

Síndrome de Alport: una genómica para tener presente

Alport syndrome: a genomic to bear in mind

Síndrome de Alport: um genoma a ter em mente

Rivero Rodríguez, Wilmer; Camelo Pardo, Gianmarco; González, Cesar Augusto; Gamboa Daza, Johan Abner

 **Wilmer Rivero Rodríguez**
Hospital Internacional de Colombia, Colombia

 **Gianmarco Camelo Pardo**
gianmarconacional@hotmail.com
Universidad de Santander (UDES), Colombia

 **Cesar Augusto González**
Universidad Nacional de Colombia, Colombia
Johan Abner Gamboa Daza
Universidad de Santander (UDES), Colombia

Revista Peruana de Ciencias de la Salud

Universidad de Huánuco, Perú
ISSN: 2707-6954
ISSN-e: 2707-6946
Periodicidad: Trimestral
vol. 4, núm. 2, e373, 2022
revpercienciasdelasalud@udh.edu.pe

Recepción: 22 Febrero 2022
Aprobación: 10 Abril 2022
Publicación: 15 Abril 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/652/6523462002/>

DOI: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2022.4.2.373>

Autor de correspondencia: gianmarconacional@hotmail.com

Citar como: Camelo G, Rivero W, Augusto C, Gamboa J. Síndrome de Alport: una genómica para tener presente. Rev Peru Cienc Salud. 2022; 4(2): e373. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2022.4.2.373>

Resumen: Introducción. El síndrome de Alport es una alteración heterocigótica que afecta las cadenas alfas del colágeno tipo IV, manifestándose clínicamente de forma variable principalmente por hematuria persistente. Existen diferentes manifestaciones clínicas en esta patología, encontrando casos de enfermedad renal crónica. Es crucial establecer medidas que permitan la detección oportuna disminuyendo las complicaciones. **Objetivo.** Describir la relación e importancia entre el síndrome de Alport y las alteraciones renales, resaltar las manifestaciones clínicas y manejo terapéutico. **Métodos.** Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos de PubMed y Scielo orientada hacia artículos actualizados y relevantes en inglés o español publicados en los últimos 5 años. Se evaluó a relación entre el síndrome de Alport y la patología renal permitiendo describir importancia clínica, diagnóstico y tratamiento. **Resultados.** Diferentes estudios evidencian la relación directa entre el síndrome de Alport y la disfunción renal asociado a procesos inflamatorios crónicos. El tratamiento no está estandarizado, pero se encuentra dirigido al bloqueo del sistema renina-angiotensina aldosterona. Se deben continuar los estudios evaluando el desenlace de la afectación renal asociada a esta patología. **Conclusiones.** El síndrome de Alport es una causa importante de disfunción renal, primordialmente si no se asocia a un tratamiento; por lo cual, es importante realizar un diagnóstico oportuno mediante la sospecha inicial, diagnóstico diferencial y abordaje adecuado partiendo del reconocimiento clínico de esta entidad asociada con el deterioro de la función renal.

Palabras clave: nefritis hereditaria, insuficiencia renal, diagnóstico, sistema renina-angiotensina.

Abstract: Introduction. Alport syndrome is a heterozygous alteration that affects the alpha chain of type I V collagen, manifesting itself clinically in an invariable manner, mainly by persistent hematuria. There are different clinical manifestations in this pathology, finding cases of chronic renal disease. It is crucial to establish measures that allow timely detection, thus reducing complications. **Objective.** To describe the relationship and importance between Alport syndrome and renal alterations, highlight the clinical manifestations and therapeutic management. **Methods.** A literature search was

performed in PubMed and Scielo databases oriented towards updated and relevant articles in English or Spanish published in the last 5 years. The relationship between Alport syndrome and renal pathology was evaluated to describe clinical significance, diagnosis and treatment. **Results.** Different studies show a direct relationship between Alport syndrome and renal dysfunction associated with chronic inflammatory processes. The treatment is not standardized, but is aimed at blocking the renin-angiotensin-aldosterone system. Studies should continue to evaluate the outcome of renal involvement associated with this pathology. **Conclusions.** Alport syndrome is an important cause of renal dysfunction, especially if it is not associated with treatment; therefore, it is important to make a timely diagnosis through initial suspicion, differential diagnosis and appropriate approach based on the clinical recognition of this entity associated with the deterioration of renal function.

Keywords: hereditary nephritis, renal failure, diagnosis, renin-angiotensin system.

Resumo: Introdução. A síndrome de Alport é uma desordem heterozigótica que afeta as cadeias alfa do colágeno tipo IV. afeta as cadeias alfa do colágeno tipo IV, manifestandose clinicamente de forma variável, principalmente pela hematuria persistente. Existem diferentes manifestações clínicas desta patologia, incluindo casos de doença renal crônica. É crucial estabelecer medidas que permitam a detecção oportuna e reduzam as complicações. **Objetivo.** Para descrever a relação e a importância entre a síndrome de Alport e as alterações renais, destacar as manifestações clínicas e o manejo terapêutico. **Métodos.** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Scielo, orientada para artigos atualizados e relevantes em inglês ou espanhol publicados nos últimos 5 anos. A relação entre a síndrome de Alport e a patologia renal foi avaliada para descrever seu significado clínico, diagnóstico e tratamento. **Resultados.** Diferentes estudos mostram uma relação direta entre a síndrome de Alport e as disfunções renais associadas aos processos inflamatórios crônicos. O tratamento não é padronizado, mas visa bloquear o sistema renina-angiotensina aldosterona. Outros estudos devem continuar a avaliar o resultado do envolvimento renal associado a esta patologia. **Conclusões.** A síndrome de Alport é uma causa importante de disfunção renal, especialmente se não associada ao tratamento; portanto, é importante fazer um diagnóstico oportuno através da suspeita inicial, diagnóstico diferencial e abordagem apropriada baseada no reconhecimento clínico desta entidade associada à função renal prejudicada.

Palavras-chave: nefrite hereditária, insuficiência renal, diagnóstico, sistema renina-angiotensina.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria rara ^(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11) que afecta al colágeno tipo IV ^(1,3,4,5,6,7,8,9,10,11), principal componente de las membranas basales maduras en el glomérulo, la cóclea, la córnea, el cristalino

y la retina ^(6,8,10,12,13). La prevalencia del síndrome de Alport se estima en aproximadamente 1 de cada 50 000 nacidos vivos ⁽¹⁴⁾. Genéticamente posee tres patrones de herencia: autosómica dominante (ADAS), autosómica recesiva (ARAS) y ligada al cromosoma X (XLAS) ^(3,11,12,14); con predominio XLAS (85 %) en comparación al ARAS (15 %) y ADAS (5 %) ^(1,3,5). El XLAS es causado por variantes patogénicas en COL4A5, mientras que ADAS y ARAS son causadas por mutaciones en genes COL4A3 / COL4A4 ⁽³⁾.

Esta patología se caracteriza por alteraciones auditivas, visuales (corneales, lenticonos o adelgazamiento de la retina) ^(5,7) y disfunción renal ⁽²⁾. Las manifestaciones clínicas son variables, siendo la hematuria persistente el criterio principal ⁽³⁾; sin embargo, es posible encontrar pacientes concomitantemente con presencia de hipoacusia neurosensorial, anomalías oculares ⁽²⁾ e insuficiencia renal progresiva ^(5,14). Las alteraciones renales se relacionan con la disfunción de la membrana basal glomerular (MBG) ^(6,14,15). Los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) presentan alrededor del 10 % - 30 % las mutaciones en los genes COL4A3, COL4A4 o COL4A5.

Los individuos con mutaciones heterocigotas COL4A4 desarrollaron insuficiencia renal a una edad promedio de 56 años ⁽²⁾. En el embarazo puede existir aumento de proteinuria en el último trimestre, lo cual se relaciona con sobrecarga hídrica, hospitalizaciones y parto prematuro ⁽¹⁶⁾. La mayoría de los recién nacidos de estos embarazos tuvieron bajo peso al nacer y otra relación existente es el desarrollo de preeclampsia y deterioro de la función renal en gestantes con previo diagnóstico de hipertensión pregestacional ⁽¹⁶⁾. El síndrome de Alport tiene manifestaciones atípicas como: leiomiomatosis, anomalías vasculares (aneurismas aórticos) y agujeros retinianos gigantes ^(5,15).

El diagnóstico se realiza mediante pruebas genéticas y se debe sospechar en cuadros clínicos urinarios persistentes. Histológicamente en biopsias renales se encuentra adelgazamiento, engrosamiento o división de forma variable de la membrana basal glomerular como resultado de mutaciones de la cadena α del colágeno tipo IV y en microscopia electrónica se puede observar el tejido en forma de canasta ⁽¹⁴⁾. La complejidad genotípica y fenotípica de esta patología hace que el diagnóstico, intervención y tratamiento renal en algunos individuos sea tardío. El objetivo de esta revisión es mostrar la relación estrecha entre la disfunción renal y el síndrome de Alport con sus implicaciones clínicas, entendiendo la importancia del diagnóstico temprano, reconocimiento oportuno de esta entidad y la probable disminución de complicaciones asociadas.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed utilizando palabras clave: "Alport Syndrome", "Alport Syndrome and Kidney disease", "Renal Involvement due to Alport Syndrome", seleccionando artículos originales en inglés y español con menos de 5 años de publicación, relacionados con esta patología, permitiendo describir la prevalencia, importancia, manifestaciones clínicas, seguimiento y tratamiento del síndrome de Alport asociado a sus manifestaciones renales.

Fisiopatología

La membrana glomerular filtra el paso de células sanguíneas y proteínas de la sangre al espacio urinario. La membrana está compuesta por diferentes elementos: laminina, colágeno tipo IV, nidógeno y proteoglicano de heparán sulfato (agrina). El colágeno de tipo IV es crucial en la estabilidad de la membrana basal y comprende aproximadamente el 50 % de la masa proteica total ^(14,17). La presencia de inflamación crónica es uno de los mecanismos que genera alteraciones renales ^(17,18). La inflamación crónica en los compartimientos tubulointersticial y glomerular, acompañado de disfunción metabólica son las vías finales comunes en la patogenia de la progresión de la enfermedad renal crónica asociadas a la disminución de la tasa de filtración glomerular ^(18,19). La inflamación aguda es una respuesta inmune natural a la lesión renal y desempeña un papel fundamental en la reparación de las células renales después del daño. La inflamación crónica es el resultado de una regulación negativa inadecuada de la transcripción y señalización de genes proinflamatorios ⁽¹⁴⁾.

Diagnostico

Con el estudio y seguimiento de esta entidad, hoy en día existe mayor disponibilidad de pruebas genéticas, incluida la secuenciación del exoma completo ^(1,2). Las guías recomiendan las pruebas genéticas para el diagnóstico del síndrome de Alport. En individuos con sospecha de síndrome de Alport, los tres genes COL4A5, COL4A3 y COL4A4 deben examinarse en busca de variantes patogénicas, probablemente mediante tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) y de alto rendimiento ^(5,6), con un panel personalizado para la prueba simultánea de los tres genes Alport ^(19,20). Las diferentes pruebas genéticas poco a poco reemplazan la biopsia renal como el primer pilar en el diagnóstico del síndrome de Alport ⁽²⁾. Es importante la identificación de la mutación, indicando el modo de herencia y así realizar pruebas genéticas a los otros miembros de la familia con presencia de manifestaciones.

Tratamiento

Una necesidad importante es comprender los diferentes mecanismos patogénicos emergentes causantes de la enfermedad. Existe relación entre las alteraciones del colágeno tipo IV, inflamación y fibrosis renal, por lo cual se han establecido diferentes terapias antiinflamatorias. Existen tratamientos individualizados, enfocados al bloqueo del sistema renina-angiotensina aldosterona (RAAS) ^(9,13,21), retrasando la progresión de la enfermedad renal en etapa terminal (ERT) ⁽⁹⁾, recomendado en el caso de pacientes que presentan proteinuria independientemente del genotipo ⁽²⁾. En individuos con mutaciones graves o antecedentes familiares de enfermedad renal en etapa terminal (ERT) temprana (< 30 años) se considera el manejo cuando existe microalbuminuria persistente ⁽²⁾.

En pacientes que presentan concomitantemente diabetes mellitus existe evidencia del uso de inhibidores de SGLT2 como tratamiento efectivo en el síndrome de Alport, retrasando la progresión de la enfermedad renal crónica; esto asociado a sus propiedades nefroprotectoras ⁽⁹⁾. En ausencia de tratamiento, la enfermedad renal progresa de hematuria microscópica a proteinuria, insuficiencia renal progresiva y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en todos los hombres con XLAS y en todos los hombres y mujeres con ARAS ⁽²¹⁾.

Otra alternativa en etapas terminales es el trasplante de riñón; sin embargo, en el 2-5 % de los casos, se generan anticuerpos ocasionando pérdida del injerto ⁽³⁾. Las diferentes intervenciones se pueden agrupar en maniobras para revertir el defecto genético, normalizando la señalización y el comportamiento alterados de las células glomerulares o impidiendo la fibrosis mediada por TGF β 1 ⁽⁷⁾.

Seguimiento

Todas las personas con síndrome de Alport deberán realizarse un control periódico cada 6 a 12 meses, además un monitoreo mensual en pacientes con riesgo de desarrollar glomerulonefritis mediada por anticuerpos antimembrana basal glomerular (trasplantados). En niños se debe realizar valoración audiológica y visual cada uno o dos años a partir de los 6-7 años. En individuos masculinos con mutación XLAS se realizará un control periódico por riesgo de alteraciones vasculares (aneurismas aórticos) ⁽¹⁸⁾.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Los individuos con síndrome de Alport poseen defectos en las cadenas alfas del colágeno tipo IV causando múltiples alteraciones auditivas, visuales y renales. En relación al compromiso renal esta entidad comprende el 0,5 % de los casos de enfermedad renal en etapa terminal de aparición reciente en adultos y el 12 % - 9 % en niños ⁽³⁾. El síndrome de Alport es la segunda causa monogénica más común de enfermedad renal crónica (ERC) después de la poliquistosis renal autosómica dominante ⁽¹⁴⁾. Genéticamente, en estudios de poblaciones se encuentra predominio en mutaciones COL4A5 en relación a COL4A3 y COL4A4, respectivamente ⁽²²⁾. La clínica primordialmente se caracteriza por hematuria persistente, pero de acuerdo al sexo es posible encontrar predominio de hematuria microscópica en todos los casos masculinos y en las pacientes femeninas se caracteriza aproximadamente el 98% por hematuria y el 73 % hematuria y proteinuria. Además, existe una relación estrecha entre los antecedentes familiares; sin embargo, en aproximadamente el 15% de los casos se presentan con variantes de novo sin antecedentes familiares ⁽³⁾.

La enfermedad renal hereditaria tiene una incidencia aproximadamente del 10% en la población adulta. El continuo estudio y la disponibilidad de diferentes técnicas genómicas han permitido el aumento del conocimiento actual de esta enfermedad, pero aún sigue siendo un obstáculo la desinformación del personal del área de la salud ⁽²¹⁾. Por lo cual, es crucial la sospecha de esta patología en toda persona con síntomas renales persistentes ⁽²²⁾. En relación al tratamiento está destinado al bloqueo del sistema renina-angiotensina aldosterona (RAAS), encontrando dos ensayos controlados aleatorizados que examinan la reducción de los niveles de proteína en la orina mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de

angiotensina (ARA), demostrando que el enalapril y el losartan fueron efectivos en la reducción de la proteinuria^(21,22). Así mismo, un gran estudio retrospectivo resalta el efecto de los IECA al retrasar la progresión de la enfermedad renal terminal en los pacientes con Alport^(4,5). Por otro lado, se ha investigado sobre la evolución en pacientes que reciben inhibidores de STAT3 e IL6, observando reducción de proteinuria a diferencia de la inhibición de IL6 y no tenía efecto sobre la función del glomérulo⁽³⁾.

No solo existen reportes de tratamiento farmacológicos, existen también trabajos en laboratorios que permiten demostrar efectividad sobre las modificaciones ambientales en la enfermedad glomerular como la obesidad, el consumo sodio y las altas calorías⁽³⁾.

Es importante continuar con el estudio de esta patología permitiendo conocer el estado clínico y poder establecer así protocolos en el manejo de este tipo de pacientes mejorando su calidad de vida.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria infrecuente y poco conocida, por lo cual se dificulta un diagnóstico oportuno. Es una entidad que afecta el colágeno tipo IV causando compromiso en múltiples órganos, entendiéndose la importancia de la sospecha clínica y diagnóstico precoz para establecer el seguimiento o tratamiento individualizado de cada paciente, permitiendo así disminuir la probabilidad de encontrar cuadros asociados al deterioro de la función renal. En todo caso es importante continuar con estudios poblacionales que permitan establecer protocolos en el manejo de esta patología.

REFERENCIAS

1. Drury ER, Stillman IE, Pollak MR, Denker BM. Autosomal Recessive Alport Syndrome Unveiled by Pregnancy. *Nephron* [Internet]. 2019 [Consultado 2022 Ene 10]; 143(4): 288-292. doi: 10.1159/000502147
2. Rheault MN, Savige J, Randles MJ, Weinstock A, Stepney M, Turner AN, et al. The importance of clinician, patient and researcher collaborations in Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020 May; 35(5): 733-742. doi: 10.1007/s00467-019-04241-7
3. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T. 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
4. Omachi K, Miner JH. Alport Syndrome Therapeutics: Ready for Prime-Time Players. *Trends Pharmacol Sci*. 2019 Nov; 40(11): 803-806. doi: 10.1016/j.tips.2019.07.012
5. Savige J, Colville D, Rheault M, Gear S, Lennon R, Lagas S, et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep 7; 11(9): 1713-20. doi: 10.2215/CJN.00580116
6. Cheong HI. Genetic diagnosis of Alport syndrome. *Korean J Pediatr*. 2019 May; 62(5): 164-165. doi: 10.3345/kjp.2018.07339
7. Jones A, Gallegos M, Díaz I, Reyes M, Zacharias S. Repercusiones oculares del Síndrome de Alport: A propósito de dos casos [Alport syndrome. Report

- of two cases]. *Rev Med Chil.* 2019 Apr; 147(4): 522-526. doi: 10.4067/S0034-98872019000400522
8. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018 May; 93(5): 1045-1051. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.018
 9. Mabillard H, Sayer JA. SGLT2 inhibitors - a potential treatment for Alport syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2020 Feb 28; 134(4): 379-388. doi: 10.1042/CS20191276
 10. Savige J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jul; 34(7): 1175-1189. doi: 10.1007/s00467-018-3985-4
 11. 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
 12. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb; 77(2): 272- 279. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.026
 13. Kashtan C. Alport syndrome: facts and opinions. *F1000Res.* 2017 Jan 17; 6:50. doi: 10.12688/f1000research.9636.1
 14. Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, Chapman A, Levin A, Stenvinkel P, et al. Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Med.* 2020 Aug 7; 2(5): 639-649. doi: 10.1016/j.xkme.2020.05.014
 15. Pedrosa AL, Bitencourt L, Paranhos RM, Leitão CA, Ferreira GC, Simões E Silva AC. Alport Syndrome: a comprehensive review on genetics, pathophysiology, histology, clinical, and therapeutic perspectives. *Curr Med Chem.* 2021 Jan 7. doi: 10.2174/0929867328666210108113500
 16. Brunini F, Zaina B, Gianfreda D, Ossola W, Giani M, Fedele L, et al. Alport syndrome and pregnancy: a case series and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Jun; 297(6): 1421-1431. doi: 10.1007/s00404-018-4720-x
 17. Cervera-Acedo C, Coloma A, Huarte-Loza E, Sierra-Carpio M, Domínguez-Garrido E. Phenotype variability in a large Spanish family with Alport syndrome associated with novel mutations in COL4A3 gene. *BMC Nephrol.* 2017 Oct 31; 18(1): 325. doi: 10.1186/s12882-017-0735-y
 18. Kashiwagi Y, Suzuki S, Agata K, Morishima Y, Inagaki N, Numabe H, et al. A family case of X-linked Alport syndrome patients with a novel variant in COL4A5. *CEN Case Rep.* 2019 May; 8(2): 75-78. doi: 10.1007/s13730-018-0368-4
 19. Ghadiri NJ, Stanojic N, Raja M, Burton BJ. A triad of retinal signs in Alport syndrome: The 'stair-case' fovea, choroidal thinning and peripheral schisis. *Eur J Ophthalmol.* 2019 Jul; 29(1_suppl): 10-14. doi: 10.1177/1120672119841002.
 20. Mehta L, Jim B. Hereditary Renal Diseases. *Semin Nephrol.* 2017 Jul; 37(4): 354-361. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.007
 21. Kashtan CE. Alport Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editores. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 2001 [Consultado 2022 Ene 4]. 1993-2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301386/>
 22. Vos P, Zietse R, van Geel M, Brooks AS, Cransberg K. Diagnosing Alport Syndrome: Lessons from the Pediatric Ward. *Nephron.* 2018; 140(3): 203-210. doi: 10.1159/000492438.

Notas de autor

gianmarconacional@hotmail.com