
¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE ALPORT?

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Es una afectación hereditaria rara³ caracterizada por:

- Afectación renal con presencia de sangre en la orina (denominado hematuria) y una evolución progresiva que lleva a la insuficiencia renal.
- Disminución de la audición, también de evolución gradual.

Historia

El estudio de la misma familia durante 3 generaciones de médicos fue lo que permitió la identificación del síndrome de Alport en Inglaterra. A finales del siglo XIX, un primer médico describió la hematuria que sufrieron 12 miembros de una misma familia repartidos en 2 generaciones. Veinte años después, un segundo médico observó que la evolución había ido hacia la insuficiencia renal terminal en varios miembros de esa familia. Finalmente en 1927, el médico Cecil Alport se dio cuenta que por un lado muchos de los miembros de esta familia eran sordos y por otro lado que el daño renal severo en varones contrastaba con el daño renal no tan severo en las mujeres.

La enfermedad permaneció como un misterio hasta la década de 1970, cuando el estudio por microscopía electrónica del riñón reveló anomalías propias de la membrana basal glomerular: engrosamiento irregular o en ocasiones un adelgazamiento. Desde entonces, la demostración de esas anomalías en un fragmento de riñón del paciente permitió el diagnóstico del síndrome de Alport.

Las anomalías de la membrana basal y sus consecuencias

En la década de los 90 se descubrió que la causa del síndrome de Alport radicaba en la alteración de la membrana basal glomerular.

³ Su prevalencia se estima en uno de cada 50.000 nacimientos.

LAS CADENAS ALFA DEL COLÁGENO IV

Normalmente el colágeno IV, componente esencial de la membrana basal glomerular, aparece compuesto por una red de cadenas alfa 3, cadenas alfa 4, cadenas alfa 5 (véase página 10).

En el síndrome de Alport, una de las cadenas es anormal.

La anomalía puede afectar:

- La cadena alfa 3;
- La cadena alfa 4;
- La cadena alfa 5.

Cuando alguna de estas cadenas es anormal, toda la red de colágeno IV es anormal lo que conlleva a una alteración progresiva de la membrana basal glomerular.

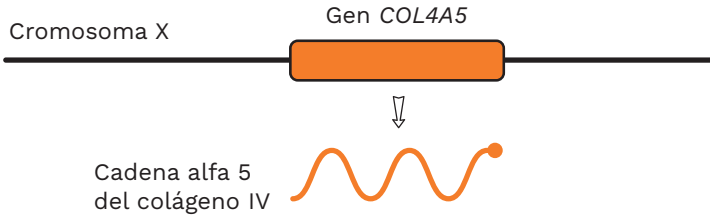
Son estas anomalías bioquímicas de la membrana basal glomerular las que interrumpen la filtración de la sangre en los glomérulos, lo que lleva a la aparición de síntomas urinarios, hematuria y proteinuria, responsables de la alteración progresiva de que los glomérulos se conviertan en fibrosos e incapaces de asegurar el buen funcionamiento de los riñones. La evolución es gradual y lleva a la insuficiencia renal terminal que requiere de un tratamiento de diálisis y del trasplante renal.

Estas cadenas alfa también están presentes en el oído interno y en los ojos. Sus anomalías son responsables del daño al oído y a los ojos pueden estar asociadas con insuficiencia renal.

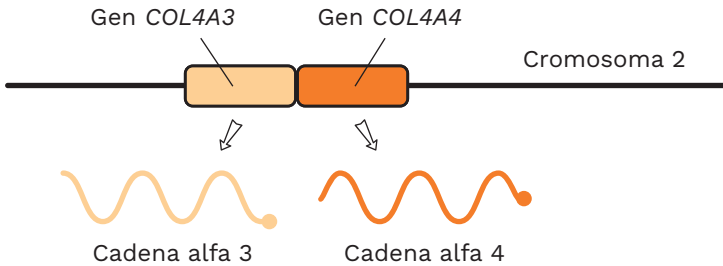
Un poco de genética

Los genetistas demostraron que el síndrome de Alport podría ser transmitido de acuerdo a los diferentes modos de transmisión, que se producían cuando los genes que conducen a la producción de alfa 3, alfa 4 y alfa 5 se encuentran mutados.

En 1990, el gen que codifica la cadena de colágeno alfa 5, se localizó en el cromosoma X. Este gen se denominó *COL4A5* (es decir, colágeno IV, cadena alfa 5).



En 1994, los dos genes que determinan respectivamente la producción de cadenas alfa 3 y alfa 4 de colágeno IV, se localizaron en el cromosoma 2, uno al lado del otro. Fueron nombrados *COL4A3* y *COL4A4*.



Actualmente, no es suficiente decir que una persona tiene un síndrome Alport. Debemos tratar de especificar cuál es el modo de transmisión en su familia.

MODOS DE TRANSMISIÓN DEL SÍNDROME DE ALPORT

Puede transmitirse de las siguientes formas: dominante ligado al cromosoma X, autosómico recesivo, o autosómico dominante.

El modo de transmisión depende del gen mutado. La evolución de la enfermedad renal y su asociación con las manifestaciones extra-renales varían según el gen mutado. En consecuencia, las decisiones a tomar no son idénticas en todas las formas.

Síndrome de Alport ligado al cromosoma X

Las mutaciones del gen *COL4A5* que conducen a la fabricación de una proteína anormal o ausente, son las responsables de la enfermedad.

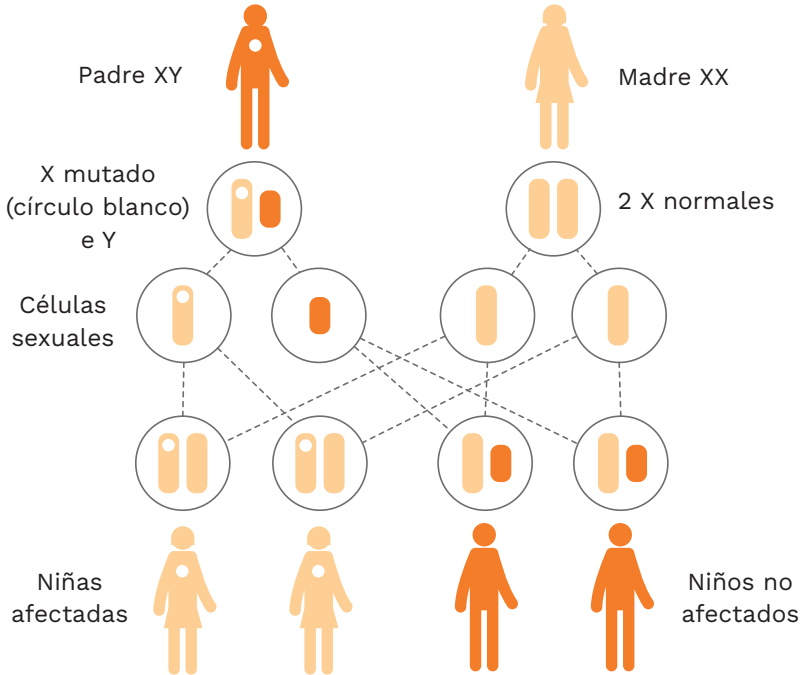
Esta es la forma más común de síndrome de Alport que afecta aproximadamente al 85% de las familias. Por esta alta frecuencia, se conocen bien las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad.

Se han identificado más de 300 mutaciones. Casi podemos decir que cada familia tiene una mutación particular. Pero debido a las dificultades que implica el gran tamaño del gen y pese al considerable progreso técnico, existen mutaciones que aún no están identificadas en algunas familias.

¿CUÁL ES EL RIESGO DE TRANSMITIR LA ENFERMEDAD A LOS NIÑOS?

De esta forma, basta con que uno de los padres lleve el gen mutado en el cromosoma X para que aparezca la enfermedad. Hay dos tipos posibles de unión que deben ser tenidos en cuenta.

UNIÓN DE UN PADRE AFECTADO Y UNA MADRE NO AFECTADA

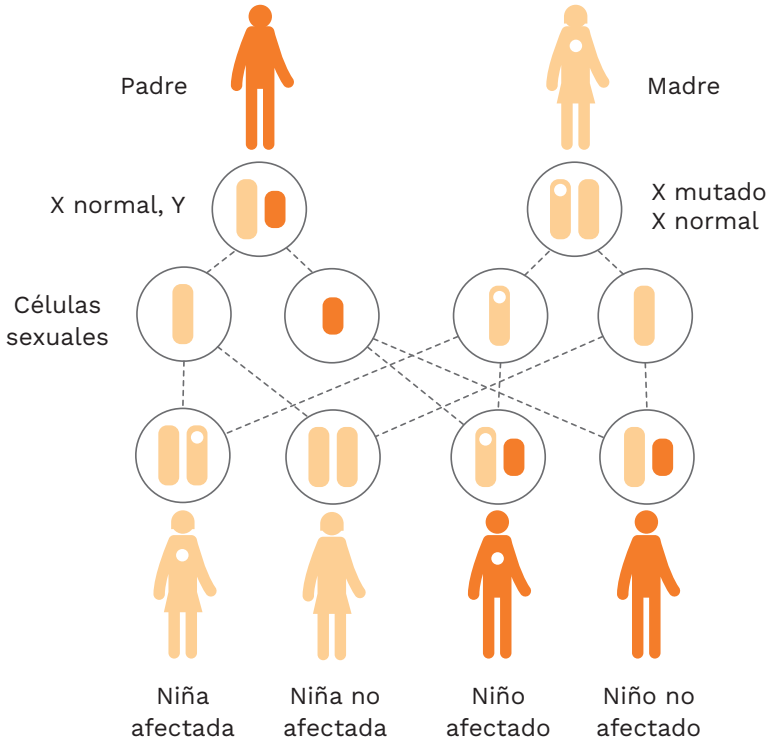


El cromosoma X del padre porta el gen mutado. Cada hijo hereda al azar uno de los cromosomas sexuales del padre y de la madre.

Las niñas que reciben el cromosoma X del padre: todas resultan afectadas.

Los niños reciben el cromosoma Y: todos resultan no afectados.

UNIÓN DE UNA MADRE AFECTADA Y UN PADRE NO AFECTADO



En esta madre, uno de los cromosomas X porta el gen mutado y el otro porta el gen normal.

La mitad de las niñas y la mitad de los niños reciben el cromosoma X que porta el gen normal: aparecen como no afectados.

La mitad de los niños y la mitad de las niñas reciben el cromosoma X portador del gen mutado: resultan afectados.

Pero estos porcentajes son teóricos. El azar puede hacer que en una familia de 3 niños, por ejemplo, encontremos 0, o 1 o 2 o 3 niños afectados.

¿POR QUÉ NOTAMOS DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN DE UNA MUJER A OTRA?

Si bien muchas mujeres no presentan signos de fallo renal, la afectación renal puede evolucionar en algunas necesidad de diálisis o trasplante.

Estas diferencias se explican por un proceso complejo⁴ y aún no totalmente esclarecido: «la inactivación del cromosoma X». Dentro de cada célula femenina, sólo un cromosoma X está activo. El segundo cromosoma X está inactivo, lo que significa que los productos genéticos de este segundo cromosoma no se fabrican.

Esta inactivación ocurre durante la vida embrionaria. En una célula dada, la inactivación de uno de los cromosomas X se debe enteramente al azar. Una vez establecida, la inactivación se transmite a las células hijas durante la división celular.

En el riñón, la proporción de células que sintetizan colágeno IV normal requerida para el buen funcionamiento de la membrana basal varía de una mujer a otra, incluso entre mujeres de la misma familia. Estas células se presentan, por lo general, en un número lo suficientemente justo que hace que dichas mujeres solo tengan pocas manifestaciones de la enfermedad, a veces una hematuria microscópica que refleja alguna fragilidad de la membrana basal glomerular. Pero cuando la mayoría de los cromosomas que lleva el gen normal están inactivos, la enfermedad evoluciona hacia insuficiencia renal.

Síndrome de Alport autosómico recesivo

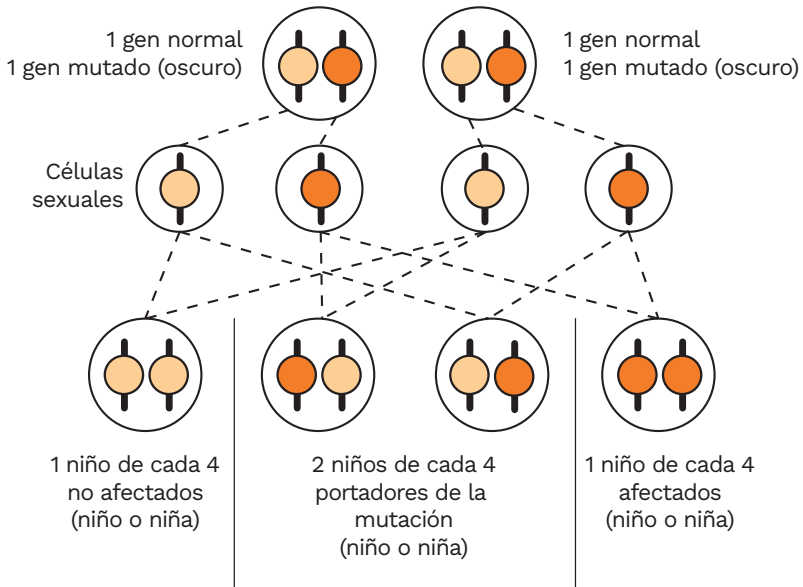
Esta forma afecta a alrededor del 15% de las familias. Las manifestaciones clínicas y la evolución son bien conocidas. Presentan dos mutaciones al mismo tiempo en uno de los genes *COL4A3* o *COL4A4* que son los causantes de la enfermedad.

¿CUÁL ES EL RIESGO DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LOS NIÑOS?

La enfermedad aparece en el niño, indistintamente de su sexo cuando ha recibido el gen mutado tanto de su padre como de su madre.

4 Este proceso no es peculiar del síndrome de Alport, pero es fisiológico.

UNIÓN DE 2 PADRES PORTADORES DEL GEN MUTADO



Esta pareja tiene, en cada nacimiento, una probabilidad del 25% de tener un hijo enfermo, 25% de tener un niño sano y 50% de tener un hijo portador del gen mutado.

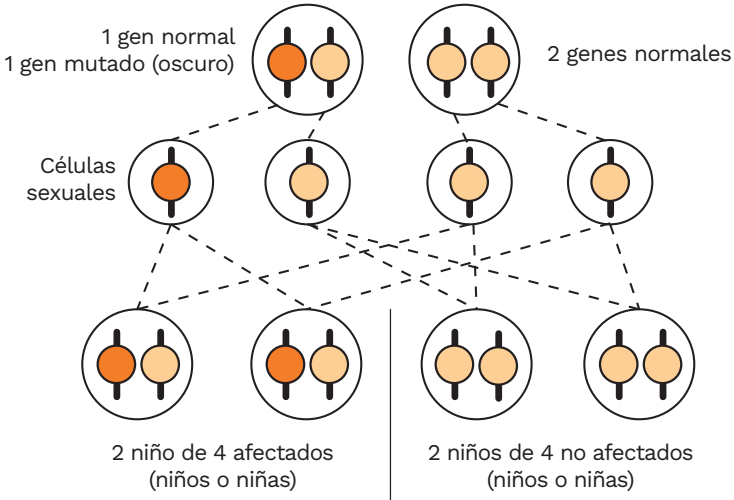
Síndrome de Alport autosómico dominante

Esta forma de síndrome de Alport es de lenta evolución y cada vez más se diagnostican nuevos casos. Presentan una mutación en uno de los genes *COL4A3* o *COL4A4* que son los que provocan la enfermedad.

¿CUÁL ES EL RIESGO DE TRANSMITIR LA ENFERMEDAD A LOS NIÑOS?

La enfermedad puede aparecer en niños que, independientemente de su sexo, reciben el gen mutado del padre o madre afectado.

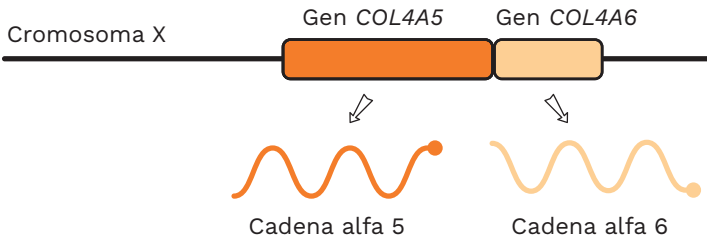
UNIÓN DE UN PADRE/MADRE PORTADOR/A DEL GEN MUTADO Y DE UN PADRE/MADRE NO AFECTADA



Cada niño, independientemente de su sexo, hereda al azar uno de los dos cromosomas paternos y uno de los dos cromosomas maternos. En este caso esta pareja tiene, en cada nacimiento, un 50% de probabilidad de tener un hijo enfermo y un 50% de probabilidad de tener un hijo sano.

Una forma particular: síndrome de Alport y leiomiomatosis

El gen *COL4A6* se encuentra junto al gen *COL4A5* en el cromosoma X, determinando la fabricación de una proteína que no entra en la constitución de una cadena de colágeno de la membrana basal glomerular, pero está presente en la membrana basal de las células musculares lisas de ciertos tejidos.



En pacientes con leiomiomatosis, la mutación es peculiar: se trata de una deleción que elimina parte del gen *COL4A5*, lo que explica las manifestaciones renales del síndrome de Alport, sino también parte del gen *COL4A6*. La transmisión está ligada al cromosoma X.

Síndromes diferentes: insuficiencia renal y anomalías de plaquetas sanguíneas

Históricamente, hablábamos de la Anomalía de May-Hegglin. El Síndrome de Fechtner, el Síndrome de Epstein o el Síndrome de Sebastian cuando existía la asociación de anomalías plaquetarias sanguíneas (en cantidades pequeñas, de gran tamaño y con anomalías funcionales) con una insuficiencia renal progresiva que se desencadena en la enfermedad renal terminal, acompañada a veces de disminución de la audición y cuya transmisión era autosómica dominante.

De hecho, estas enfermedades eran parte del diagnóstico diferencial del Síndrome de Alport pero no eran un síndrome de Alport⁵. No están relacionadas con el colágeno tipo IV. El gen responsable de estos síndromes mencionados anteriormente, es el *MYH9*, localizado en el cromosoma 22. Este regula la fabricación de una proteína pequeña, una cadena de miosina. Esta cadena se expresa en el riñón, a nivel de la célula epitelial del glomérulo, adyacente a la membrana basal glomerular, en el oído interno y en las plaquetas. Actualmente, la afectación renal asociada a este gen se denomina Nefropatía por *MYH9*.

5 Estos son los síndromes de Fechtner o Epstein. Pacientes con síndrome de Fechtner presentan cataratas.