

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome de Alport

Alport syndrome

Mara Medeiros-Domingo¹, Yolanda Fuentes¹, Pilar García-Roca¹, Ana María Hernández¹, Verónica Fabiola Morán-Barroso², Luis Velásquez-Jones¹

Departamentos de ¹Nefrología y ²Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad hereditaria de las membranas basales, debida a mutaciones en la colágena tipo IV. Clínicamente se caracteriza por nefropatía hereditaria progresiva, comúnmente asociada a sordera sensorial y/o lesiones oculares y, en ocasiones, leiomiomatosis. Constituye de 1-2% de las causas de enfermedad renal terminal en Europa y aproximadamente 3% en la población pediátrica americana. Existen tres formas genéticas de SA: 1. Ligado al cromosoma X, debido a mutaciones en el gen COL4A5. Esta forma se presenta en aproximadamente 80-85% de los pacientes. 2. Autosómico recesivo, debido a mutaciones en ambos alelos (homocigotos) de los genes COL4A3 ó COL4A4, ubicado en el cromosoma 2q35-37. Se presenta aproximadamente en 15% de las familias. 3. Autosómico dominante, debido a una mutación heterocigota de los genes COL4A3 ó COL4A4. Se presenta aproximadamente en 5% de las familias. La evolución depende del género y de factores genéticos. Se expone la fisiopatología de la enfermedad desde el punto de vista genético y bioquímico, así como las manifestaciones clínicas e histopatológicas, estrategias de diagnóstico y las opciones terapéuticas.

Palabras clave. Hematuria familiar; colágena tipo IV; membrana basal; insuficiencia renal crónica; síndrome de Alport.

Summary

Alport syndrome (AS) is a hereditary disease of basal membranes due to a mutation in type IV collagen. It is characterized by hereditary progressive nephropathy often associated with sensorineural hearing loss, ocular defects and less commonly leiomyomatosis. It accounts for 1-2% of end stage renal disease patients in Europe and approximately 3% of end stage renal disease children in America. There are 3 genetic forms of AS: 1. X-linked, due to mutation in COL4A5 gene, present in 80-85% of patients. 2. Autosomal recessive, due to mutations in both alleles of COL4A3 or COL4A4 located in the 2q35-37 chromosome, present in 15% of families with Alport syndrome. 3. Autosomal dominant, due to a heterozygous mutation in COL4A3 or COL4A4 genes, it is present in 5% of the patients. The disease genetics, biochemistry, clinical presentation, histopathology, diagnosis, prognosis and therapeutic options are reviewed.

Key words. Hematuria, familiar; collagen; collagen type IV; basement membrane; kidney failure, chronic; kidney, disease; nephritis, hereditary; Alport's syndrome.

www.medigraphic.com

Solicitud de sobretiros: Dra. Mara Medeiros Domingo, Departamento de Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 11-01-2008.

Fecha de aprobación: 30-07-2008.

El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad hereditaria de las membranas basales, debida a mutaciones en la colágena tipo IV. Clínicamente se caracteriza por nefropatía hereditaria progresiva, comúnmente asociada a sordera sensorial y/o lesiones oculares y en ocasiones leiomiomatosis.¹

Fue descrito por primera vez en 1927 por A. Cecil Alport, en una familia con “nefritis hemorrágica hereditaria familiar congénita”, destacando que los miembros del género masculino tendían a desarrollar nefritis y sordera, mientras que las mujeres desarrollaban hematuria y sordera pero con mejor supervivencia a largo plazo. Para la década de los años setenta, se postuló que estas alteraciones podrían encontrarse en el locus de algún gen de tipo estructural encargado de la formación de las membranas glomerular, ocular y coclear, y que este locus podría determinar la estructura del colágeno de la membrana basal.^{2,3}

Epidemiología

El SA se ha reportado en todos los grupos étnicos. Es la causa de uremia terminal en 0.6 a 4.6% de los pacientes terminales en Estados Unidos de Norteamérica y Europa.^{4,5} En Suecia, la frecuencia de hombres con la forma ligada al cromosoma X es de 1 en cada 17 000 nacidos vivos.⁶ No existe casuística al respecto en México.

Clasificación

Existen tres formas genéticas de SA:

1. Ligado al cromosoma X (SALX). Debido a mutaciones en el gen COL4A5. Presente aproximadamente en 80-85% de los pacientes.
2. Autosómico recesivo (SAAR), debido a mutaciones en ambos alelos (homocigotos) de los genes COL4A3 ó COL4A4, ubicados en el cromosoma 2q35-37. Se presenta aproximadamente en 15% de las familias.⁷⁻¹¹

3. Autosómico dominante (SAAD), debido a una mutación heterocigota de los genes COL4A3 ó COL4A4. Se presenta aproximadamente en 5% de las familias.^{12,13}

Bioquímica y genética de la colágena tipo IV

Las membranas basales son una estructura acelular que provee sostén a las células epiteliales y sirve para la compartimentalización de los tejidos, también influye en la proliferación, adhesión, migración y diferenciación de las células, contribuye a la polarización de los componentes subcelulares y la localización de receptores celulares y transportadores. Es un reservorio de factores de crecimiento, enzimas y proteínas plasmáticas. La composición de las membranas basales varía de un tejido a otro y en un mismo tejido hay diferencia según la etapa de desarrollo y durante las fases de remodelamiento. Se componen de varias glucoproteínas de diversos tamaños que forman una compleja red. En el caso de la membrana basal glomerular (MBG), juega un papel importante en la filtración glomerular.

Los principales componentes de todas las membranas basales son la colágena tipo IV, laminina, nidógeno-elastina y proteoglicanos.¹⁴ Tanto la colágena tipo IV como la laminina forman cadenas entre ellas mismas, y estas redes se conectan con nidógeno-elastina y, a su vez, fijan otros componentes como proteoglicanos y fibulinas. Las diferencias funcionales en las diversas membranas basales se deben a la diferente composición de los diversos tipos de colágena tipo IV y lamininas, así como los constituyentes menores.⁵ La colágena tipo IV fue aislada por primera vez por Kefalides¹⁵ de la MBG canina en 1966. La familia de proteínas de la colágena tipo IV está formada por seis isotipos, designados $\alpha 1$ (IV) - $\alpha 6$ (IV).

Las seis cadenas tienen alta homología en la secuencia. Tienen tres dominios: un dominio 7S corto en el N-terminal de 15 a 20 residuos; un dominio largo de colágena que ocupa la sección media de la molécula, de alrededor de 1 400 resi-

duos que contiene un triplete repetitivo de glicina (Gly)-X-Y, en donde X es prolina y Y son otros aminoácidos, frecuentemente hidroxiprolina; y un dominio no-colágeno (NCI) localizado en el carbono terminal (C-terminal) de cerca de 230 residuos. Cada cadena está codificada por un gen distinto (COL4A1-COL4A6), y se sitúan en pares en tres cromosomas diferentes. Las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ (IV) son codificadas por los genes COL4A1 y COL4A2, respectivamente, en el cromosoma 13.¹⁶ Los genes COL4A3 y COL4A4 codifican las cadenas $\alpha 3$ y $\alpha 4$ (IV), respectivamente, localizados en el cromosoma 2.¹⁷ Las cadenas $\alpha 5$ y $\alpha 6$ (IV) son codificadas por los genes COL4A5 y COL4A6 en el brazo largo del cromosoma Xq22.¹⁸ Los cinco exones localizados en el extremo 3' de cada gen, codifican para el dominio NCI de la proteína y la mayoría de los exones restantes codifican para la porción colágena. Los extremos 5' de cada par de genes están contiguos, separados por secuencias de tamaño diverso que participan en la regulación transcripcional.

Las seis cadenas de colágena tipo IV forman aparentemente sólo tres moléculas determinadas de triple hélice llamadas protómeros, los cuales son designados como $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV), $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV) y $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6$ (IV). Estos protómeros crean cadenas de colágena a través de uniones entre dos dominios NCI de cada trímero para formar hexámeros y de uniones entre cuatro 7S dominios para formar tetrámeros con otros protómeros. Sólo tres grupos de hexámeros establecidos forman cadenas: $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)- $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV), $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV)- $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV) y $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)- $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6$ (IV).

El ensamblado de las cadenas de colágena tipo IV es regulado por el desarrollo. La cadena $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)- $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV) es un componente de todas las membranas basales de la "phyla" animal, mientras que las cadenas $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV)- $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV) y $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)- $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6$ (IV) tienen una distribución restringida a los tejidos mamíferos. La cadena $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV) se encuentra en el riñón (en la MBG y en algunas membra-

nas tubulares), pulmón, testículo, cóclea y ojo; y la cadena $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6$ (IV) se encuentra en piel, músculo liso, esófago y en la cápsula de Bowman en riñón.

Durante el desarrollo embrionario de la MBG del humano, la cadena $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV) aparece al inicio temprano de la formación de las asas capilares, para ser reemplazada de manera gradual por la cadena $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV) en el capilar glomerular ya maduro o por la cadena $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6$ (IV) en la cápsula de Bowman.¹⁹⁻²¹

Las diversas mutaciones y modos de transmisión del SA son responsables de la heterogeneidad en las características clínicas.²²

Existen tres formas genéticas de SA:

1. SALX (Clasificación OMIM #301050). Debido a mutaciones en el gen COL4A5. Presente en aproximadamente 80-85% de los pacientes. Existe una variante en donde hay delección del extremo 5' de COL4A5 que se extiende hasta los primeros exones de COL4A6, se caracteriza por presentar SA y leiomiomatosis esofágica y del árbol traqueobronquial.
2. SAAR (OMIM #203780), debido a mutaciones en ambos alelos (homocigotos) de los genes COL4A3 ó COL4A4, ubicados en el cromosoma 2q35-37. Se presenta aproximadamente en 15% de las familias.^{7,9,10}
3. SAAD (OMIM #104200), debido a una mutación heterocigota de los genes COL4A3 ó COL4A4. Se presenta aproximadamente en 5% de las familias.^{12,13}

En México hay pocos estudios en SA; García-Delgado y Gordillo-Paniagua²³ reportaron en 1981, a cuatro familias mexicanas con SA, provenientes de cuatro estados diferentes y no relacionadas entre sí (Tabasco, Puebla, Michoacán y Durango), y en todos encontraron que la transmi-

sión era autosómica dominante; Cruz-Robles y col.²⁴ reportaron en 1999 tres nuevas mutaciones en el gen de COL4A5 en pacientes mexicanos.

Las diversas mutaciones y modos de transmisión del SA son responsables de la heterogeneidad en las características clínicas.²²

Manifestaciones clínicas

Nefropatía

La hematuria macro o microscópica es el síntoma más importante del SA. En los varones afectados hay hematuria microscópica persistente que comienza en etapas tempranas de la vida y pueden tener episodios de hematuria macroscópica precedidos por un cuadro de infección de vías respiratorias altas; la duración de los períodos de hematuria macroscópica varía entre 1 y 10 días, aunque en raras ocasiones puede persistir durante meses. La hematuria microscópica puede ser intermitente en mujeres portadoras de SALX y niños pequeños. En los casos de Alport autosómico recesivo la hematuria es persistente tanto en hombres como en mujeres.

La proteinuria es un hallazgo frecuente en los varones, y se incrementa con la edad pudiendo llegar a tipo nefrótico; en raras ocasiones los pacientes pueden presentar síndrome nefrótico (edema, proteinuria, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia). Las mujeres afectadas generalmente no tienen proteinuria, pero ésta puede ser leve o intermitente.

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 género en la forma autosómica recesiva.²⁵ La evolución depende del género y de factores genéticos. Los varones con SALX progresan a insuficiencia renal crónica terminal y generalmente la velocidad de progresión es similar entre los varones afectados de la misma familia, aunque se han reportado algunas familias con gran

variabilidad en la progresión de la insuficiencia renal. Las mujeres portadoras de SALX generalmente tienen un curso benigno, pero pueden evolucionar lentamente a insuficiencia renal crónica terminal. La presencia de hematuria macroscópica en la niñez y síndrome nefrótico, así como la asociación de sordera neurosensorial y lentícono son factores de mal pronóstico en las mujeres afectadas. En los casos autosómicos recesivos, hombres y mujeres llegan a uremia en la segunda década de la vida.

Trastornos en la audición

El SA puede asociarse a sordera neurosensorial bilateral afectando aproximadamente a 55% de los varones y 45% de las mujeres. La pérdida auditiva nunca es congénita y suele ser paralela a la enfermedad renal. En la forma ligada al cromosoma X los varones afectados generalmente la manifiestan antes de los 10 años, inicialmente como disminución en la sensibilidad a tonos entre 2 000-8 000 Hz y el déficit va progresando a otras frecuencias. En las mujeres portadoras, el defecto auditivo puede ser detectado sólo por audiometría.^{25,26}

Defectos oculares

Se han descrito trastornos oculares en el lente, retina y córnea en 15 a 30% de los pacientes con SA. El lentícono anterior es una protrusión en el aspecto anterior del lente por una acumulación anormal de colágena, no está presente al nacimiento pero aparece en la segunda o tercera décadas de la vida, se asocia a SA en 90% de los casos. En la microscopia electrónica se observa adelgazamiento de la lámina basal con interrupciones en la membrana. El lentícono se presenta en familias con SA, sordera y uremia terminal antes de los 30 años. También se han reportado cataratas subcapsulares como hallazgo frecuente en SA, así como miopía, anomalías en la pigmentación de la retina que se observan como granulaciones blancas o amarillentas que rodean la fovea, erosiones corneales recurrentes y agujeros maculares.^{1,27,28}

Leiomiomatosis

Existe una forma de SA ligado al cromosoma X, en donde hay deleciones de los extremos 5' de COL4A5 y COL4A6.²⁹⁻³¹ Tienen además de la nefritis, sordera y afección ocular que se presenta generalmente como cataratas subcapsulares, leiomiomatosis del esófago que puede ocasionar dolor retroesternal o epigástrico, disfagia, vómito postprandial y/o leiomiomatosis en el árbol traqueo-bronquial que se manifiesta con bronquitis recurrente, tos, disnea y estridor. Las mujeres afectadas pueden tener leiomiomas genitales e hipertrofia del clítoris.

Diagnóstico

Desde la identificación de la base molecular de la enfermedad, el estudio de las mutaciones genéticas es, en teoría, el mejor abordaje diagnóstico que evitaría el uso de biopsias de piel y de riñón. Sin embargo, por diversas razones, entre las que destacan la heterogeneidad genética de la enfermedad, el gran tamaño de los genes de colágena tipo IV (alrededor de 50 exones) y la distribución aleatoria de las mutaciones en estos genes, el estudio de mutaciones es caro y tardado. Por esto se ha extendido el uso de la evaluación de la expresión de las cadenas de colágena tipo IV en piel y, si es necesario, en la MBG. Los diferentes abordajes no son excluyentes, y dependen de la disponibilidad del estudio genético, la presentación clínica y familiar de la enfermedad.³²

En el caso de SALX, es muy importante la detección de las mujeres portadoras, tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para consejo genético.³³ Si no existe estudio genético disponible, la confirmación del estado de portador tradicionalmente se hace con biopsia renal y más recientemente con biopsia de piel. Como el defecto ocasiona pérdida de la cadena $\alpha 5$ (IV) en la MBG y en la membrana basal de la epidermis (MBE), generalmente se asocia con pérdida de las cadenas $\alpha 3$ (IV) y $\alpha 4$ (IV) en la MBG. Los estudios de inmunohistoquímica de la MBG y la MBE en va-

rones, muestran ausencia de la cadena $\alpha 5$ (IV) en 80% de los afectados,³⁴ mientras que las mujeres heterocigotas tienen una pérdida segmentaria.³⁵ Se han descrito casos de mujeres portadoras con discordancia entre la biopsia de piel y la renal, *p. ej.* la biopsia renal con inmunofluorescencia normal y la biopsia de piel con tinción discontinua de la cadena $\alpha 5$ (IV); esto puede presentarse cuando el grado de inactivación del cromosoma X cambia en diferentes tejidos, por lo que se recomienda hacer biopsia renal y de piel en forma simultánea para tener certeza del diagnóstico.³⁶ Recientemente se ha recomendado el uso de la microscopía confocal para el análisis de la biopsia de piel, ya que permite identificar en forma precisa los pacientes con distribución irregular pero no ausencia de la cadena de colágena $\alpha 5$ (IV).³⁷

Tazon-Vega y col.³⁸ proponen el empleo de análisis de ligamiento utilizando mRNA (cDNA) de la raíz capilar, con el uso de cuatro marcadores de microsatélite que flanquean el gen COL4A5 y posteriormente secuenciación directa, siendo una prueba más rápida.

Histopatología renal*Microscopía de luz*

En varones con SALX y en las mujeres portadoras los cambios son mínimos al inicio de la enfermedad, posteriormente hay aumento leve de la celularidad del mesangio, que puede ser focal o segmentaria.³⁹

En estados más avanzados de la enfermedad se puede encontrar glomeruloesclerosis segmentaria o difusa, acompañado de atrofia tubular y fibrosis intersticial junto con células espumosas.⁴⁰

Inmunofluorescencia

Se pueden encontrar depósitos no específicos de IgG, IgM y fibrinógeno, además de IgA, C3, C4 y C1q, aunque en menor grado. La inmunofluorescencia para colágena tipo IV en piel o biopsia renal puede ser útil para hacer el diagnóstico.

En pacientes con SALX, las cadenas $\alpha 3$ (IV), $\alpha 4$ (IV) y $\alpha 5$ (IV) de colágeno en la mayoría de los glomérulos, túbulos y cápsula de Bowman son indetectables por inmunohistoquímica, pero sí expresan las cadenas $\alpha 1$ (IV) y $\alpha 2$ (IV). Las mujeres heterocigotas frecuentemente muestran tramos de la MBG que fallan en la expresión de las cadenas $\alpha 3$ (IV), $\alpha 4$ (IV) y $\alpha 5$ (IV).⁴¹

En pacientes con SAAR, existe colágeno tipo $\alpha 5$ (IV) en la cápsula de Bowman, pero no se identifican las cadenas de colágeno $\alpha 3$ (IV) y $\alpha 4$ (IV) en la MBG, en la membrana basal tubular, o en la de epidermis. La razón de esta diferencia estriba en que la cadena de colágeno $\alpha 5$ (IV) se encuentra compartida por dos protómeros (uno en la MBG y otro en la cápsula de Bowman).^{3,42}

Microscopia electrónica

Las alteraciones consisten en áreas de adelgazamiento irregular y otras de engrosamiento variable, difuso o focal de la MBG, con un borde subepitelial irregular y complejo, con una replicación entretejida de la lámina densa, resultando en aspecto hojaldrado. Las áreas claras que se observan entre las ramas de la lámina densa a menudo contienen partículas densas. En etapas tempranas de la enfermedad (niños y mujeres portadoras de la forma ligada a X), la membrana basal sólo puede parecer adelgazada. Los hallazgos ultraestructurales no necesariamente correlacionan con un tipo de mutación y puede haber diferencias aún en la misma familia.

Evolución

En los últimos años se ha puesto en claro que las mujeres con SA están en riesgo de progresar a insuficiencia renal crónica, contrario a lo que antes se pensaba. El riesgo de llegar a la insuficiencia renal crónica terminal en mujeres con SA se incrementa con la edad; así, 41% de las mujeres con SA que se encuentren entre la cuarta y sexta décadas de la vida desarrollarán insuficiencia renal crónica terminal.²²

Dentro de los factores de riesgo que se han encontrado, destacan el antecedente de haber tenido hematuria macroscópica en la infancia, síndrome nefrótico y engrosamiento difuso de la MBG en la microscopia electrónica.

Estas observaciones tienen implicaciones clínicas muy importantes para el personal médico en el seguimiento de estas familias y para la selección de donadores relacionados en los pacientes con SA que requieren de un trasplante renal.³³

Historia natural de la nefropatía por SA

El daño renal del SA puede dividirse en varias fases (Cuadro 1): fase I, abarca desde el nacimiento hasta la infancia tardía o adolescencia temprana. La única alteración clínica es la hematuria, con cambios histopatológicos limitados a una proliferación mesangial y adelgazamiento de la MBG, con áreas focales de laminación y podocitos normales.

Fase II, estos pacientes presentan proteinuria además de la hematuria, pero la velocidad de filtración glomerular se mantiene aún normal. En la biopsia renal se encuentra proliferación mesangial y puede haber áreas con esclerosis focal y segmentaria; el área tubulointerstitial se encuentra intacta. Por microscopia electrónica ya se pueden identificar engrosamiento difuso y laminación de la MBG con áreas extensas de fusión de pedicelos.

Fase III, se caracteriza por deterioro en la función renal; en los hallazgos histopatológicos existe daño intersticial y atrofia tubular.

Fase IV, los pacientes manifiestan datos clínicos de enfermedad renal terminal.

El tiempo estimado en que un paciente puede pasar de una fase a otra dependerá del tipo de mutación que presente. Pacientes en los que la producción de cualquier proteína funcional se encuentra frenada (deleciones y mutaciones sin sentido) pasan a través de estas fases más rápido que aqué-

Cuadro 1. Fases del síndrome de Alport[‡]

	I	Fase II	III	IV
Características clínicas	Hematuria Excreción normal de proteínas en la orina VFG normal	Hematuria Proteinuria VFG normal	Hematuria Proteinuria Disminución en VFG	Hematuria Proteinuria IRCT
Características histológicas por microscopia de luz	Normal o con proliferación mesangial leve	Proliferación mesangial. Probable HSF	HSF	Esclerosis global
Intersticio a la microscopia electrónica	Normal. MBG delgada en su mayoría Laminación focal Podocitos normales	Normal. MBG con engrosamiento difuso Fusión de pedicelos	Fibrosis. MBG con engrosamiento difuso Fusión de pedicelos	Fibrosis Esclerosis glomerular

VFG: velocidad de filtración glomerular; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; HSF: hialinosis segmentaria y focal; MBG: membrana basal glomerular. [‡]Modificado de referencia²¹

llos en los que las mutaciones permiten una síntesis funcional de una proteína (mutaciones de codón).²²

Tratamiento

No existen estudios clínicos aleatorizados de tratamiento de la nefropatía en el SA.

En el SALX, todos los varones afectados desarrollan uremia terminal; la proporción de mujeres con falla renal varía según el tipo de SA. El tratamiento óptimo de los pacientes pediátricos con uremia terminal es el trasplante renal.⁴³

Tanto en hombres como en mujeres, la proteinuria y la hipertensión son los mayores indicadores de progresión de daño renal; por esto, muchos grupos han encaminado el esfuerzo en reducir la proteinuria con fármacos hipotensores; sin embargo, existen pocos estudios en pacientes pediátricos.

Inhibidores de enzima convertasa (iECA). En un modelo canino de SA ligado al cromosoma X, el tratamiento con iECA tuvo efectos benéficos en la función renal, estructura renal y supervivencia.⁴⁴ En la mayoría de los pacientes tratados con iECA, hay una disminución inicial en la velocidad de filtración glomerular, que se explica por los efectos hemodinámicos del fármaco. Proesmans y Van

Dyck⁴⁵ reportaron a 10 niños con SA y proteinuria igual o mayor de 350 mg/24 horas, con velocidad de filtración glomerular por arriba de 80 mL/min/1.73 m²SC, que recibieron enalapril por cinco años; observaron disminución en la proteinuria y preservación de la velocidad de filtración glomerular; sin embargo, no se trató de un estudio aleatorizado comparativo.

Ciclosporina. En casos de síndrome nefrótico, varios grupos han utilizado ciclosporina, inhibidor de calcineurina que tiene efecto antiproteínico en varias glomerulopatías, tanto humanas como experimentales,⁴⁶ y se ha sugerido que el reducir la proteinuria puede retardar la progresión del daño renal;⁴⁷ sin embargo, se debe tener cuidado con el uso prolongado por el efecto nefrotóxico del medicamento.⁴⁸

Espironolactona. En un estudio de cinco pacientes con SA, que continuaban con proteinuria a pesar del tratamiento con iECA o con antagonistas de receptores de angiotensina, Kaito y col.⁴⁹ agregaron espironolactona como antagonista de receptor de mineralocorticoides; después de un seguimiento a 18 meses observaron reducción significativa en la proteinuria con esta combinación, sin deterioro en la función renal o hiperkalemia.

Tratamientos en experimentación

La disponibilidad de modelos animales de SA, tanto murinos²⁰ como caninos,¹⁵ ha permitido realizar estudios de tratamiento que en un futuro podrán aplicarse a seres humanos; entre éstos destacan:

Inhibidores de 3-hidroxi-3-metaglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA). Se ha reportado que los hipolipemiantes inhibidores de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, paso inicial limitante en la síntesis del colesterol, tienen efectos pleiotrópicos, por los que modulan la producción de tejido conectivo; Koepke y col.⁵⁰ realizaron un estudio en un modelo murino, en el que se anuló la expresión del gen *COL4A3* (*knockout*), usando como tratamiento cerivastatina, encontrando que esta terapia prolonga la vida de los ratones, reduce la proteinuria y retarda la uremia. Estos efectos se asociaron a disminución en la fibrosis renal y en el infiltrado inflamatorio por células T, macrófagos y miofibroblastos en el tejido renal.

Trasplante de células madre. Poulson y col.,⁵¹ y Prodromidri y col.⁵² realizaron un estudio en ratones *knockout* para *COL4A3* que recibieron trasplante de médula ósea de ratones normales (salvajes o *Wild type*), encontrando que los ratones trasplantados tuvieron expresión de colágena $\alpha 3$ en el glomérulo por inmunofluorescencia; el ARN mensajero de dicha proteína se pudo detectar por

PCR, y concluyen que estos alentadores resultados se pueden deber a generación de podocitos sin el defecto genético.

Pronóstico

Jais y col.⁵³ reportaron que en 195 familias europeas con mutaciones en *COL4A5* la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal terminal y sordeza antes de los 40 años fue de 12 y 10%, respectivamente, en mujeres heterocigotas, mientras que en hombres homocigotos fue de 90 y 80%, respectivamente. El riesgo de progresar a uremia terminal se incrementó notablemente en las mujeres después de los 60 años.

Hasta el momento, el trasplante renal es el tratamiento de elección para la uremia terminal por SA. La supervivencia del injerto de los pacientes con SA es similar a la de los pacientes con otras causas de uremia.

La nefritis antimembrana basal post-trasplante que se presenta en 3 a 4% de los pacientes con SA se debe a la generación de una respuesta aloinmune en contra del dominio NCI de la colágena $\alpha 3$. $\alpha 4$. $\alpha 5$ (IV), presente en el riñón trasplantado pero ausente de las membranas basales del paciente con SA.⁵⁴⁻⁵⁶ Clínicamente se manifiesta como una nefritis rápidamente progresiva y generalmente ocasiona pérdida del injerto; la presencia de los aloanticuerpos puede comprometer un segundo injerto.^{57,58}

Referencias

1. Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine* (Baltimore). 1999; 78: 338-60.
2. Thomer PS. Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2007; 106: c82-8.
3. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int*. 1996; 50: 1445-63.
4. Bazina M, Glavina-Durdov M, Scukanec-Spoljar M. Epidemiology of renal disease in children in the region of southern Croatia: a 10-year review of regional renal biopsy databases. *Med Sci Monit*. 2007; 13: CR172-6.
5. Gretz N, Broyer M, Brunner FP. Alport's syndrome as a cause of renal failure in Europe. *Pediatr Nephrol*. 1987; 1: 411-5.
6. Persson U, Hertz JM, Wieslander J, Segelmark M. Alport syndrome in southern Sweden. *Clin Nephrol*. 2005; 64: 85-90.
7. Heidet L, Arrondel C, Forestier L. Structure of the human type IV collagen gene *COL4A3* and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 97-106.
8. Hou P, Chen Y, Ding J, Li G, Zhang H. A novel mutation of *COL4A3* presents a different contribution to Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Am J Nephrol*. 2007; 27: 538-44.

9. Longo I, Porcedda P, Mari F. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int.* 2002; 61: 1947-56.
10. Longo I, Scala E, Mari F. Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 665-71.
11. Slajpah M, Gorinsek B, Berginc G. Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. *Kidney Int.* 2007; 71: 1287-95.
12. 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: 2514-27.
13. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2543-56.
14. Erickson AC, Couchman JR. Still more complexity in mammalian basement membranes. *J Histochem Cytochem.* 2000; 48: 1291-306.
15. Kefalides NA. A collagen of unusual composition and a glycoprotein isolated from canine glomerular basement membrane. *Biochem Biophys Res Commun.* 1966; 22: 26-32.
16. Boyd CD, Toth-Fejel SE, Gadi IK. The genes coding for human pro alpha 1 (IV) collagen and pro alpha 2 (IV) collagen are both located at the end of the long arm of chromosome 13. *Am J Hum Genet.* 1988; 42: 309-14.
17. Mariyama M, Zheng K, Yang-Feng TL, Reeders ST. Colocalization of the genes for the alpha 3 (IV) and alpha 4 (IV) chains of type IV collagen to chromosome 2 bands q35-q37. *Genomics.* 1992; 13: 809-13.
18. Myers JC, Jones TA, Pohjolainen ER. Molecular cloning of alpha 5(IV) collagen and assignment of the gene to the region of the X chromosome containing the Alport syndrome locus. *Am J Hum Genet.* 1990; 46: 1024-33.
19. Boutaud A, Borza DB, Bondar O. Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain specificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NCI domains. *J Biol Chem.* 2000; 275: 30716-24.
20. Cosgrove D, Kalluri R, Miner JH, Segal Y, Borza DB. Choosing a mouse model to study the molecular pathobiology of Alport glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2007; 71: 615-8.
21. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 649-57.
22. Kashtan CE. Familial hematurias: what we know and what we don't. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1027-35.
23. García-Delgado C, Gordillo-Paniagua G. Epidemiological study in 4 family units with Alport's syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1981; 38: 887-902.
24. Cruz-Robles D, García-Torres R, Antignac C. Three novel mutations in the COL4A5 gene in Mexican Alport syndrome patients. *Clin Genet.* 1999; 56: 242-3.
25. Gubler MC, Heidet L, Antignac C. Inherited glomerular diseases. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 517-42.
26. Gubler MC, Heidet L, Antignac C. Alport syndrome or progressive hereditary nephritis with hearing loss. *Nephrol Ther.* 2007; 3: 113-20.
27. Rahman W, Banerjee S. Giant macular hole in Alport syndrome. *Can J Ophthalmol.* 2007; 42: 314-5.
28. Shaw EA, Colville D, Wang YY. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 104-8.
29. Heidet L, Boye E, Cai Y. Somatic deletion of the 5' ends of both the COL4A5 and COL4A6 genes in a sporadic leiomyoma of the esophagus. *Am J Pathol.* 1998; 152: 673-8.
30. Heidet L, Cohen-Solal L, Boye E. Novel COL4A5/COL4A6 deletions and further characterization of the diffuse leiomyomatosis-Alport syndrome (DL-AS) locus define the DL critical region. *Cytogenet Cell Genet.* 1997; 78: 240-6.
31. Mothes H, Heidet L, Arrondel C. Alport syndrome associated with diffuse leiomyomatosis: COL4A5-COL4A6 deletion associated with a mild form of Alport nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 70-4.
32. Gubler MC. Diagnosis of Alport syndrome without biopsy? *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 621-5.
33. Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1499-505.
34. Rana K, Wang YY, Powell H. Persistent familial hematuria in children and the locus for thin basement membrane nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1729-37.
35. Massella L, Onetti-Muda A, Faraggiana T, Bette C, Renieri A, Rizzoni G. Epidermal basement membrane alpha 5 (IV) expression in females with Alport syndrome and severity of renal disease. *Kidney Int.* 2003; 64: 1787-91.
36. Hamiwka LA, George DH, Grisaru S, Midgley JP. Discordance between skin biopsy and kidney biopsy in an X-linked carrier of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1050-3.
37. Patey-Mariaud de Serre N, Garfa M, Bessieres B, Noel LH, Knebelmann B. Collagen alpha 5 and alpha 2 (IV) chain coexpression: analysis of skin biopsies of Alport patients. *Kidney Int.* 2007; 72: 512-6.

38. Tazon-Vega B, Ars E, Burset M. Genetic testing for X-linked Alport syndrome by direct sequencing of COL4A5 cDNA from hair root RNA samples. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50: 257 e1-14.
39. Kashtan CE, Kleppel MM, Gubler MC. Immunohistologic findings in Alport syndrome. *Contrib Nephrol.* 1996; 117: 142-53.
40. Rayat CS, Joshi K, Dey P, Sakhuja V, Minz RW, Datta U. Glomerular morphometry in biopsy evaluation of minimal change disease, membranous glomerulonephritis, thin basement membrane disease and Alport's syndrome. *Anal Quant Cytol Histol.* 2007; 29: 173-82.
41. Kleppel MM, Santi PA, Cameron JD, Wieslander J, Michael AF. Human tissue distribution of novel basement membrane collagen. *Am J Pathol.* 1989; 134: 813-25.
42. Gubler MC, Knebelmann B, Beziou A. Autosomal recessive Alport syndrome: immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int.* 1995; 47: 1142-7.
43. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 651-7.
44. Grodecki KM, Gains MJ, Baumal R. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *J Comp Pathol.* 1997; 117: 209-25.
45. Proesmans W, Van Dyck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 271-5.
46. Desassis J, Raats C, Bakker M, van der Born J, Berden J. Antiproteinuric effect of ciclosporin A in adriamycin nephropathy in rats. *Nephron.* 1997; 75: 336-41.
47. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 26-32.
48. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, Gagnadoux MF, Grunfeld JP, Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 57-63.
49. Kaito H, Nozu K, Lijima K. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1824-9.
50. Koepke ML, Weber M, Schulze-Lohoff E, Beirowski B, Segerer S, Gross O. Nephroprotective effect of the HMG-CoA-reductase inhibitor cerivastatin in a mouse model of progressive renal fibrosis in Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1062-9.
51. Poulsom R, Prodromidi EI, Pusey CD, Cook HT. Cell therapy for renal regeneration—time for some joined-up thinking? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 3349-53.
52. Prodromidi EI, Poulsom R, Jeffery R. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. *Stem Cells.* 2006; 24: 2448-55.
53. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: An "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2603-10.
54. Borza DB. Autoepitopes and alloepitopes of type IV collagen: role in the molecular pathogenesis of anti-GBM antibody glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol.* 2007; 106: e37-43.
55. Kang JS, Kashtan CE, Turner AN, Heidet L, Hudson BG, Borza DB. The alloantigenic sites of alpha 3, alpha 4, alpha 5 (IV) collagen: pathogenic X-linked Alport alloantibodies target two accessible conformational epitopes in the alpha 5 NCI domain. *J Biol Chem.* 2007; 282: 10670-7.
56. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2007. DOI 10.1007/s00467-007-0559-2.
57. Browne G, Brown PA, Tomson CR. Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 675-81.
58. Abrahamson DR, Isom K, Roach E. Laminin compensation in collagen {alpha} 3 (IV) knockout (Alport) glomeruli contributes to permeability defects. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2465-72.