
ESTUDIO GENÉTICO, BIOPSIA CUTÁNEA Y BIOPSIA RENAL

Estudio genético

El diagnóstico de certeza es el estudio genético, disminuyendo el riesgo de complicaciones del diagnóstico por biopsia renal. El estudio genético nos informará si el paciente tiene una mutación en el gen *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5*. El caso índice se suele estudiar mediante un panel de genes, es decir que se miran los 3 genes al mismo tiempo y además existe la posibilidad de valorar otros genes que podrían dar una manifestación clínica parecida al Alport y que finalmente no lo sea. Una vez identificada la mutación en el gen correspondiente, se realiza el estudio genético en los demás familiares que lo deseen. Una vez que se ha realizado el diagnóstico, se debe realizar consejo genético explicando las opciones reproductivas.

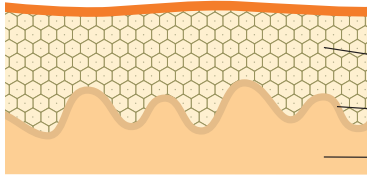
Biopsia cutánea

La red de colágeno IV presente en la membrana basal de la piel es complejo, formado por las cadenas alfa 1, alfa 2, alfa 5 y alfa 6. Las cadenas alfa 3 y alfa 4 no se expresan. Esta técnica está en desuso.

TÉCNICA DE ESTUDIO Y RESULTADOS

Normalmente

El estudio de inmunohistoquímica de un fragmento de piel se realiza con anticuerpos específicos para revelar las diferentes cadenas alfa del colágeno IV. La cadena alfa 5 está presente en la membrana basal normal mientras que las cadenas alfa 3 y alfa 4 están ausentes (a).

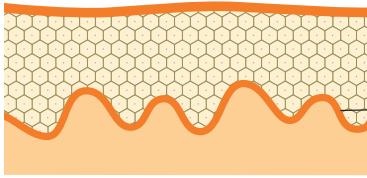


Corte de una piel normal

Epidermis

Membrana basal

Dermis



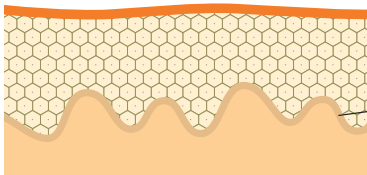
Estudio
inmunohistoquímico (a)

El anticuerpo anti-cadena
alfa 5 se fija continuamente
a lo largo de la membrana
basal

Varones con síndrome de Alport ligado al cromosoma X

El estudio de una biopsia de piel puede mostrar:

- En tres cuartas partes de los varones, la ausencia de la cadena alfa 5, que afirma que este varón tiene un síndrome de Alport ligado con el cromosoma X (b).
- En una cuarta parte de los varones, la presencia normal de la cadena alfa 5, lo que no permite ni excluye el diagnóstico de síndrome de Alport (a).



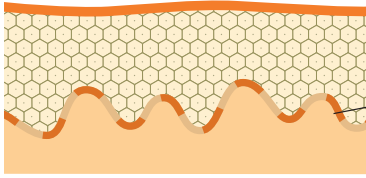
Estudio
inmunohistoquímico (b)

El anticuerpo anti-cadena
alfa 5 no se fija a lo largo
de la membrana basal

Mujeres con síndrome de Alport ligado al cromosoma X

El estudio de una biopsia de la piel puede mostrar:

- A veces, la ausencia de la cadena alfa 5, que permite afirmar que esta mujer presenta las anomalías del síndrome de Alport relacionadas con el cromosoma X (b).
- Con mayor frecuencia, una unión discontinua del anticuerpo anti-cadena alfa 5, que también permite afirmar que esta mujer tiene las anomalías del síndrome de Alport (c).
- La presencia normal de la cadena alfa 5 lo que no permite ni excluye la confirmación del diagnóstico (a).



Estudio
inmunohistoquímico (c)

El anticuerpo anti-cadena
alfa 5 se fija de forma
discontinua a lo largo de
la membrana basal

En pacientes con síndrome de Alport autosómico recesivo o dominante el estudio de inmunohistoquímico no muestra anomalía (a).

Actualmente no se utiliza para el diagnóstico de síndrome de Alport.

Las diferencias de expresión de la cadena alfa 5, en las mujeres particularmente, pueden dificultar sin embargo el diagnóstico.

Biopsia renal

INDICACIONES

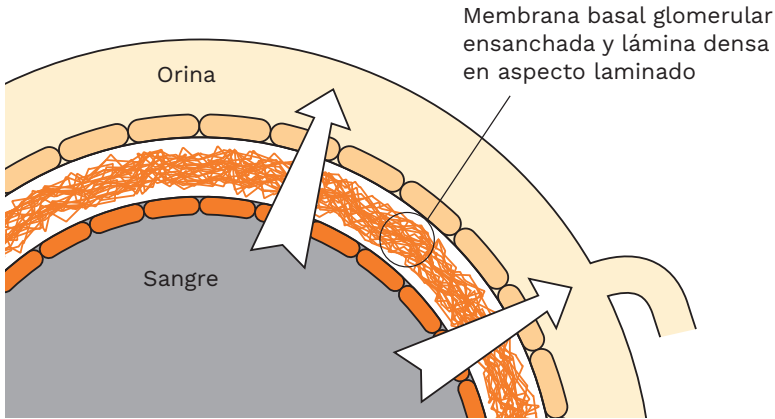
Hace unos años se realizaba una biopsia renal en todos los pacientes con sospecha de la enfermedad de Alport. Actualmente no se hace de rutina una biopsia renal en el diagnóstico de Alport porque el estudio genético es el mejor método para el diagnóstico. Sin embargo, en aquellos pacientes que tienen una evolución clínica que no coincide con lo habitual, algunas veces es necesario hacer una biopsia renal para descartar otras enfermedades asociadas, pero no para hacer el diagnóstico de Alport.

TÉCNICAS DE ESTUDIO Y RESULTADOS

Microscopia óptica

Evalúa la severidad de las lesiones. El aspecto del riñón depende de cuándo se realiza la biopsia.

Al principio, el riñón se ve a menudo normal; la presencia de glóbulos rojos en las luces del tubo sugiere la presencia de sangre en la orina. Más tarde, aparecen lesiones de glomérulos, de los tubos y del tejido intersticial que aumentan con el tiempo y dan pie a la progresión de la insuficiencia renal.



Microscopia electrónica

Destaca anomalías de la membrana glomerular basal.

La característica del síndrome de Alport es un ensanchamiento de la membrana glomerular basal (cuyo grosor puede ir hasta 1.200 nanómetros). Este ensanchamiento es irregular y se combina con un aspecto laminado de la lámina densa, la zona central de la pared (comparar con riñón normal página 9).

En los niños, algunos segmentos de la pared muestran anomalías características mientras que otros segmentos de la pared son anormalmente delgados. Confirmar el diagnóstico en la infancia puede ser difícil.

En el paciente adulto, en la mayoría de los casos, la mayoría de las paredes de los capilares glomerulares tienen anomalías características. Sin embargo, del 10 al 20% de los casos, las paredes son anormalmente delgadas (el espesor no excede los 250 nanómetros) y permanecerán así a lo largo de la evolución⁷.

Estas alteraciones de la membrana basal glomerular (ensanchadas con un aspecto laminado o anormalmente delgado) aparecen en las tres formas de síndrome de Alport.

Inmunohistoquímica

Tal y como se realizaba en la piel, se utilizan los anticuerpos dirigidos contra las diferentes cadenas alfa de colágeno IV. Hay una buena correlación entre las anomalías observadas en la piel y en el riñón. No obstante, un resultado normal no excluye el diagnóstico.

⁷ También se observan membranas basales glomerulares delgadas en pacientes con hematuria microscópica, evolución favorable, sin afectación extra-renal y transmitida según la forma autosómica dominante. Este daño renal también se debe a una mutación de uno de los genes *COL4A3* o *COL4A4*.