

Síndrome de Alport: Rol de la semiología y la genética.

[Alport syndrome: Role of semiology and genetics]

Florencio McCarthy White.¹ María G. Mudarra D.²

¹Departamento de Medicina, Servicio de Nefrología, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá.

²Programa de Residencia en Pediatría. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá.

Correspondencia: Florencio McCarthy White / famw1997@gmail.com.

María G. Mudarra D. / mariagmudarra@gmail.com

Recibido: 16 de junio del 2022

Aceptado: 04 de agosto del 2022

Publicado: 3 de septiembre de 2022

Palabras clave: Hematuria, Alport, proteinuria, colágeno IV.

Keywords: Hematuria, Alport, proteinuria, collagen IV

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derecho de reproducción para otros usos.

Aspectos bioéticos: El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: El autor declara no tener fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

DOI: 10.37980/im.journal.rsp.20221930

Resumen

El síndrome de Alport es una enfermedad renal progresiva por alteración de la membrana basal glomerular secundaria a mutación en los genes COL4A4, COL4A5 y COL4A6 del colágeno tipo IV, con 3 patrones hereditarios: ligado al cromosoma X, autosómico dominante y autosómico recesivo. No existe tratamiento específico para el síndrome de Alport, el objetivo del tratamiento es evitar la progresión rápida a enfermedad renal crónica y mejorar la calidad de vida del paciente. Se reporta el caso de una femenina de 5 años que acudió al cuarto de urgencias con historia de dolor abdominal y edema en miembros inferiores con hematuria microscópica, resto de exámenes de laboratorio y gabinete con hallazgos sugestivos de apendicitis aguda. Se realizó diagnóstico de apendicitis aguda y síndrome nefrítico, sin embargo, debido a la persistencia de hematuria con proteinuria e historia familiar de hematuria, se sospecha de síndrome de Alport. Inició tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y se realizó biopsia renal reportada sin alteraciones a la microscopía de luz sin reporte de microscopía electrónica. Cursó con proteinuria en rango nefrótico, inicia tratamiento con corticoides e inhibidores de calcineurina sin respuesta. Se obtiene reporte de panel genético confirmatorio de Alport y se suspende inmunosupresión.

Abstract

Alport syndrome is a progressive kidney disease, due to alterations of the glomerular basement membrane secondary to mutations in the COL4A4, COL4A5 and COL 4A6 genes of type IV collagen with three hereditary patterns: X-linked, autosomal dominant and autosomal recessive. There is no specific treatment for Alport Syndrome. The main goal of the therapeutic options is to prevent rapid progression to chronic kidney disease and improve the patient's quality of life. The report of a 5-year-old female, who attended the emergency room with abdominal pain, edema in the lower limbs and microscopic hematuria, the rest of the laboratory and clinical studies with findings suggestive of acute appendicitis. A diagnosis of acute appendicitis and nephritic syndrome was made, however, due to the persistence of hematuria and family history, Alport syndrome was suspected. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors was started and renal biopsy was performed, reported minimal change and without electron microscopy report. The patient quickly progressed to nephrotic range proteinuria and started corticosteroids and calcineurin inhibitors without response. A confirmatory genetic panel was performed, Alport syndrome was diagnosed, and immunosuppression was suspended.

Introducción

El síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria progresiva, caracterizada por alteración de la membrana basal glomerular por mutación de genes de las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ del colágeno tipo IV, provocando una disfunción en el ensamblaje del colágeno tipo IV a la membrana basal glomerular.

La principal manifestación se presenta a nivel renal con hematuria microscópica, posteriormente evoluciona a microalbuminuria hasta aumentar progresivamente a proteinuria. Además, puede cursar con sordera neurosensorial, a nivel ocular con lenticcone, signo patognomónico del síndrome de Alport y se asocia a la aparición temprana de insuficiencia renal.

Tabla 1. Resultados de biometría hemática completa, urinálisis y química sanguínea de ingreso.

Resultado de exámenes de laboratorio de ingreso	
Biometría Hemática Completa	
Hemoglobina: 10.7 g/dL	Plaquetas: 310,000 x 10 ³ /uL
Hematocrito: 30.9%	Leucocitos 14,000 x 10 ³ /uL
Eritrocitos: 3.87 x 10 ⁶ /uL	Neutrófilos: 58
VCM: 79.7 fl	Bandas 7
HCM: 27.6 pg	Linfocitos 25
CHCM: 34.6 g/dL	Monocitos 10
ADE 13%	Eosinófilos 0
Urinálisis	
Análisis Macroscópico	
Color Amarillo turbio	Sangre Oculta Positivo
Gravedad específica 1.020	Nitrito Negativo
pH 7.0	Urobilinógeno Normal
Albúmina Positivo	Leucocitos ap Normal
Glucosa Negativo	Bilis Negativo
Acetona Negativo	Prueba confirmatoria proteínas en orina 3+ 500 mg/ml
Análisis Microscópico	
Bacterias 2+	Mucosidades 3+
Eritrocitos >100	Tricomonas no se observó
Leucocitos 10-25	Levaduras no se observó
Células Epiteliales 0-2	Cilindros granulosos gruesos 0-2
Química	
Glucosa al azar 126 mg/dL	SOdIO 137 mEq/L
Creatinina 0.40 mg/dL	Potasio 3.8 mEq/L
BUN 8.2 mg/dL	Cloro 105 mEq/L
Proteínas totales 5.53 g/dL	Calcio 8.4 mEq/L
Albúmina 3.12 g/dL	Fósforo 4.38 mEq/L
Globulina 2.41 g/dL	Magnesio 1.8 mEq/L
C3 203.8 mg%	C4 50.2 mg%

VCM: Volumen corpuscular medio, HCM: Hemoglobina corpuscular media, CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media, ADE: Amplitud de distribución eritrocitaria, BUN: Nitrógeno de urea, C3: Complemento 3, C4: Complemento 4.

Se describe el caso de una paciente con hematuria que fue ingresada con diagnóstico quirúrgico y síndrome nefrítico. Se resalta la importancia de la semiología en un paciente con hematuria y de la disponibilidad de pruebas genéticas para un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Caso Clínico

Paciente femenina de 5 años con antecedentes de dermatitis atópica e hipermovilidad articular, quien acudió al cuarto de urgencias con 12 horas de evolución de dolor abdominal en fosa iliaca derecha y fiebre no cuantificada, niega otra sintomatología.

Al examen físico, presión arterial 113/74 mmHg (Percentil 95), frecuencia cardiaca 106 minuto, frecuencia respiratoria 26 por minuto, temperatura 36,3°C. Paciente alerta, activa, Glasgow 15/15. Como datos positivos abdomen blando, depresible, no distendido, dolor a la palpación profunda en hipogastrio, extremidades con edema 1+, pulsos periféricos

simétricos, llenado capilar de 2 segundos, resto del examen normal.

Antecedentes familiares inicialmente negados.

Laboratorios de ingreso con anemia microcítica hipocrómica, leucocitosis con neutrofilia y bandemia, uranálisis con bacteriuria, leucocituria, hematuria y proteinuria; química sanguínea en límites aceptables (tabla 1), ultrasonido abdominal con hallazgos sugestivos de apendicitis aguda.

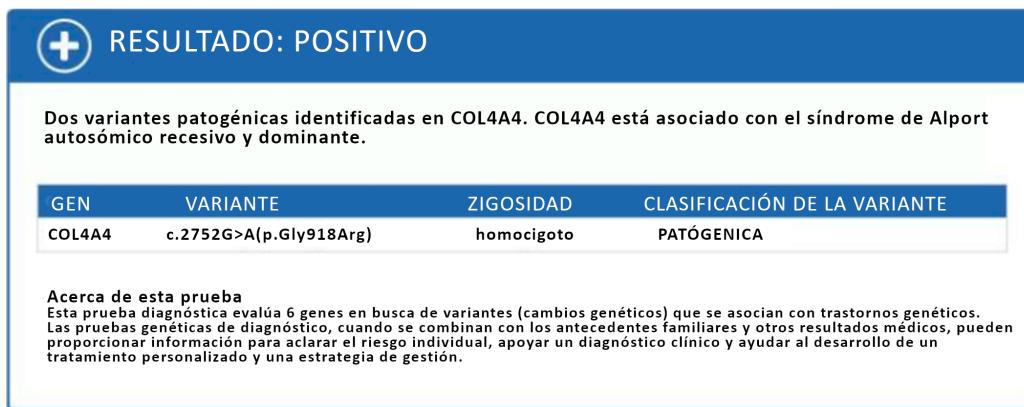
Admitida con diagnóstico de síndrome nefrítico y apendicitis aguda.

Al ingreso inició tratamiento con antibióticos endovenosos, analgesia y diuréticos acorde a la impresión diagnóstica. Se realizó apendicectomía abierta con hallazgos de apéndice flegmonosa sin complicaciones. Posteriormente fue evaluada por nefrología, se consideró que los hallazgos en el urinálisis probablemente son secundarios a proceso infeccioso agudo asociado a su patología de ingreso e incluye el diagnóstico diferencial de nefropatía por IgA; recomendó omitir furosemida, antibióticos y repetir laboratorios donde se observa uranálisis con persistencia leucocituria, proteinuria y disminución de hematuria; pruebas de función renal y electrolitos normales. La paciente fue reevaluada por nefrología, recomendó seguimiento en consulta externa.

A tres meses de su egreso, acude a la consulta sin tratamiento farmacológico, con proteinuria moderada (UPr/UCr: 1.14) y persistencia de hematuria con tasa de filtración glomerular (TFG) normal (126 mL/min/1.73 m²). Reporta que la tía materna está siendo evaluada en nefrología por hematuria microscópica aislada por lo que se sospechó síndrome de Alport, se solicitó urinálisis a tío materno, abuela materna y madre de la paciente con resultados normales, sin hematuria, se consideró un patrón de herencia autosómico recesivo, se realizó biopsia renal reportada sin alteraciones a la microscopía de luz y sin depósitos de inmunocomplejos en ninguna de las estructuras renales. Microscopía electrónica no disponible. Inició tratamiento farmacológico con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs).

En seguimiento en consulta, paciente con poca adherencia a los IECAs, persistencia de hematuria y aumento progresivo de proteinuria hasta alcanzar rango nefrótico (UPr/UCr: 2.7) se decidió agregar al tratamiento corticoides orales, sin respuesta por lo inició inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus).

Dos años después de la biopsia renal se logró realizar un panel genético para detección de alteración de los genes CD151, MYH9, COL4A4, COL4A5 y COL 4A6. Invitae Alport Syndrome Panel 55005 (Figura 1), panel genético positivo para mutación en el gen COL4A4, c:2752G>A (Homocigoto), se realizó diagnóstico de Síndrome de Alport y se suspende el tratamiento inmunosupresor. Actualmente luego de 4

Figura 1. Panel genético 55005

años de evolución, creatinina en 0.42 mg/dL, TFG 125 mL/min/1.73 m² y UPr/UCr: 2.7.

Discusión

El síndrome de Alport (SA) se define como una enfermedad renal hereditaria de curso progresivo caracterizada por alteración de la membrana basal glomerular por mutación de genes de colágeno tipo IV [1,2]. Su incidencia es de 1 en 50,000 nacidos vivos [3,4,5].

La membrana basal está compuesta por cadenas de colágeno tipo IV. La mutación en los genes para el colágeno tipo IV se conoce como COL4A3/4/5 [6,7,8], dicha mutación interfiere en el arreglo y maduración de la membrana basal causando acumulación de proteínas de matriz de manera excesiva [7,9].

Las patologías a considerar para el diagnóstico diferencial de SA son aquellas en donde se presenta hematuria y proteinuria como nefropatía por Inmunoglobulina A (IgA) causada por depósitos mesangiales de IgA, glomerulopatía por complemento 3 (C3) en donde se producen depósitos de C3, hematuria familiar benigna por adelgazamiento difuso de la membrana basal con afectación de asas capilares, cabe destacar que no se produce proteinuria; desórdenes relacionados con *myosin heavy chain Ila* (MYH9) en el cual se produce proteinuria glomerular [7].

El *gold standard* para el diagnóstico de SA es la prueba genética para los genes (COL4A5, COL4A3 y COL4A4), debe realizarse una vez sospechada la enfermedad. La microscopía electrónica de la biopsia renal es una alternativa cuando no se dispone de prueba genética [7]. En el caso descrito no se contaba con prueba genética para realizar el diagnóstico, sin embargo, debido a la sospecha clínica se inició el manejo terapéutico y se realizó biopsia renal e inmunofluorescencia con resultados normales. Posteriormente se logra realizar el panel genético, en donde se observó alteración en el gen

COL4A4 y se confirmó el diagnóstico de síndrome de Alport. Las pruebas genéticas son de suma importancia para realizar el diagnóstico de SA en el caso primario, permitiendo así una adecuada correlación genotipo-fenotipo y asesoramiento genético para la búsqueda de nuevos casos en la familia [7,10].

No existe tratamiento específico para SA, el objetivo se centra en limitar la progresión a enfermedad renal crónica mediante la evaluación de signos característicos, como proteinuria e hipertensión, para identificar el riesgo temprano. El daño al glomérulo y la exposición de los podocitos al estrés causado por la proteinuria estimulan la secreción de quimiocinas y citocinas pro fibróticas produciendo fibrosis intersticial y atrofia tubular, disminuir estos eventos conduce al retraso de la enfermedad renal crónica [7].

El tratamiento farmacológico inicial recomendado en SA son los IECAS [9,11,12] debido a su efecto nefro protector, disminuyendo la proteinuria independientemente de la presión arterial del paciente. Los antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II) se han utilizado como tratamiento en caso de que los pacientes no toleran los IECAS o como tratamiento combinado para disminuir proteinuria [7].

La hematuria es la principal manifestación a nivel renal del síndrome de Alport [7]. En el caso descrito, la paciente ingresó con patología quirúrgica, sin embargo, el hallazgo de hematuria microscópica sugirió patología renal, por lo que realizar una buena historia clínica, un adecuado examen físico y correlacionar la clínica con los laboratorios constituyen la base para un diagnóstico oportuno.

Conclusiones

Con la publicación de este caso resaltamos la importancia de la semiología en el abordaje diagnóstico del paciente con hematuria. La presencia de hematuria asociada a proteinuria nos debe hacer sospechar patologías de origen glomerular y

el antecedente familiar asociado al patrón de herencia orienta el diagnóstico de las nefritis hereditarias.

El *gold standard* para el diagnóstico de SA es la prueba genética, su disponibilidad es útil para realizar el diagnóstico temprano y disminuir la exposición de estos pacientes a terapias inmunosupresoras costosas y con potenciales efectos secundarios. De igual manera permite ofrecer orientación a la familia para futuros embarazos.

Referencias

- [1] Ozdemir G, Ghulan B, Atayar E et al. COL4A3 mutation is an independent risk factor for poor prognosis in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35 (10):1941–1952. doi: 10.1007/s00467-020-04574-8. Epub 2020 May 11
- [2] Goka S, Copelovitch L, Levy D. Long-term outcome among females with Alport syndrome from a single pediatric center. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(4):945–951. doi: 10.1007/s00467-020-04748-4. Epub 2020 Oct 13.
- [3] Gale SC, Galeas R, Navarrete E. Síndrome de Alport Reporte de un Caso. *Acta Pediátrica Hondureña*. 2019; 9 (2): 938-942.
- [4] Van der Westhuizen DP, Stuart KV. Bilateral spontaneous anterior lens capsule ruptures in a child: A rare presentation of Alport syndrome *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020 Sep 8; 20:100896. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100896. PMID: 33015404; PMCID: PMC7522691.
- [5] Warady BA, Agarwal R, Bangalore S et al. Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Med*.2020; 2(5): 639-649. doi: 10.1016/j.xkme.2020.05.014. eCollection 2020 Sep-oct.
- [6] Savige J. Alport syndrome: deducing the mode of inheritance from the presence of hematuria in family members. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(1):59–66. doi: 10.1007/s00467-018-4121-1. Epub 2018 Nov 30.
- [7] Courville K, Núñez V, Landires I. Síndrome de Alport: Una actualización en Fisiopatología, Genética, diagnóstico y tratamiento. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2021;41(1):62-71. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/619>
- [8] Nozu K, Nakanishi K, Abe Y et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Feb;23(2):158-168. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30128941; PMCID: PMC6510800
- [9] Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Aug 1;34(8):1272-1279. doi: 10.1093/ndt/gfz131.)
- [10] Rheault MN, Savage J, Randles MJ et al. The importance of clinician, patient and researcher collaborations in Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(5):733–742. doi: 10.1007/s00467-019-04241-7. Epub 2019 May 1
- [11] Zhang Y, Böckhaus J, Wang F et al. Genotype–phenotype correlations and nephroprotective effects of RAAS inhibition in patients with autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(9):2719–2730. doi: 10.1007/s00467-021-05040-9. Epub 2021 Mar 27.
- [12] Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(3):711–719. doi: 10.1007/s00467-020-04819-6. Epub 2020 Nov 6.