. 3, pp. 364-75 [PubMed]
2. C. E. Kashtan et al., *¿Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: A statement of the Alport Syndrome Research Collaborative,¿* *Pediatric Nephrology*, vol. 28, no. 1. pp. 5¿11, Jan-2013. [PubMed]
  3. C. E. Kashtan et al., *¿Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV a345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group,¿* *Kidney Int.*, vol. 93, no. 5, pp. 1045¿1051, May 2018. [PubMed]
  4. J. P. Jais et al., *¿X-linked Alport Syndrome: Natural History in 195 Families and Genotype-Phenotype Correlations in Males,¿* 2000. [PubMed]
  5. J. Savige et al., *¿Alport syndrome in women and girls,¿* *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 9, pp. 1713¿1720, 2016. [PubMed]
  6. M. N. Rheault, *¿Women and Alport syndrome,¿* *Pediatric Nephrology*, vol. 27, no. 1. pp. 41¿46, Jan-2012.
  7. J. Savige et al., *¿X-linked and autosomal recessive alport syndrome: Pathogenic variant features and further genotype-phenotype correlations,¿* *PLoS One*, vol. 11, no. 9, Sep. 2016. [PubMed]
  8. C. P. Thomas et al., *¿Screening of Living Kidney Donors for Genetic Diseases Using a Comprehensive Genetic Testing Strategy,¿* *Am. J. Transplant.*, vol. 17, no. 2, pp. 401¿410, Feb. 2017. [PubMed]
  9. M. N. Rheault and C. E. Kashtan, *¿Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy,¿* *Pediatr. Kidney Dis. Second Ed.*, pp. 499¿514, 2017. [PubMed]
  10. C. Pescucci et al., *¿Autosomal-dominant Alport syndrome: Natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene,¿* in *Kidney International*, 2004, vol. 65, no. 5, pp. 1598¿1603. [PubMed]
  11. N. Kamiyoshi et al., *¿Genetic, clinical, and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant alport syndrome,¿* *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 8, pp. 1441¿1449, 2016. [PubMed]
  12. C. Fallerini et al., *¿Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management,¿* *Clin. Genet.*, vol. 92, no. 1, pp. 34¿44, Jul. 2017. [PubMed]
  13. S. Daga et al., *¿Non-collagen genes role in digenic alport syndrome,¿* *BMC Nephrol.*, vol. 20, no. 1, Feb. 2019. [PubMed]
  14. C. Deltas, *¿Digenic inheritance and genetic modifiers,¿* *Clinical Genetics*, vol. 93, no. 3. Blackwell Publishing Ltd, pp. 429¿438, 01-Mar-2018. [PubMed]
  15. H. Mothes et al., *¿Alport syndrome associated with diffuse leiomyomatosis: COL4A5-COL4A6 deletion associated with a mild form of Alport nephropathy.¿*
  16. G. Bullich et al., *¿A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases,¿* 2018. [PubMed]
  17. L. Heidet and M.-C. Gubler, *¿The renal lesions of Alport syndrome.,¿* *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 6, pp. 1210¿1215, 2009.
  18. A. Mallett et al., *¿End-stage kidney disease due to alport syndrome: Outcomes in 296 consecutive Australia and New Zealand dialysis and transplant registry cases,¿* *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 29, no. 12, pp. 2277¿2286, Dec. 2014. [PubMed]

19. Y. Zhang and J. Ding, *Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management*, *Pediatric Nephrology*, vol. 33, no. 8. Springer Verlag, pp. 1309-1316, 01-Aug-2018. [\[Pubmed\]](#)
  20. H. Storey, J. Savige, V. Sivakumar, S. Abbs, and F. A. Flintner, *COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive alport syndrome*, *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 24, no. 12, pp. 1945-1954, 2013.
  21. Y. Wang et al., *Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome*, *Pediatr. Nephrol.*, vol. 29, no. 3, pp. 391-396, Mar. 2014. [\[Pubmed\]](#)
  22. J. Stock et al., *Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations*, *Pediatr. Nephrol.*, vol. 32, no. 1, pp. 131-137, Jan. 2017. [\[Pubmed\]](#)
  23. O. Gross et al., *Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy*, *Kidney Int.*, vol. 81, no. 5, pp. 494-501, Mar. 2012. [\[Pubmed\]](#)
  24. R. Torra and M. Furlano, *New therapeutic options for Alport syndrome*, *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 34, no. 8, pp. 1272-1279, Aug. 2019. [\[Pubmed\]](#)
  25. M. Furlano et al., *MYH9 Associated nephropathy*, *Nefrologia*. 2019. [\[Pubmed\]](#)
  26. E. Plaisier et al., *Novel COL4A1 mutations associated with HANAC syndrome: A role for the triple helical CB3IV. domain*, *Am. J. Med. Genet. Part A*, 2010. [\[Pubmed\]](#)
  27. E. Plaisier et al., *COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps*, *N. Engl. J. Med.*, 2007. [\[Pubmed\]](#)
-