



<https://doi.org/10.24245/mim.v40i1.7687>

Síndrome de Alport

Alport syndrome.

Ella Cecilia Agresott Mancera,¹ Erika Dayana Cetina Beltrán,² Annia Cristina Amador Canals,¹ Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez,³ Ibeth Karina Solano Jaimes,² Natalia Fuentes Rodríguez⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Alport fue descrito por Cecil Alport en 1927 como una nefritis hemorrágica hereditaria familiar congénita. Éste es un trastorno renal hereditario producto de lesiones de las membranas basales secundario a un defecto en el colágeno tipo IV que casi siempre conduce a un daño de la membrana basal glomerular.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 47 años, en terapia dialítica por insuficiencia renal crónica avanzada, con antecedente de 12 años con síndrome de Alport; al inicio manifestó anemia persistente a pesar del tratamiento con eritropoyetina y hierro endovenoso, además de trombocitopenia tratada en el servicio de Hematología; 20 días después cursó con deposiciones melénicas de una semana de evolución asociadas con dolor abdominal con reporte de endoscopia de vías digestivas altas reciente de gastritis crónica difusa, sin evidencia de sangrado digestivo alto. Tres años después el paciente continuaba con trombocitopenia y al año siguiente inició con hemartrosis del tobillo; poco después un cuadro de disnea de inicio súbito asociado con deterioro respiratorio rápido con posterior muerte súbita a pesar de las maniobras de reanimación avanzada.

CONCLUSIONES: El síndrome de Alport, con variante trombocitopénica, suele evolucionar con complicaciones hemorrágicas que dificultan los procedimientos quirúrgicos para detenerlas. La atención médica interdisciplinaria facilita mejores tratamientos y, sobre todo, limita las complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Alport; trombocitopenia; insuficiencia renal crónica.

Abstract

BACKGROUND: Alport syndrome was first described by Cecil Alport in 1927 as a congenital familial hereditary hemorrhagic nephritis. This is an inherited renal disorder resulting from lesions of the basement membranes secondary to a defect in type IV collagen that usually leads to compromise of the glomerular basement membrane.

CLINICAL CASE: A 47-year-old male patient, on dialysis therapy for advanced chronic renal failure, who had Alport syndrome for 12 years; initially presented anemia that persisted despite treatment with erythropoietin and intravenous iron, in addition to thrombocytopenia that was managed by the hematology service; 20 days later he presented with melanic stools of a week evolution associated with abdominal pain with a recent upper digestive tract endoscopy report that described diffuse chronic gastritis without evidence of upper digestive bleeding. Three years later he continued with thrombocytopenia, one year later he presented ankle hemarthrosis. Finally, the patient presented symptoms of sudden onset dyspnea associated with rapid respiratory deterioration with subsequent sudden death despite advanced resuscitation maneuvers.

CONCLUSIONS: The thrombocytopenic variant of Alport syndrome is usually associated with hemorrhagic complications that make surgical intervention difficult. Interdisciplinary medical care facilitates better treatment and, above all, limits complications.

KEYWORDS: Alport syndrome; Thrombocytopenia; Chronic renal failure.

¹ Doctorado con especialización en Nefrología, Nefrología Médica SAS, Duitama, Colombia.

² Doctorado obtenido en la Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

³ Doctorado con especialización en Epidemiología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia.

⁴ Doctorado obtenido en la Universidad Juan N Corpas, Bogotá, Colombia.

Recibido: 19 de abril 2022

Aceptado: 12 de agosto 2022

Correspondencia

Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez
lejovaro@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Agresott-Mancera EC, Cetina-Beltrán ED, Amador-Canals AC, Vargas-Rodríguez LJ, Solano-Jaimes IK, Fuentes-Rodríguez N. Síndrome de Alport. Med Int Méx 2024; 40 (1): 78-82.



ANTECEDENTES

El síndrome de Alport fue descrito por Cecil Alport en 1927 como una nefritis hemorrágica hereditaria familiar congénita.¹ Éste es un trastorno renal hereditario producto de lesiones de las membranas basales secundaria a un defecto en el colágeno tipo IV que usualmente lleva a daño de la membrana basal glomerular con hematuria, proteinuria, insuficiencia renal progresiva, a menudo asociada con pérdida auditiva neurosensorial bilateral y anomalías oculares.²

La enfermedad está asociada con mutaciones en los genes que codifican las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ o $\alpha 5$ en el colágeno tipo IV, así, COL4A3 y COL4A4 como variantes de enfermedad recesiva, COL4A5 en el cromosoma X y autosómica dominante (ADAS). Esta enfermedad representa entre del 0.6 al 2% de los pacientes que inician terapia de reemplazo renal en Europa, con una frecuencia de aproximadamente 1 por cada 5000 personas, aunque esta cifra puede estar sobreestimada.²

Antes de los 30 años (forma juvenil), el 70% de los hombres afectados alcanzan la enfermedad renal terminal, mientras que el 30% restante progresa a la misma después de los 30 años, siendo rara la manifestación en las personas adultas. La frecuencia de presentación autosómica recesiva es de un 15%, mientras que la autosómica dominante es del 1 al 5%.² La enfermedad de Alport es la segunda causa monogénica de enfermedad renal crónica.³ El diagnóstico se establece por lo general patológicamente, pero los avances recientes en el análisis genético integral han permitido realizar pruebas genéticas para el diagnóstico de síndrome de Alport como diagnóstico de primera línea.⁴ El objetivo de este manuscrito es comunicar el caso de un paciente con síndrome de Alport.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 47 años de edad, procedente de Tunja, Colombia, quien desde sus 35 años recibía terapia dialítica como manejo de su insuficiencia renal crónica estadio V, y desde hacía 12 años tenía síndrome de Alport. Al inicio manifestó anemia que persistía a pesar del tratamiento con eritropoyetina y hierro endovenoso, además de trombocitopenia que se manejó en el servicio de hematología; 20 días después cursó con deposiciones melénicas de una semana de evolución asociadas con dolor abdominal con reporte de endoscopia de vías digestivas altas reciente que describió gastritis crónica difusa sin evidencia de sangrado digestivo alto.

A los 3 años de diagnóstico el paciente continuó con persistencia de trombocitopenia que se manejó con inmunoglobulina, además, la tomografía evidenció un adenoma paratiroideo, por el hiperparatiroidismo severo el paciente requería manejo ablativo de la glándula, pero por encontrarse trombocitopénico no fue apto para cirugía, sino escleroterapia.

Un año después tuvo hemartrosis del tobillo, por lo que recibió manejo expectante por ortopedia por enfermedad articular en manejo con inmovilización posterior como posible causa de descenso de hemoglobina por debajo de la meta, por lo que se incrementó la dosis de eritropoyetina y hierro. Además, el paciente tenía hipercalemia e hiperfosfatemia marcada, por lo que se indicó quelante dual acetato cálcico más hidróxido de aluminio con restricción dietaria estricta; asimismo, persistía con hiperparatiroidismo severo, por lo que se continuó con análogo de vitamina D. Al ser valorado por el servicio de cirugía de cabeza y cuello, se decidió que no tenía opciones quirúrgicas por el alto riesgo de sangrado quirúrgico por su trombocitopenia severa.

Dos años después nuevamente el paciente fue valorado por el servicio de Hematooncología, donde se ajustó el tratamiento a romiplostin 180 µg vía subcutánea cada semana con ciclos cada 28 días, prednisolona 50 mg al día por trombocitopenia autoinmunitaria severa y riesgo de sangrado.

Posteriormente, el servicio de Hematología consideró la evolución estable, por lo que adicionó azatioprina más prednisolona y romiplostin, teniendo en cuenta la trombocitopenia severa y riesgo de sangrado.

Al año siguiente durante una sesión de hemodiálisis se evidenciaron cifras tensionales con tendencia a la hipertensión (155/100), a la que se asoció discreto dolor torácico irradiado al miembro superior izquierdo y la región interescapular y se remitió a urgencias; tres días después se encontraba interno en la unidad de cuidados intensivos de la clínica Medilaser Tunja, con diagnóstico de infarto agudo de miocardio SEST, en rastreo multiorgánico por datos de sepsis. Requirió manejo con ventilación mecánica no invasiva intermitente.

Un mes después el paciente asistió a sesión de hemodiálisis programada, refiriendo disnea de pequeños esfuerzos asociada con ortopnea y tos con expectoración blanquecina. A su ingreso se evidenció ligera dificultad respiratoria, desaturado (77% FiO₂: 21%), presión arterial: 166/96 mmHg, frecuencia respiratoria: 112 x minuto; RSRS: estertores gruesos bibasales. Se realizó hemodiálisis con flujo de bomba bajo.

Dos meses después el paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos por padecer un cuadro de disnea de inicio súbito asociado con deterioro respiratorio rápido con posterior muerte súbita a pesar de maniobras de reanimación avanzada.

DISCUSIÓN

Puede haber hipertensión arterial y su incidencia aumenta con la edad y la gravedad de la nefropatía. En la forma ligada al cromosoma X es más frecuente en varones que en mujeres, y no hay diferencia en el sexo en la forma autosómica recesiva. En los casos autosómicos recesivos, hombres y mujeres llegan a uremia en la segunda década de la vida.⁵

El síndrome de Alport es una enfermedad renal hereditaria, de curso progresivo, que ocurre por un defecto genético que altera la membrana basal glomerular. A su vez, puede acompañarse de daño ocular y auditivo debido a la existencia de membrana basal en estos órganos.⁶ La prevalencia reportada es de 1 caso por cada 10,000-50,000 nacidos vivos.⁷

Las primeras manifestaciones de disfunción de la membrana renal pueden ser la aparición de hematuria microscópica y, posteriormente, la proteinuria como microalbuminuria, hasta aumentar progresivamente a proteinuria. La edad a la manifestación es variable y según el tipo de afectación y el daño renal progresivo conduce a enfermedad renal crónica terminal que da lugar a alrededor del 0.3 y el 2.3% de los casos que requieren terapia de reemplazo renal; por ello, para prevenir tempranamente el daño renal irreversible es importante el diagnóstico oportuno mediante la sospecha clínica y los estudios genéticos.⁸

Debido a que el colágeno tipo IV es un componente de la membrana basal del oído y del ojo, existe también afectación en las estructuras de soporte de estos órganos. Aproximadamente la mitad de los hombres y hasta un tercio de las mujeres pueden tener una alteración en la forma del cristalino, conocido como lenticono anterior, que puede producir disminución de la



agudeza visual y se asocia con la aparición de cataratas, raras en la infancia, pero su aparición y severidad aumentan con la edad. También pueden observarse manchas retinianas perimaculares y erosiones corneales recurrentes. En el oído la afectación es de tipo sensorineural. El daño se produce principalmente en la cóclea, la membrana basal y el órgano de Corti, lo que afecta la transmisión del sonido a impulsos nerviosos al cerebro. Los pacientes tienen pérdida de audición simétrica y bilateral que puede ocurrir de manera temprana, a partir de los 10 años de vida. En mujeres la afectación es menos severa y el déficit es menos progresivo.⁹

Las guías de expertos, publicadas recientemente, recomiendan las pruebas genéticas para el diagnóstico de síndrome de Alport, que en la actualidad es el de primera elección.¹⁰ En pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de síndrome de Alport los 3 genes (COL4A5, COL4A3 y COL4A4) deben estudiarse en búsqueda de variantes patogénicas utilizando técnicas de secuenciación masiva de ADN con paneles diseñados para tal fin. Estas técnicas son capaces de identificar hasta el 95% de todas las variantes patogénicas conocidas en estos genes. Si al utilizar secuenciación masiva de ADN para los 3 genes no ha sido posible identificar mutaciones causales de síndrome de Alport, las secuencias obtenidas deben reanalizarse en búsqueda de deleciones o inserciones. Si a pesar del nuevo análisis no se logra detectar una inserción o deleción causante de síndrome de Alport, entonces se realizará la técnica de amplificación dependiente del ligamiento de sondas (MLPA, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification). Estas técnicas identifican aproximadamente el 5% de las variantes patogénicas restantes. Las pocas variantes patogénicas que no podrán identificarse con el enfoque anteriormente expuesto son las localizadas en sitios de corte y empalme (splicing) o casos de mosaicismo somático. Si con el enfoque previamente descrito no es posible

identificar una mutación causal, el diagnóstico de síndrome de Alport debe ser reconsiderado.¹⁰

En países de ingreso mediano y bajo de Latinoamérica, donde no se cuenta con las pruebas genéticas para establecer el diagnóstico, la biopsia renal es una alternativa útil ante una hematuria familiar o una hematuria microscópica persistente asociada con proteinuria o hipertensión arterial, cuando se sospeche síndrome de Alport como primera posibilidad diagnóstica. En los pacientes en los que se diagnostique síndrome de Alport, el manejo inicial incluye identificación de riesgo de enfermedad renal temprana, evaluando la aparición de proteinuria e hipertensión.¹¹

La ausencia de cadenas alfa en la inmunotinción permite concluir con el diagnóstico de síndrome de Alport. Si no hay acceso a inmunofluorescencia y aún persiste la sospecha de síndrome de Alport debe realizarse microscopia electrónica.¹²

Para el tratamiento inicial de la proteinuria, las guías de manejo de síndrome de Alport recomiendan la administración temprana de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). Se ha demostrado el efecto nefroprotector de los IECAs en nefropatía diabética y en enfermedades glomerulares inflamatorias.¹³

El uso de estatinas, agregadas a los IECAs y ARAs II, contribuyen a los efectos antiproteinúricos debido a que la combinación atenúa la expresión intrarrenal del receptor de angiotensina I y, al disminuir la activación del TGF- β , contribuyen a bajar la inflamación y, por consiguiente, la fibrosis, independientemente de las concentraciones de colesterol.¹⁴

Algunos tratamientos experimentados en grupos de pacientes muy pequeños o en modelos no humanos incluyen la administración de inhibidores de la calcineurina, como la ci-

closporina. En algunos estudios los resultados preliminares demostraron que la ciclosporina disminuyó la proteinuria, retardando la progresión en pacientes que no tuvieran enfermedad renal crónica avanzada.¹⁵ Sin embargo, debido a los efectos nefrotóxicos en algunos pacientes, evaluados en biopsias renales, y a que el tratamiento se ajusta con concentraciones sanguíneas, no es un tratamiento recomendado de primera línea.¹⁶

En cuanto al trasplante renal como opción para los pacientes con progresión a enfermedad renal crónica, los pacientes con síndrome de Alport ligado al cromosoma X que reciben un trasplante renal tienen la misma supervivencia del injerto que los sujetos con otras enfermedades renales hereditarias.¹⁶

CONCLUSIONES

El síndrome de Alport, con variante trombocitopénica, suele evolucionar con complicaciones hemorrágicas que dificultan los procedimientos quirúrgicos para detenerlas. La atención médica interdisciplinaria facilita mejores tratamientos y, sobre todo, limita las complicaciones.

REFERENCIAS

1. Urrego Díaz JA, Landinez Millán G, Lozano Triana CJ. Síndrome de Alport: reporte de caso y revisión. *Rev Fac Med* 2015; 63 (1). <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v63n1.45007>.
2. 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 Nephrology* 2017;18 (1): 325. doi: 10.1186/s12882-017-0735-y.
3. Furlano M, Pybus M, Ars Criach E, Torra Balcells MR. Síndrome de Alport: respuestas clave para la práctica clínica en nefrología. *Nefroplus* 2021; 13 (01): 1-9.
4. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exper Nephrol* 2018;23 (2): 158-68. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4.
5. Gale Díaz SC, Galeas R, Navarrete E. Síndrome de Alport: Reporte de un caso. *Acta Pediátrica Hondureña* 2018; 9: 938-942.
6. Hudson BG. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (10): 2514-27. doi: 10.1097/01.ASN.0000141462.00630.76.
7. Tapia-Cerpa CE, Miyahira-Arakaki J. Síndrome de Alport autosómico recesivo. A propósito de un caso. *Rev Med Hered* 2008; 19 (1): 25-8.
8. Plevová P, Gut J, Janda J. Familial hematuria: a review. *Medicina (Kaunas)* 2017; 53 (1): 1-10. doi: 10.1016/j.medici.2017.01.002.
9. 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; 34 (7): 1175-89. doi: 10.1007/s00467-018-3985-4.
10. Kashtan CE. Alport syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993-2020.
11. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines on the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (3): 364-75. doi: 10.1681/ASN.2012020148.
12. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Alport syndrome*. *Am J Kidney Dis* 2016; 68 (4): e15-e16. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.002.
13. 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.
14. Zhang Z, Li Z, Cao K, Fang D, Wang F, Bi G, et al. Adjunctive therapy with statins reduces residual albuminuria/proteinuria and provides further renoprotection by down-regulating the angiotensin II-AT1 pathway in hypertensive nephropathy. *J Hypertens* 2017; 35 (7): 1442-56. doi: 10.1097/HJH.0000000000001325.
15. Massella L, Muda AO, Legato A, Di Zazzo G, Giannakakis K, Emma F. Cyclosporine a treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (7): 1269-75. doi: 10.1007/s00467-010-1484-3.
16. Gross O, Perin L, Deltas C. Alport syndrome from bench to bedside: the potential of current treatment beyond RAAS blockade and the horizon of future therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl. 4): iv124-30. doi: 10.1093/ndt/gfu028.