

Síndrome de Alport y Hematurias Familiares

Monica Furlano^a

^a 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: 23/11/2022

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 terapia renal sustitutiva (TRS) eliminando así el carácter de "benigno". Durante mucho tiempo también se ha utilizado el término "Enfermedad de la membrana basal delgada", siendo un concepto histológico que no contempla la genética ni la clínica y además existen otras entidades que pueden presentarlo. El Síndrome de Alport se produce por variantes patogénicas 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 neurosensorial bilateral, afectación ocular, proteinuria y evolución a TRS [1][2][3].

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

Hace años era considerada la forma más frecuente por ser la de presentación clásica con afectación renal a edades tempranas, hipoacusia neurosensorial y alteraciones oculares. Se produce por variantes patogénicas en el gen COL4A5. Los pacientes varones con SALX, suelen presentar hipoacusia y evolucionar a TRS en la segunda o tercera década de la vida. Mientras que alrededor del 12 % de las mujeres con SALX pueden evolucionar a TRS 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 TRS antes de los 30 años. Los progenitores tienen un patrón de herencia autosómico dominante y clínicamente pueden estar asintomáticos, presentar microhematuria o llegar a presentar TRS en edades habitualmente avanzadas [7]. Actualmente, para los expertos no está claro si estos pacientes con una variante de COL4A3 o COL4A4 estando asintomáticos, se podría considerar como Alport Autosómico dominante o solamente sería un factor de riesgo para enfermedad renal crónica, dado la alta frecuencia en estas variantes en la población general. [8]

Síndrome de Alport con herencia autosómica dominante (SAAD)

Los pacientes con SAAD tienen una variante patogénica en el gen COL4A3 o COL4A4 y la presentación clínica es tan variada como microhematuria solamente o evolucionar a TRS en edades avanzadas, generalmente después de los 40 años. La afectación ocular y auditiva es mucho menos frecuente que en el SALX y SAAR [9][10][11][12].

En 2021, se ha publicado una cohorte de 252 pacientes con diagnóstico de SAAD, en donde se ha observado que la edad de supervivencia renal era de 67 años, las afectaciones extrarrenales eran muy raras y destacando que los pacientes que no tenían proteinuria, ninguno evolucionaba a enfermedad renal crónica [13].

Recientemente, se ha publicado un estudio sobre la prevalencia de las variantes en COL4A3 y COL4A4 en la población general sin enfermedad renal conocida, destacando que 1/106 individuos puede tener una de estas variantes. Cabe destacar que la patogenicidad de estas variantes genéticas debe ajustarse a la penetrancia de la enfermedad y a las variantes individuales. La penetrancia de la

enfermedad además puede depender de otros factores genéticos y ambientales [8]. Por lo que denominar Síndrome de Alport autosómico dominante a todos los individuos que tengan una de estas variantes en COL4A3 o COL4A4, no está muy claro, ya que podría tratarse solamente de un factor de riesgo sin poder explicar aún porqué un porcentaje tan bajo de esos individuos evolucionan a TRS.

Alport con herencia digénica

En los últimos años se han descritos casos de SA con herencia digénica, es decir, con variantes patogénicas en 2 genes del colágeno tipo IV al mismo tiempo, que podría justificar una presentación clínica más grave, pero esta premisa no se cumple en todas las series publicadas

[13][14][15][16][17][18].

El síndrome de Alport con herencia digénica se debe a una variante patogénica en COL4A5 más uno en COL4A3 o COL4A4 o por una variante patogénica en COL4A3 más una en COL4A4. Estas se considerarán por separado debido a sus frecuencias de población, a los modos de herencia y porque sus consecuencias clínicas y moleculares son diferentes. Para variantes digénica que afectan COL4A5 más COL4A3 o COL4A4, muchas de las características dependen de si la variante COL4A5 afecta a un varón o mujer, y en todos los pacientes, la variante de gravedad también contribuye al fenotipo [7] [18].

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 [19][20][21].

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] [22] [23] [24].

Una vez identificada la variante patogénica, 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 delgada. 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 glomeruloesclerosis focal y segmentaria [25]. 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 TRS. 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 [26].

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] [27].

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 [27][28][29].

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 TRS [30] [31].

Actualmente no hay un tratamiento específico para el SA, pero se encuentran en marcha varios estudios con diferentes fármacos como, anti-miRNA21, los inhibidores de STAT3, los inhibidores de EGFR, paricalcitol que actuarían disminuyendo el grado de fibrosis renal y su evolución a TRS. De momento, la FDA no aprobó bardoxolona para pacientes con Síndrome de Alport por no haber mostrado beneficio suficiente para enlentecer el deterioro de la función renal.

El ensayo clínico DAPA-CKD sugiere un efecto beneficioso de los inhibidores de SGLT2 en la ERC de origen no metabólico, en donde el número de pacientes incluidos con Síndrome de Alport fue bajo y, por lo tanto, las conclusiones no pueden extrapolarse para esta población en este momento y debe ampliarse su estudio [32]. Recientemente se publicó el estudio EMPA-KIDNEY en donde se ha observado que la empaglifozina enlentece el declive del filtrado glomerular en todos los subgrupos con albuminuria, por lo que los inhibidores de SGLT2 podrían ser beneficiosos para el Síndrome de Alport [33]. Se llevará a cabo el estudio observacional "Guard Alport" a cargo del Prof. Oliver Gross, en donde se estudiará el efecto de los inhibidores de SGLT en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Alport (NCT02378805). 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 [34].

Otras hematurias familiares. Nefropatía por MYH9

Las variantes patogénicas 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 variantes patogénicas en el gen MYH9 se agrupaban en cuatro síndromes caracterizados por presentar macrotrombocitopenia asociada a otras enfermedades. Históricamente dos de estos síndromes, el Síndrome de Fechtner y el Síndrome de Epstein, presentaban afectación renal y eran considerados como variantes del Síndrome de Alport [35].

Síndrome HANAC

Se produce por variantes patogénicas 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 [36][37][38].

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 evolución a enfermedad renal crónica, presentando gran variabilidad 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 aprobado en la actualidad para SA.
-

IMÁGENES

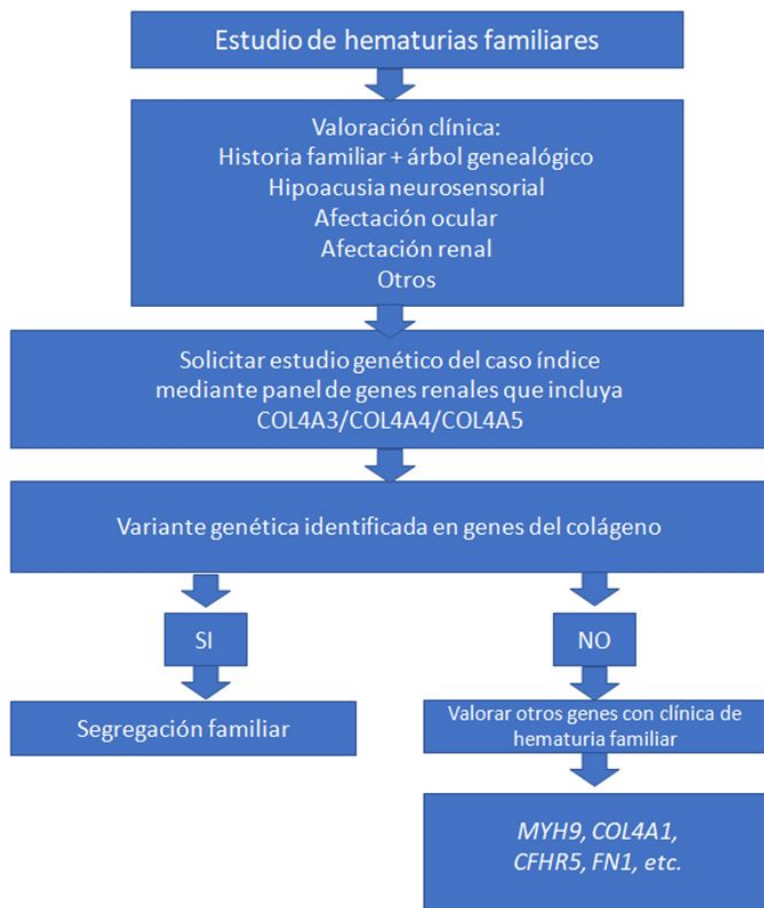


Figura 1. Algoritmo Diagnóstico del Síndrome de Alport

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"> Control cada año Considerar inicio de IECA*
Hematuria + proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> Control cada 6 meses Iniciar IECA* a dosis recomendadas
Proteinuria progresiva a pesar de IECA	<ul style="list-style-type: none"> Control estricto de la presión arterial y añadir tratamiento con ARAII, inhibidores de la aldosterona, antagonistas del calcio, diuréticos Estatinas en pacientes con hipercolesterolemia o síndrome nefrótico y dislipoproteinemia Paracalcitol en pacientes con hiperparatiroidismo 2º Valorar la preparación para terapia renal sustitutiva
*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*, vol. 24, no. 3, pp. 364-375, Feb. 2013, doi: 10.1681/ASN.2012020148. [Pubmed]
2. C. E. Kashtan et al., *Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative.*, *J Pediatr Nephrol*, vol. 28, no. 1, pp. 5-11, Jan. 2013, doi: 10.1007/s00467-012-2138-4. [Pubmed]
3. C. E. Kashtan et al., *Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group.*, *J Kidney Int*, vol. 93, no. 5, pp. 1045-1051, May 2018, doi: 10.1016/j.kint.2017.12.018. [Pubmed]
4. J. P. Jais et al., *X-linked Alport Syndrome: Natural History in 195 Families and Genotype-Phenotype Correlations in Males*, *J Am Soc Nephrol*, vol. 11, no. 1, pp. 1-10, Jan. 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, Sep. 2016, doi: 10.2215/CJN.00580116. [Pubmed]
6. M. N. Rheault, *Women and Alport syndrome*, *J Pediatr Nephrol*, vol. 27, no. 1, pp. 41-46, Jan. 2012. doi: 10.1007/s00467-011-1836-7. [Pubmed]
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, doi: 10.1371/journal.pone.0161802. [Pubmed]
8. J. Gibson et al., *Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome*, *J Am Soc Nephrol*, vol. 32, no. 9, pp. 2273-2290, Sep. 2021, doi: 10.1681/ASN.2020071065. [Pubmed]
9. 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, doi: 10.1111/ajt.13970. [Pubmed]
10. M. N. Rheault and C. E. Kashtan, *Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy*, *J Pediatr Nephrol*, vol. 27, no. 1, pp. 41-46, Jan. 2012, doi: 10.1007/s00467-011-1836-7. [Pubmed]
11. C. Pescucci et al., *Autosomal-dominant Alport syndrome: Natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene*, *J Am Soc Nephrol*, vol. 15, no. 5, pp. 1598-1603, May 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00560.x. [Pubmed]
12. 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, Aug. 2016, doi: 10.2215/CJN.01000116. [Pubmed]
13. M. Furlano et al., *Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Cohort Study*, *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 78, no. 4, pp. 560-570.e1, Oct. 2021, doi: 10.1053/J.AJKD.2021.02.326. [Pubmed]
14. C. Fallerini et al., *Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management.*, *Clin Genet*, vol. 92, no. 1, pp. 34-44, Jul. 2017, doi: 10.1111/cge.12919. [Pubmed]
15. C. Deltas, *Digenic inheritance and genetic modifiers*, *Clin Genet*, vol. 93, no. 3, pp. 429-438, 2018, doi: 10.1111/cge.13150. [Pubmed]
16. S. Daga et al., *Non-collagen genes role in digenic Alport syndrome.*, *BMC Nephrol*, vol. 20, no. 1, p. 70, Feb. 2019, doi: 10.1186/s12882-019-1258-5. [Pubmed]

17. J. Savige et al., *¿Digenic Alport Syndrome.,¿ Clin J Am Soc Nephrol, p. CJN.03120322, Jun. 2022, doi: 10.2215/CJN.03120322. [Pubmed]*
18. S. J and H. P, *¿Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (COL4A3-COL4A5) and Their Association With Other Kidney Conditions: A Review,¿ Am J Kidney Dis, vol. 78, no. 6, 2021, doi: 10.1053/J.AJKD.2021.04.017. [Pubmed]*
19. H. Mothes et al., *¿Alport syndrome associated with diffuse leiomyomatosis: COL4A5-COL4A6 deletion associated with a mild form of Alport nephropathy.,¿ Nephrol Dial Transplant, vol. 17, no. 1, pp. 70¿74, Jan. 2002, doi: 10.1093/ndt/17.1.70. [Pubmed]*
20. X. Zhou, J. Wang, J. Mao, and Q. Ye, *¿Clinical Manifestations of Alport Syndrome-Diffuse Leiomyomatosis Patients With Contiguous Gene Deletions in COL4A6 and COL4A5,¿ Front Med (Lausanne), vol. 8, Oct. 2021, doi: 10.3389/FMED.2021.766224. [Pubmed]*
21. K. Nozu et al., *¿Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis,¿ J Hum Genet, vol. 62, no. 7, pp. 733¿735, Jul. 2017, doi: 10.1038/JHG.2017.28. [Pubmed]*
22. J. Savige et al., *¿Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome,¿ Clin J Am Soc Nephrol, vol. 17, no. 1, pp. 143¿154, Jan. 2022, doi: 10.2215/CJN.04230321. [Pubmed]*
23. A. Domingo-Gallego et al., *¿Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players,¿ Nephrology Dialysis Transplantation, Feb. 2021, doi: 10.1093/ndt/gfab019. [Pubmed]*
24. G. Bullich et al., *¿A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases.,¿ Kidney Int, vol. 94, no. 2, pp. 363¿371, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.kint.2018.02.027. [Pubmed]*
25. L. Heidet and M.-C. C. Gubler, *¿The renal lesions of Alport syndrome.,¿ J Am Soc Nephrol, vol. 20, no. 6, pp. 1210¿1215, Jun. 2009, doi: 10.1681/ASN.2008090984. [Pubmed]*
26. 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,¿ Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 29, no. 12, pp. 2277¿2286, Dec. 2014, doi: 10.1093/ndt/gfu254. [Pubmed]*
27. Y. Zhang and J. Ding, *¿Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management.,¿ Pediatr Nephrol, vol. 33, no. 8, pp. 1309¿1316, Aug. 2018, doi: 10.1007/s00467-017-3784-3. [Pubmed]*
28. H. Storey, J. Savige, V. Sivakumar, S. Abbs, and F. A. Flinter, *¿COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome.,¿ J Am Soc Nephrol, vol. 24, no. 12, pp. 1945¿1954, Dec. 2013, doi: 10.1681/ASN.2012100985. [Pubmed]*
29. 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, doi: 10.1007/s00467-013-2643-0. [Pubmed]*
30. J. Stock et al., *¿Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations,¿ Pediatric Nephrology, vol. 32, no. 1, pp. 131¿137, Jan. 2017, doi: 10.1007/s00467-016-3452-z. [Pubmed]*
31. 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, doi: 10.1038/ki.2011.407. [Pubmed]*

32. H. Mabillard and J. A. Sayer, *¿SGLT2 inhibitors - a potential treatment for Alport syndrome.,¿ Clin Sci (Lond), vol. 134, no. 4, pp. 379¿388, Feb. 2020, doi: 10.1042/CS20191276. [Pubmed]*
33. EMPA-KIDNEY Collaborative Group et al., *¿Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.,¿ N Engl J Med, Nov. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2204233. [Pubmed]*
34. R. Torra and M. M. Furlano, *¿New therapeutic options for Alport syndrome.,¿ Nephrol Dial Transplant, vol. 34, no. 8, pp. 1272¿1279, Aug. 2019, doi: 10.1093/ndt/gfz131. [Pubmed]*
35. M. Furlano et al., *¿MYH9 Associated nephropathy,¿ Nefrologia. 2019. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.006. [Pubmed]*
36. E. Plaisier et al., *¿COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps,¿ New England Journal of Medicine, 2007, doi: 10.1056/NEJMoa071906. [Pubmed]*
37. E. Plaisier et al., *¿Novel COL4A1 mutations associated with HANAC syndrome: A role for the triple helical CB3[IV. domain,¿ Am J Med Genet A, 2010, doi: 10.1002/ajmg.a.33659. [Pubmed]*
38. D. P. Gale et al., *¿A novel COL4A1 frameshift mutation in familial kidney disease: The importance of the C-terminal NC1 domain of type IV collagen,¿ Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 31, no. 11, pp. 1908¿1914, Nov. 2016, doi: 10.1093/ndt/gfw051. [Pubmed]*
-