

SÍNDROME DE ALPORT

Un libro para los pacientes y sus familias

AIRG
España



www.airg-e.org

SÍNDROME DE ALPORT

Guía para pacientes y familiares

*Para los pacientes que no residan en España
deberán realizarse las modificaciones necesarias
por parte de sus médicos especialistas.*

Puede solicitar este libro a la siguiente dirección:

Asociación AIRG-E
Rector Triadó, 31, bajos
08014 Barcelona
Tel. 690302872
info@airg-e.org

O bien en la página web:
www.airg-e.org

Título original: *Le Syndrome d'Alport*
©AIRG-France. Edición 2007

Traducción de la edición francesa: Susana Carvajal Arjona

Primera edición en castellano, junio 2020
©AIRG-E. Asociación para la información y la investigación de
las enfermedades renales genéticas
Impresión Offset Derra. Badalona (Barcelona)
Depósito legal: B-12430-2020
ISBN: 978-84-09-21578-2

Los autores

Pr CORINNE ANTIGNAC	Unidad 574 Inserm Hospital Necker Niños Enfermos, Paris
Pr HÉLÈNE DOLLFUS	Departamento de Genética médica Hospital de Hautepierre, Estrasburgo
Dr MARIE-CLAIRE GUBLER	Unidad 574 Inserm Hospital Necker Niños Enfermos, Paris
Dr LAURENCE HEIDET	Unidad 574 Inserm Hospital Necker Niños Enfermos, Paris
Pr BERTRAND KNEBELMANN	Unidad de Nefrología Hospital Necker Niños Enfermos, Paris
Dr MICHELINE LÉVY	Unidad 535 Inserm Hospital Paul Brousse, Villejuif
Pr CHANTAL LOIRAT	Departamento de Nefrología Hospital Robert Debré, Paris
Dr STÉPHANE ROMAN	Departamento ORL pediátrica CHU Timone, Marsella

Coordinación: Micheline Lévy

Revisión y actualización de la edición de AIRG-E:

Dra. MONICA FURLANO	Fundació Puigvert, Barcelona
Dra. ROSER TORRA	Fundació Puigvert, Barcelona
Dra. M. DEL PRADO VENEGAS	Hospital de Sant Pau, Barcelona

SUMARIO

ALGUNOS CONOCIMIENTOS INDISPENSABLES	7
El riñón normal	
El glomérulo normal	
Algunos conocimientos de genética	
¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE ALPORT?	17
Historia	
Las anomalías de la membrana basal y sus consecuencias	
Un poco de genética	
Síndrome de Alport dominante ligado al cromosoma X	
Síndrome de Alport autosómico recesivo	
Síndrome de Alport autosómico dominante	
Una forma particular: síndrome de Alport y leiomiomatosis	
Síndromes diferentes: insuficiencia renal y anomalías de plaquetas sanguíneas	
MANIFESTACIONES RENALES	27
Forma ligada al cromosoma X	
En el niño	
En la niña	
Forma autosómica recesiva	
Forma autosómica dominante	
ESTUDIO GENÉTICO, BIOPSIA CUTÁNEA Y BIOPSIA RENAL	33
Estudio genético	
Biopsia cutánea	
Biopsia renal	

TRATAMIENTO Y CUIDADO DE LA ENFERMEDAD RENAL	37
Hematuria aislada	
Hematuria y proteinuria	
Hipertensión arterial	
Insuficiencia renal	
Otros problemas médicos	
Cuidado y tratamiento en el niño	
El embarazo	
DIÁLISIS Y TRASPLANTE	48
Diálisis	
Trasplante	
TRATAMIENTO Y CUIDADO DE OTRAS AFECTACIONES NO RENALES	51
Afectación auditiva	
Afectación ocular	
Los leiomiomas	
CONSEJO GENÉTICO, DIAGNÓSTICO GENÉTICO, PRENATAL, PREIMPLANTACIONAL	58
Pruebas de diagnóstico genético	
Diagnóstico prenatal	
Diagnóstico preimplantacional	
LA INVESTIGACIÓN	61
LÉXICO	62

ALGUNOS CONOCIMIENTOS INDISPENSABLES

El riñón normal

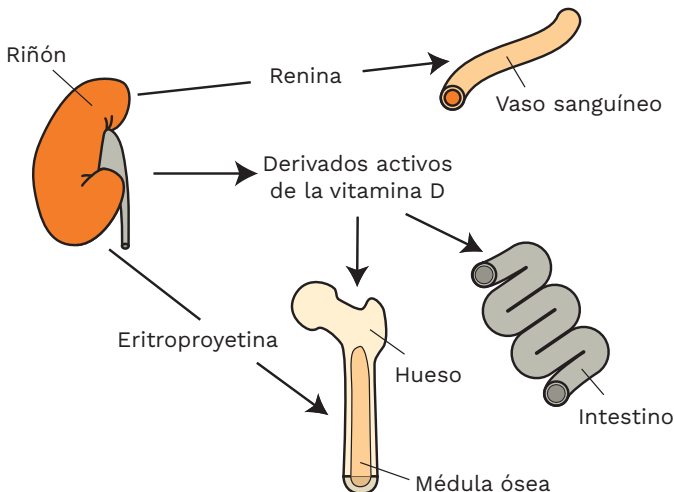
¿CUÁLES SON LAS FUNCIONES DE LOS RIÑONES?

Los riñones mantienen el equilibrio interno del organismo regulando las entradas y las salidas de agua y de electrolitos (sodio, cloro, calcio, fósforo, potasio, magnesio, bicarbonato).

Su función reside también en la eliminación de sustancias, en particular los desechos que el organismo necesita eliminar.

Además el riñón es un órgano que fabrica:

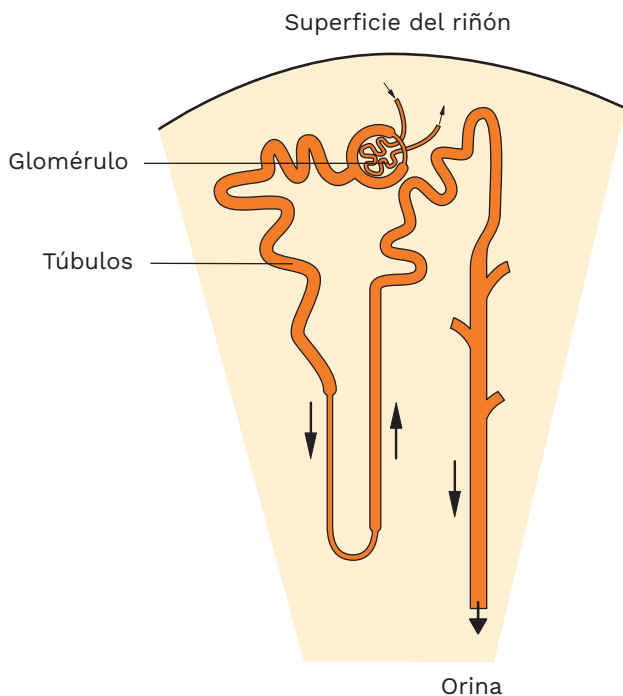
- La eritropoyetina (EPO) que estimula la formación de glóbulos rojos en la sangre.
- La renina que juega un papel esencial en la regulación de la tensión arterial.
- La forma activa de la vitamina D que permite la solidificación de los huesos y la absorción de calcio por los intestinos.



¿CUÁL ES SU ESTRUCTURA?

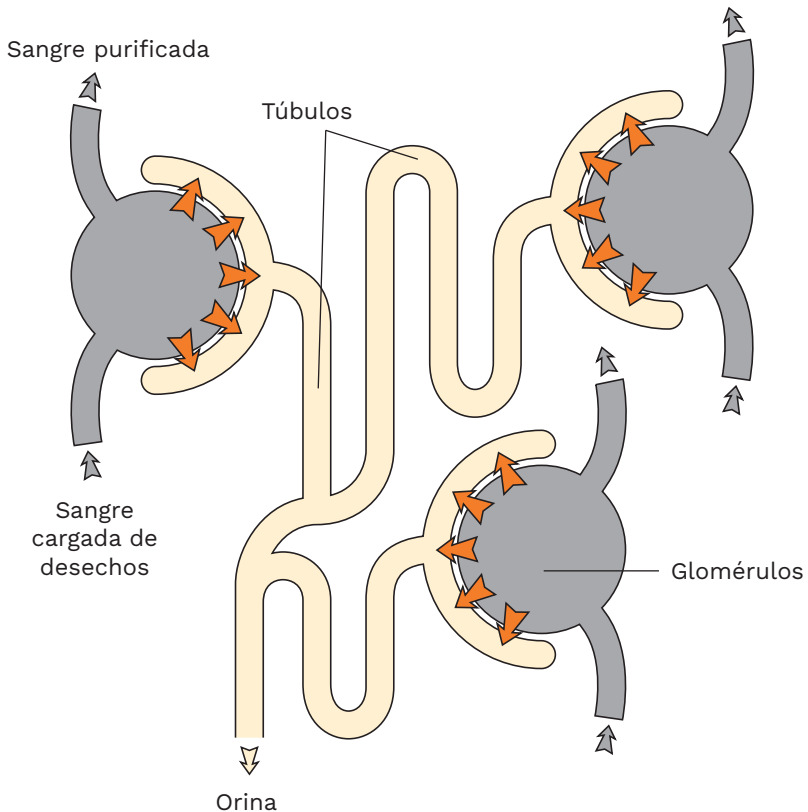
Los dos riñones están situados a los dos costados de la columna vertebral, en la parte posterior del abdomen. Cada uno de ellos está compuesto de un millón de pequeñas unidades funcionales llamadas nefronas. Estas nefronas se encuentran dispersas en el tejido intersticial y se entrecruzan con vasos sanguíneos que llevan la sangre al interior del riñón.

Una nefrona normal comienza por un filtro, el glomérulo, a través del cual se forma una orina primitiva. Esta recorre un largo tubo, el túbulo y sufre varias modificaciones. Los túbulos de las diferentes nefronas convergen y se abren en las cavidades urinarias (cálices y pelvis). La orina pasa por el uréter, un conducto que une el riñón con la vejiga.



El glomérulo normal

Cada glomérulo está formado por una red de vasos sanguíneos. Cuando la sangre cargada de residuos entra en el glomérulo a través de una arteriola aferente que se convierte en capilares sanguíneos. Estos capilares se reúnen de nuevo para formar una nueva arteriola, llamada arteriola eferente que es por donde sale la sangre purificada. La barrera del filtro está compuesta por la pared de capilares sanguíneos.

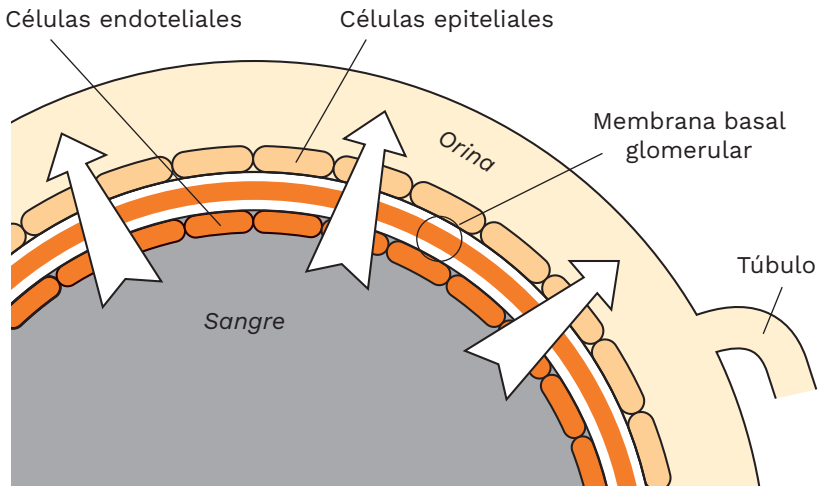


¿CUÁL ES LA ESTRUCTURA DE ESTA PARED?

El estudio en el microscopio óptico o microscopio electrónico demuestra que la estructura de esa pared está compuesta de:

- una membrana llamada membrana basal que actúa como una barrera,
- una capa de células ubicadas dentro de la membrana basal y en contacto con la sangre llamadas células endoteliales,
- una capa de células ubicada fuera de la membrana basal llamadas células epiteliales.

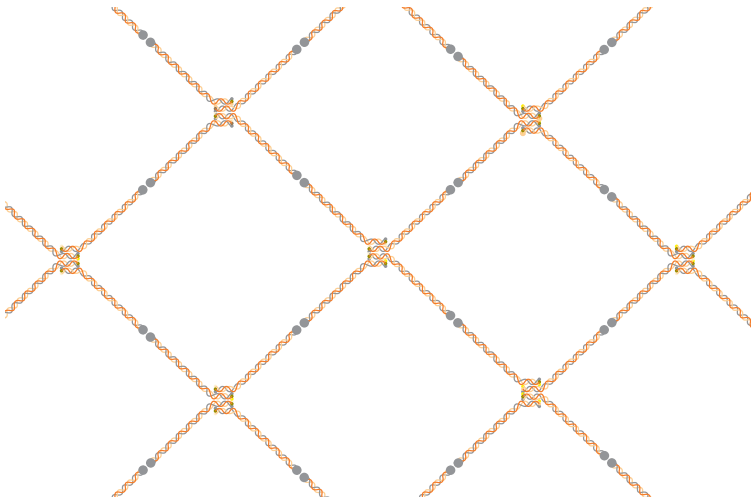
En la microscopía óptica la membrana basal normal aparece como una línea continua. La microscopía electrónica muestra una zona central gruesa, densa (lámina densa) bordeada a cada lado, de una zona clara y delgada. Su grosor aumenta gradualmente con la edad: de 100 nanómetros en el nacimiento a 350 nanómetros en el adulto.



¿CUÁLES SON LOS COMPONENTES DE ESTA MEMBRANA?

El colágeno es el componente principal de los tejidos de soporte del organismo (huesos, tendones, membranas basales que sujetan las células). Aparece en una compleja red formada por diferentes cadenas, llamadas cadenas alfa que difieren dependiendo del tejido de soporte. El colágeno presente en las membranas basales se llama colágeno tipo IV y se sintetiza en las células epiteliales.

En la membrana basal glomerular, la red de colágeno está formada por cadenas alfa 3, alfa 4 y alfa 5. Estas cadenas también están presentes en algunas estructuras de los oídos y los ojos.



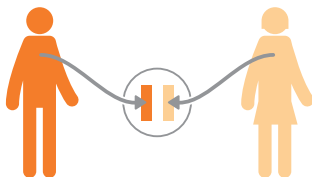
Las moléculas de colágeno están formadas por 3 grupos de cadenas alfa. Sus extremidades se unen, dando lugar a la formación de una red bien organizada y sólida.

Algunos conocimientos de genética

La primera célula del embrión contiene toda la información genética necesaria para fabricar las herramientas que cada célula necesita hasta el final de la edad adulta. En una célula, el material genético se presenta bajo forma de filamentos o cromosomas que se pueden observar bajo el microscopio.

¿QUÉ ES UN CROMOSOMA?

Las células somáticas de un organismo humano contienen en su núcleo 46 cromosomas divididos en 23 pares. Cada par está formado por una copia del cromosoma heredado del padre y una copia del cromosoma heredado de la madre.



Hay 22 pares de cromosomas, idénticos en ambos sexos; se les conoce como autosomas y van numerados del 1 al 22.

El par 23 está formado por dos cromosomas llamados cromosomas sexuales. Son elementales para la determinación del sexo y difieren en la mujer y en el varón. En la mujer, el par nº 23 está formado por 2 cromosomas X, uno proveniente de la madre y el otro del padre. En los varones el par nº 23 está formado por un cromosoma X proveniente de la madre y un cromosoma diferente, el cromosoma Y que proviene del padre.

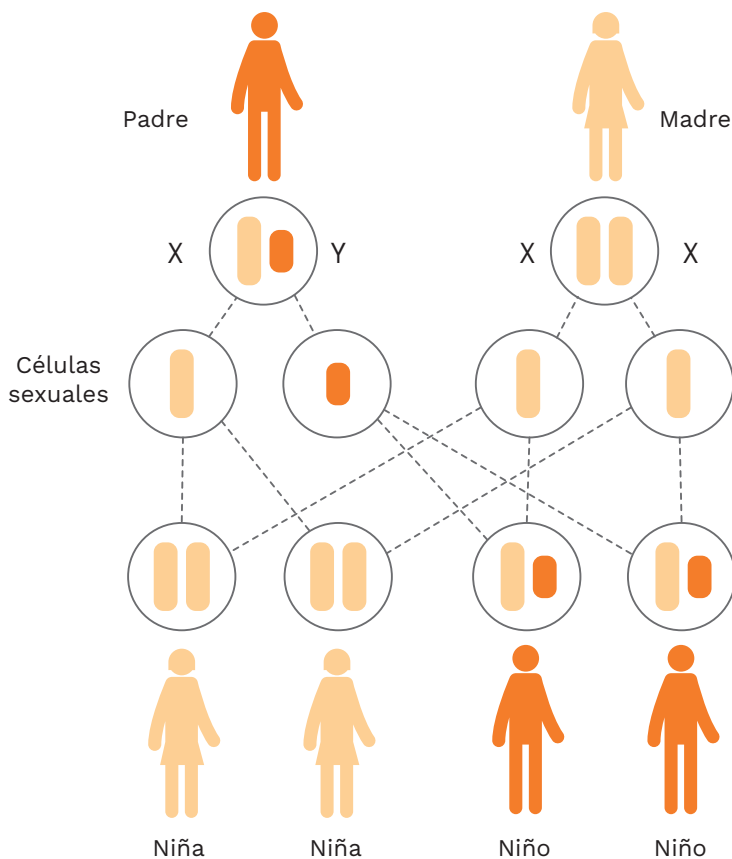
Sólo los núcleos de las células sexuales reproductivas (óvulos en mujeres, espermatozoides en los varones) contienen un solo ejemplar de cada par y poseen 23 cromosomas.

El óvulo fertilizado, resultado de la unión de un óvulo y un espermatozoide, contiene el material genético de ambos padres. Esta primera célula se multiplicará para dar los billones de células que conforman el ser humano.

¿CÓMO SE DETERMINA EL SEXO?

La distribución de los cromosomas sexuales es aleatoria en las células sexuales. En las mujeres, el óvulo contiene uno de los dos cromosomas X. En los varones, el espermatozoide contiene el cromosoma X o el cromosoma Y.

Si la primera célula del embrión contiene dos cromosomas X, es decir un cromosoma X del padre y un cromosoma X de la madre, el embrión se convierte en una niña. Si esta primera célula contiene un cromosoma X de la madre y un cromosoma Y del padre, el embrión se convierte en un niño.



¿QUÉ ES EL ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEICO (ADN)?

El ADN es una molécula muy grande compuesta de diferentes elementos químicos, entre otros, pares de bases que se suceden en un orden determinado.

Es el principal constituyente de los cromosomas.

El ADN de un organismo constituye el genoma y contiene la totalidad de información genética. Determina tanto las características comunes de todos los miembros de una especie como las características propias de cada individuo.

GEN Y PROTEÍNAS

El gen es la unidad elemental de la herencia genética de todo ser vivo.

Se estima que hay 30.000 genes diferentes en los humanos. Cada uno de ellos ocupa un lugar específico en un cromosoma.

Cada gen lleva información: dirige la fabricación (codifica) de una (o más) proteína(s). Las proteínas pueden ser consideradas como herramientas que hacen funcionar todo el cuerpo. Cada proteína se forma en un momento particular en la evolución del ser vivo y asegura una función biológica precisa en una célula o en el cuerpo. Las proteínas interactúan entre sí y con sus interacciones evolucionan durante la vida del individuo.

En cada división de una célula se reproduce la información genética necesaria para la formación de proteína(s): cada célula contiene la información que se encontraba en la célula de inicio.

ADN Y PROTEÍNAS

El paso del gen a la proteína es un fenómeno complejo que se desarrolla en varias etapas. Una proteína está compuesta de aminoácidos que siguen un orden preciso.

La secuencia normal de bases en la molécula de ADN determina la secuencia normal de aminoácidos de la proteína, lo que asegura el buen funcionamiento de esta proteína.

TRANSMISIÓN DE GENES

Los genes son transmitidos por las células sexuales de una generación a otra.

¿QUÉ ES UNA MUTACIÓN?

Es una modificación bioquímica accidental brusca del genoma. Sus causas son poco conocidas. Las mutaciones son las responsables de la evolución de las especies. Afectan tanto a las células somáticas como a las células sexuales. Cuando se produce una mutación en el ADN de un espermatozoide o de un óvulo, la

alteración de la información genética puede ser transmitida a los descendientes y por lo tanto es hereditaria¹.

MUTACIONES Y ENFERMEDADES HEREDITARIAS

La diversidad de mutaciones que pueden afectar a un gen es grande. Algunas no tienen efectos nocivos. Por el contrario otras son perjudiciales y alteran la información que proporcionan los genes.

De acuerdo a las peculiaridades² de la mutación y su ubicación en el gen, una mutación puede provocar:

- la ausencia de la proteína normalmente codificada por el gen en cuestión,
- la fabricación de una proteína que funcione mal.

MUTACIONES EN LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS

Las mutaciones dañinas son responsables de la aparición de diferentes enfermedades hereditarias.

ENFERMEDAD HEREDITARIA EN UNA FAMILIA

Todos los miembros de la misma familia, si están afectados, tienen la misma mutación en el mismo gen. Sin embargo, las manifestaciones y la severidad de la enfermedad pueden diferir de un sujeto a otro.

De una familia a otra las características de esta mutación y/o su ubicación en el gen pueden ser diferentes. Esta diversidad explica en parte las diferencias clínicas y evolutivas observadas entre las familias.

¿CÓMO SE TRANSMITEN LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS EN LAS FAMILIAS?

Se dice que una enfermedad es autosómica cuando el gen involucrado en su ocurrencia se localiza en uno de los cromosomas 1 al 22, los autosomas. Las enfermedades autosómicas son transmitidas tanto por el padre como por la madre y se manifiestan de la misma manera en niños y niñas.

Se dice que una enfermedad está relacionada con el sexo, es decir ligada al cromosoma X, cuando el gen involucrado se encuentra en un cromosoma X.

1 La transmisión obedece a las leyes establecidas por el monje Gregor Mendel, de ahí el nombre de enfermedades mendelianas.

2 Por ejemplo, el cambio de un solo par de bases (mutación puntual) o la pérdida (eliminación) de uno o varios pares de bases, a veces incluso la pérdida de miles de pares de bases.

Las enfermedades relacionadas con el sexo se expresan en los niños y se transmite por la madre, llamado por este motivo portadoras de la enfermedad.

Algunas enfermedades se llaman dominantes: basta con que la mutación esté presente en uno de los dos cromosomas (que componen una pareja de cromosomas) para que la enfermedad se manifieste. Una persona afectada recibe el gen mutado de uno de sus progenitores afectado por la misma mutación, mientras que el otro progenitor no está afectado.

A menudo las mutaciones son muy antiguas, la enfermedad se conoce desde varias generaciones atrás en la familia. Sólo a veces (10% de las familias) la enfermedad se origina sin que ningún padre esté afectado. Se trataría de una mutación nueva (conocida como mutación de novo). Simplemente sucedió durante la fertilización en una persona cuyos padres no tienen ninguna anormalidad genética. Una vez que aparece la mutación, se transmitirá de acuerdo con las reglas de transmisión vistas con anterioridad: la persona con una mutación de novo lleva el riesgo de transmitirla a sus descendientes.

Otras enfermedades se llaman recesivas: la enfermedad se manifiesta solo si la mutación está presente en los dos cromosomas (de una pareja de cromosomas). La persona afectada recibe un gen mutado tanto de su padre como de su madre. El número de mutaciones dañinas es muy elevado y tanto el padre como la madre pueden tener mutaciones diferentes entre sí en el mismo gen. Cada uno de los padres lleva solo una copia del gen mutado. Los matrimonios entre personas dentro de una misma familia (parejas consanguíneas) tienen mayor probabilidad de tener descendencia con los mismos genes mutados en los dos cromosomas.

¿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.

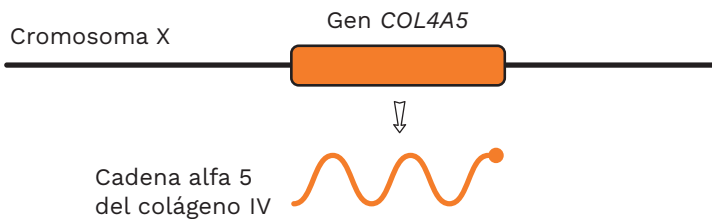
Son estas anomalías bioquímicas de la membrana basal glomerular las que interrumpen la filtración de la sangre en los glomérulos, lo que lleva a la aparición de síntomas urinarios, hematuria y proteinuria, responsables de la alteración progresiva de que los glomérulos se conviertan en fibrosos e incapaces 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.

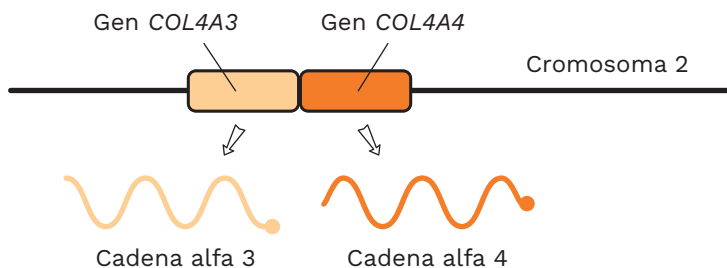
Un poco de genética

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.

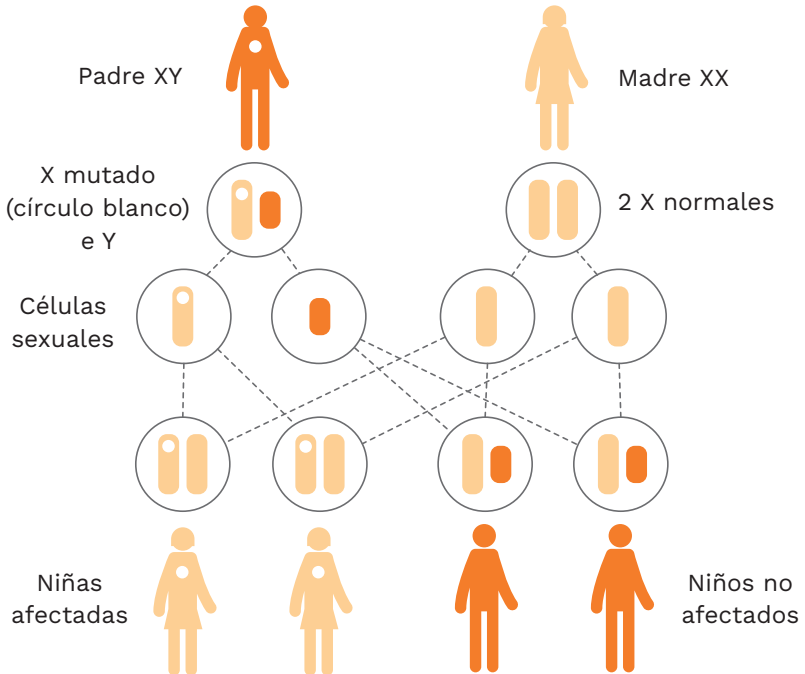
Esta es la forma más común de síndrome de Alport que afecta aproximadamente al 85% de las familias. Por esta alta frecuencia, se conocen bien las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad.

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

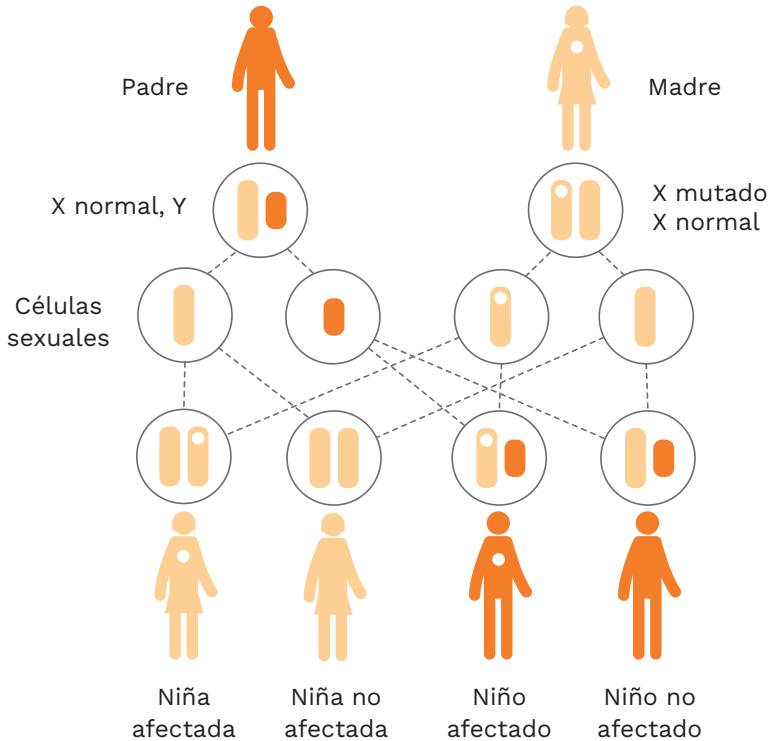


El cromosoma X del padre porta el gen mutado. Cada hijo hereda al azar uno de los cromosomas sexuales del padre y de la madre.

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

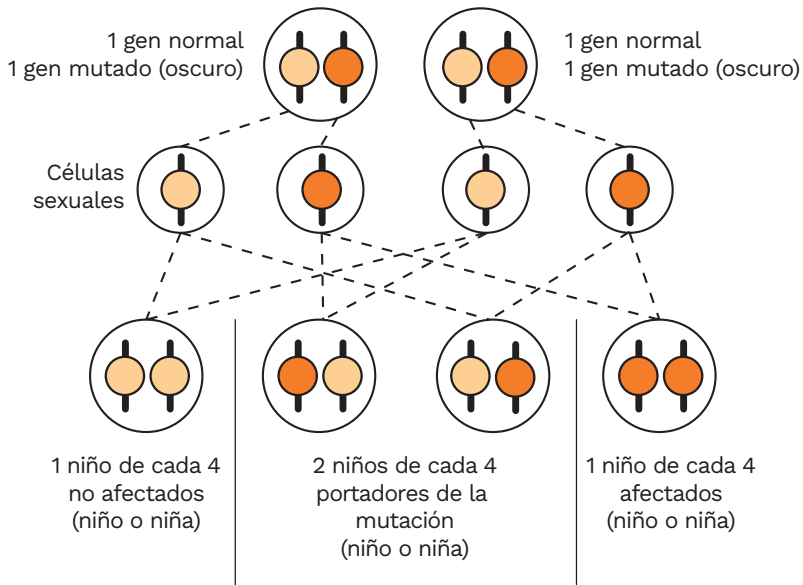
Esta forma afecta a alrededor del 15% de las familias. Las manifestaciones clínicas y la evolución son bien conocidas. Presentan dos mutaciones al mismo tiempo en uno de los genes *COL4A3* o *COL4A4* que son los causantes de la enfermedad.

¿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.

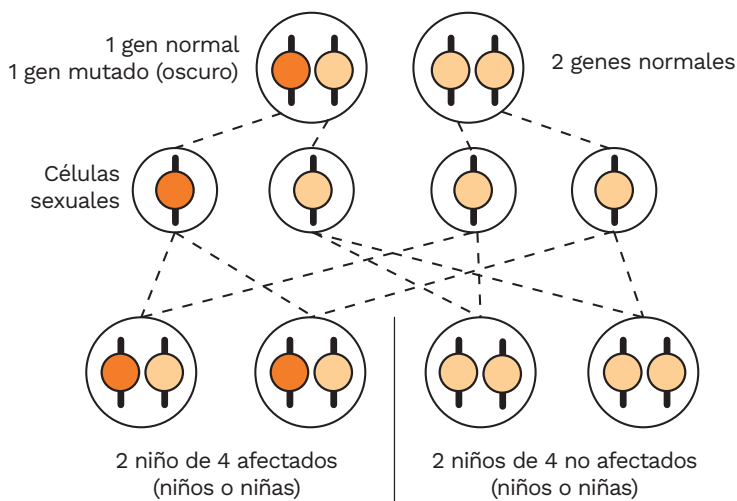
Síndrome de Alport autosómico dominante

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.

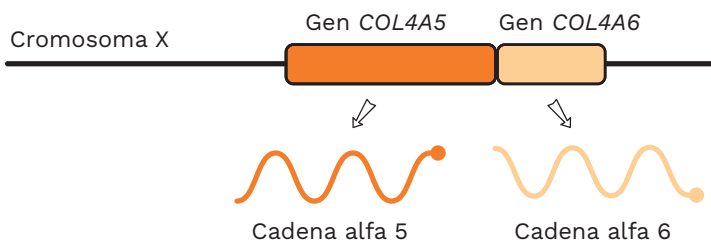
UNIÓN DE UN PADRE/MADRE PORTADOR/A DEL GEN MUTADO Y DE UN PADRE/MADRE NO AFECTADA



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.

MANIFESTACIONES RENALES

La evolución de la enfermedad renal difiere según:

- El modo de transmisión.
- Sexo en forma ligada al cromosoma X.

Forma ligada al cromosoma X

FORMA LIGADA AL CROMOSOMA X

- La enfermedad afecta a ambos sexos.
- Los varones que tienen un solo cromosoma X tienen una enfermedad renal grave.
- Las mujeres que tienen dos cromosomas X presentan a menudo pocos signos de enfermedad renal, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X. Sin embargo, también pueden presentar daños severos.
- Los varones afectados transmiten la mutación a todas sus hijas, pero nunca se la pasan a sus hijos varones.
- Las mujeres que tienen la mutación se la transmiten en promedio a un niño de cada dos: es decir, cada niña o niño tiene un 50% de posibilidades de heredarla.

En el niño

EN LOS PRIMEROS AÑOS

Las anomalías urinarias, conocidas por hematuria, se descubren hacia los 10 años de edad y otras veces desde el primer año. Sin embargo, no es inusual que se diagnostique en la edad adulta.

LA HEMATURIA

La hematuria suele ser la primera manifestación. Todos los varones la presentan.

Por lo general, en un principio, es microscópica, por lo que la orina conserva un color normal. La presencia de glóbulos rojos se detecta por una tira urinaria y se confirma por medio de un examen citológico de orina bajo el microscopio⁶. La cantidad de glóbulos rojos varía, pero la hematuria es permanente.

Los episodios de hematuria macroscópica (la sangre tiñe la orina de rojo o marrón, más o menos oscuro) pueden ocurrir espontáneamente u ocasionalmente tras una infección nasofaríngea, bronquial o un esfuerzo físico importante. En raras ocasiones, la hematuria macroscópica es permanente.

LA PROTEINURIA (O ALBUMINURIA)

La proteinuria suele aparecer después de la hematuria. También como la hematuria, la presencia de proteínas en la orina es detectada por medio de una tira de orina. El análisis cuantitativo de esta proteinuria se lleva a cabo por una dosificación. La presencia de un bajo nivel de albúmina (proteínas urinarias) o microalbuminuria indica una anomalía temprana de la filtración glomerular.

La proteinuria mínima puede volverse cada vez más importante, lo que indica una agravación de las lesiones de glomérulos y exige un control serio y continuo así como el comienzo de un tratamiento.

La proteinuria puede alcanzar varios gramos por 24 horas. Puede estar acompañada de un síndrome nefrótico y causar posiblemente edemas. Estos fenómenos suelen persistir varios años.

LOS EDEMAS

Los edemas forman parte del síndrome nefrótico y reflejan la retención de agua y de sodio. En el síndrome de Alport, van precedidos de un simple aumento de peso y luego se hacen evidentes en las partes inferiores del cuerpo, es decir, en los pies y tobillos mientras se está de pie, y a nivel de la espalda y la cara mientras se está acostado. Rara vez son importantes, en general se limita al edema de los tobillos al final del día (marcas de calcetines).

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El control regular de la presión arterial de las personas con síndrome de Alport muestra con frecuencia una elevación moderada. Esta elevación suele ir acompañada de los inicios de la insuficiencia renal.

6 En condiciones normales también se eliminan los glóbulos rojos en la orina, pero en pequeñas cantidades.

PRESIÓN ARTERIAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La presión arterial resulta de la tensión ejercida por la sangre contra la pared de las arterias. Su oscilación, causada por el latido del corazón, permite distinguir un valor más alto correspondiente a la fase de contracción del corazón (sístole), y un valor más bajo correspondiente a la fase de llenado del corazón (diástole).

La presión arterial varía dependiendo de la actividad, desciende por la noche, pero aumenta en caso de esfuerzo físico o estrés. Debe ser medida sentado o acostado después de unos minutos de descanso, lo que permite su estabilización.

La hipertensión arterial se atribuye, en parte, a la liberación de la renina excesiva por los riñones enfermos. También se acentúa por un consumo excesivo de sal (cloruro de sodio) y por exceso de peso.

En adultos, la presión arterial normal debe ser inferior a 140/90 milímetros de mercurio (o 14/9 centímetros).

La presión arterial alta es una elevación anormal y permanente, en reposo, del componente sistólico (mayor de 14) y/o del componente diastólico (mayor de 9).

En niños y adolescentes (menores de 18 años), los valores normales se expresan en términos de tamaño y del sexo.

¿Por qué la presión arterial debería volver a valores normales?

La presión arterial alta puede existir durante mucho tiempo sin síntoma alguno lo que no lo hace menos grave. Tanto en pacientes con síndrome de Alport, como en cualquier otro paciente hipertenso, la hipertensión no tratada es responsable de complicaciones graves en el corazón, cerebro, retina y riñón.

Y, como en cualquier enfermedad renal, la presión arterial alta puede acelerar la progresión de la insuficiencia renal.

LA INSUFICIENCIA RENAL

Esta es la complicación más grave del síndrome de Alport y es generalmente progresiva puesto que llega a la insuficiencia renal terminal. La insuficiencia renal terminal debe de ser tratada con diálisis y/o trasplante.

¿Qué es la insuficiencia renal?

Es la insuficiencia progresiva del riñón para asumir sus funciones habituales: eliminar en la orina algunos residuos producidos por el funcionamiento normal del organismo (urea, creatinina y otras sustancias); deshacerse del exceso de

agua y sales minerales que conlleva la alimentación (sodio, fósforo, potasio); fabricar sustancias esenciales para el organismo: la eritropoyetina y derivados activos de la vitamina D.

CREATININA Y DEPURACIÓN DE CREATININA

La creatinina es producida por los músculos y eliminada por los riñones. Aumenta gradualmente desde el nacimiento hasta la adolescencia. Su nivel en la sangre aumenta en caso de insuficiencia renal. Cuanto mayor es la masa muscular, mayor es el nivel de la creatinina: su valor debe interpretarse de acuerdo a la masa muscular. La estimación del aclaramiento de creatinina evalúa mejor la función renal que la dosis de creatinina.

Los valores normales de aclaramiento de creatinina en un adulto joven son de 80 a 120 mililitros por minuto (ml/min). Estos valores bajan en caso de insuficiencia renal.

¿Cuáles son las consecuencias clínicas de la insuficiencia renal crónica?

La insuficiencia renal puede causar varios trastornos:

- Anemia por defecto de producción de la eritropoyetina.
- Lesiones óseas debido a la alteración de los niveles de calcio en la sangre, fósforo, bicarbonatos, hormona paratiroidea.
- Crecimiento anormal en los niños.
- Complicaciones del corazón, en parte debido a la presión arterial alta.
- La posibilidad de desarrollar ataques de gota al aumentar el ácido úrico en la sangre.
- Una disminución en los mecanismos de defensa contra las infecciones.

Estas diversas complicaciones pueden prevenirse, en su mayor parte, a condición de llevar a cabo un control continuo y tomando en cuenta ciertas precauciones.

¿A qué edad se produce la insuficiencia renal terminal?

La variabilidad de edad oscila entre los 15 y los 70 años dependiendo del paciente. En los varones con síndrome de Alport ligado al sexo y en varones y mujeres con síndrome de Alport recesivo se produce antes de los 30 años.

En la niña

La insuficiencia renal suele considerarse generalmente leve en la mujer con síndrome de Alport dominante ligado al cromosoma X. Las anomalías urinarias a menudo se descubren más tarde que en el niño.

La hematuria microscópica aparece en el proceso de la evolución en la mayoría de los casos. Esta se suele detectar en la práctica médica al momento del embarazo o durante una encuesta familiar. Puede ser intermitente y aparecer durante un examen de orina y ausente en cualquier otro tipo de examen. En las niñas la proteinuria aparece con menos frecuencia que en los niños y pocas veces es abundante.

La hipertensión arterial, también es menos común que en los niños, se presenta más tarde y generalmente es moderada.

No obstante, también puede ser severo el curso de la enfermedad renal en las mujeres. La insuficiencia renal se produce más tarde que en los varones, generalmente ocurre alrededor de los 40 años o, a veces, más tarde. La velocidad hacia la progresión de la insuficiencia renal terminal es variable.

Forma autosómica recesiva

- La enfermedad afecta a ambos sexos.
- El curso de la enfermedad renal es tan grave en las niñas como en los niños.
- Las personas afectadas nacen de padres que con frecuencia no presentan síntomas renales.
- Los padres a veces están emparentados.
- La pareja tiene, en cada nacimiento, un 25% de probabilidad de tener un hijo afectado.

La gravedad del daño renal es la misma en niños y niñas. Las manifestaciones renales son idénticas a las que presentan los niños que tienen una forma ligada al cromosoma X, pero a menudo es mucho más precoz y más severa.

Los pacientes presentan en la infancia una hematuria microscópica con episodios de hematuria macroscópica. La proteinuria, inicialmente ausente, avanza y puede ir acompañada de un síndrome nefrótico.

La insuficiencia renal en etapa terminal suele ser precoz. Puede presentarse antes de los 15 años, independientemente del sexo, aunque en ocasiones puede llegar más tarde, hasta los 30-35 años o más.

En este tipo de patrón de herencia, las personas solo tienen un gen mutado, es decir padres, hermanos o hermanas, usualmente no tienen ninguna manifestación de la enfermedad. Puede suceder que algunos de ellos tengan una hematuria microscópica pero el daño renal rara vez tiene una evolución hacia la insuficiencia renal.

Forma autosómica dominante

- La enfermedad afecta a ambos sexos.
- El curso de la enfermedad renal es variable, generalmente menos grave que otras formas.
- Las personas afectadas tienen uno de sus padres (el padre o la madre) afectado.
- Los padres afectados transmiten la mutación a uno de cada dos niños: Cada hijo tiene un 50% de riesgo de estar afectado.

Debido a la pequeña cantidad de pacientes con forma autosómica dominante, los datos clínicos son escasos y la descripción aún imprecisa.

La enfermedad renal es idéntica en ambos sexos.

La evolución es menos severa que en la forma autosómica recesiva. La progresión a la insuficiencia renal es inconsistente y ocurre en general después de 50 años.

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.

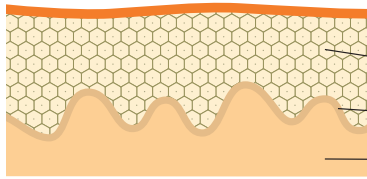
Biopsia cutánea

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).

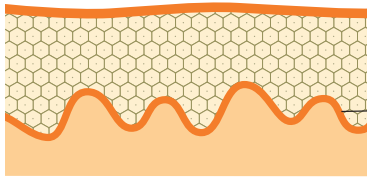


Corte de una piel normal

Epidermis

Membrana basal

Dermis



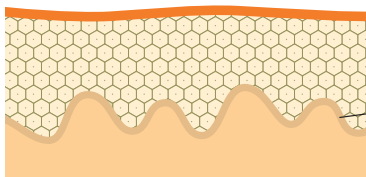
Estudio
inmunohistoquímico (a)

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).



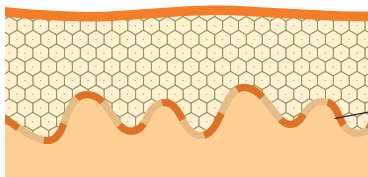
Estudio
inmunohistoquímico (b)

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 anormalidad (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

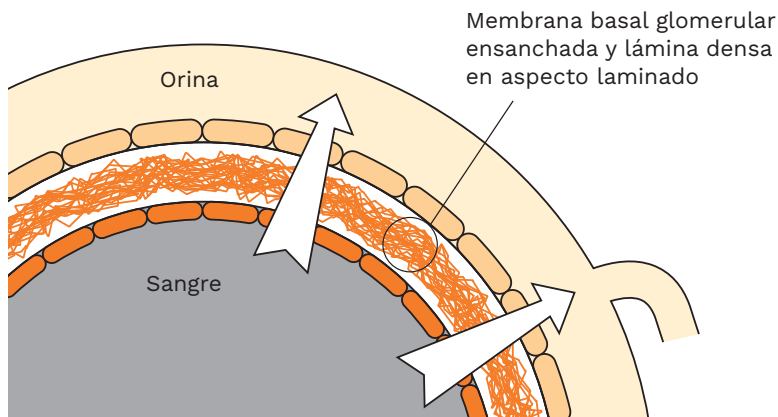
Hace unos años se realizaba una biopsia renal en todos los pacientes con sospecha de la enfermedad de Alport. Actualmente no se hace de rutina una biopsia renal en el diagnóstico de Alport porque el estudio genético es el mejor método para el diagnóstico. Sin embargo, en aquellos pacientes que tienen 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*.

TRATAMIENTO Y CUIDADO DE LA ENFERMEDAD RENAL

Hoy en día no existe un tratamiento específico para la enfermedad, es decir, un fármaco capaz de prevenir alteraciones de la membrana glomerular basal. Sin embargo, la progresión de la insuficiencia renal puede ser ralentizada por la corrección de dos factores:

- Proteinuria
- Presión arterial alta

El cuidado y el tratamiento que esquemáticamente se proponen a continuación varían según las etapas de la enfermedad renal. La conducta terapéutica en el niño es sustancialmente similar.

Hematuria aislada

La dieta debe ser normal. El control médico debe ser regular, cubriendo:

- la medición anual de la presión arterial en colaboración con el médico de cabecera;
- la búsqueda anual de proteinuria, o mejor, microalbuminuria;
- la estimación de la función renal mediante una determinación de creatinina cada año, siempre que no haya proteinuria.

Hematuria y proteinuria

Se ha establecido⁸ que la persistencia de la proteinuria abundante es un factor de gravedad, es decir, progresión a insuficiencia renal. Reducir la proteinuria es uno de los objetivos del tratamiento.

Se indican dos medidas asociadas: la dieta y la ingesta de medicamentos.

⁸ Estos hechos han sido demostrados por varios estudios sobre diferentes enfermedades glomerulares. Varios de los ensayos clínicos en curso tienen como objetivo demostrar la utilidad de los inhibidores de la ECA en el síndrome de Alport.

¿QUÉ DIETA?

Las recomendaciones de un dietista para evitar el exceso de sal y las proteínas son útiles a partir de este período. Es recomendable que la dieta aporte solo de 4 a 5 gramos de sal por día.



¿QUÉ MEDICAMENTOS?

Por analogía con otras enfermedades que afectan a los glomérulos, probablemente sería útil comenzar un tratamiento para reducir la proteinuria tan pronto como sea igual a 0,50 g por 24 horas y quizás incluso, al inicio de la microalbuminuria patológica (mayor de 300 mg por 24 horas)⁹ en adultos.

MEDICAMENTOS UTILIZADOS

Dos clases de medicamentos conocidos para disminuir la presión arterial¹⁰ tienen también la propiedad de disminuir la proteinuria. Entre ellos están:

- Los inhibidores¹¹ de la enzima de conversión de angiotensina (IECA);
- Los antagonistas¹² de los receptores de angiotensina II (ARA II).

Uno de estos medicamentos podría recetarse a un paciente con proteinuria, incluso si no hay hipertensión arterial.

¿CÓMO EFECTUAR LOS CONTROLES?

La vigilancia, realizada cada año, se centrará en:

- el valor de proteinuria; el tratamiento tiene como objetivo obtener la tasa más baja posible, menos de 0,50 gramos por 24 horas;
- el consumo de sal (cloruro de sodio o NaCl) midiendo la de sodio (Na) eliminado en la orina de 24 horas.

⁹ Como se recomienda en la nefropatía diabética.

¹⁰ Existen numerosas marcas de medicamentos.

¹¹ Como su nombre sugiere, bloquean una enzima: la enzima convertidora de angiotensina. Esta participa naturalmente en la formación de compuestos que contraen los vasos sanguíneos como angiotensina II. El bloqueo limita la producción de estos compuestos y permite una reducción de la presión en la sangre.

¹² A diferencia de los inhibidores de la ECA, estos medicamentos no previenen la formación de angiotensina II, sino su acción. La angiotensina II es una de las sustancias más hipertensas conocidas.

En caso de dificultades para disminuir la proteinuria, el nefrólogo podría proponer:

- aumentar las dosis del fármaco utilizado;
- asociación con otros fármacos;
- tomar diuréticos que aumentan la efectividad de estos medicamentos.

El control médico también incluirá:

- la medición regular de la presión arterial para detectar la hipertensión arterial lo antes posible;
- la estimación de la función renal mediante la medición de la creatinina una o dos veces al año;
- la medición de otros indicadores de la función renal (cloro, sodio, bicarbonatos, etc.);
- la búsqueda de edema por examen clínico y monitorización del peso.

El tratamiento con un diurético, y la dieta baja en sal, permite generalmente eliminar el exceso de agua y sodio retenido y hacerlos desaparecer.

¡CUIDADO CON LAS COMIDAS MUY SALADAS!

- Alimentos enlatados, comidas preparadas, platos congelados, platos preparados, embutidos.
- Sopas en sobres, cubos de caldos de carne, salsas comerciales, mostaza, levadura en polvo.
- Mantequilla salada, queso.
- Tocino salado o ahumado; aceitunas, pepinillos curtidos; pescado ahumado; carne ahumada o salada; charcutería, jamón, tripa.
- Galletas de aperitivo, patatas chips fritas.
- Jugo de tomate, jugo de vegetales. Algunas aguas minerales, especialmente gaseosas (como el agua de Vichy).

Hipertensión arterial

Se debe detectar la presión arterial alta lo antes posible con el fin de que su tratamiento comience también lo más pronto posible y sea ininterrumpido. Deben tomarse las medicaciones anteriormente mencionadas y seguir una dieta moderadamente restringida en sal. El nefrólogo junto con el médico general, debe efectuar un control de la presión arterial con un ritmo de cada 4 meses así como un auto-monitoreo regular efectuado por el propio paciente¹³. El objetivo es lograr mantener una presión arterial igual o inferior a 130/80 mm de mercurio. En caso de que la medicación sea insuficiente pueden ser prescritos otros fármacos para la anti hipertensión¹⁴.

Insuficiencia renal

El objetivo del cuidado precoz radica en retrasar el inicio del tratamiento de sustitución (diálisis, trasplante) manteniendo al paciente en un estado de salud satisfactorio. Los principales objetivos son asegurar un estado nutricional satisfactorio, corregir la anemia, garantizar un equilibrio de agua y sal, mantener los niveles en sangre de fósforo, potasio y bicarbonatos. Medidas simples así como la exclusión de ciertos medicamentos puede ayudar a preservar la función renal y evitar complicaciones el mayor tiempo posible.

¿CÓMO EFECTUAR LOS CONTROLES?

La frecuencia de las consultas depende del grado de insuficiencia renal. Se harán más frecuentes a medida que la situación empeore la enfermedad renal.

La dieta debe de ser necesariamente reajustada por el dietista que controla la ingesta de sal, potasio y proteínas. El esquema debe de ser moderadamente restringido en sal y restringido en potasio¹⁵.

13 El médico responsable de este tratamiento puede aconsejar al paciente de adquirir un aparato medidor homologado de tensión arterial para obtener un listado continuo de la toma de sus presiones. Este auto-monitoreo es cada vez más importante en el cuidado de la presión arterial.

14 Diuréticos, bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio.

15 Uno de los posibles efectos secundarios del tratamiento que reduce la proteinuria es la aparición del aumento de potasio en la sangre (o hiperpotasemia) especialmente cuando hay insuficiencia renal.

¡CUIDADO CON LOS ALIMENTOS RICOS EN POTASIO!

- Todas las verduras secas.
- Frutos secos: uvas, ciruelas, dátiles, mezclas de muesli.
- Frutos oleaginosos: frutos secos, almendras, cacahuetes, aguacates, aceitunas.
- Castañas, chocolates.
- Ciertas sales dietéticas.
- Verduras y frutas frescas (plátanos)¹⁶.

Cuando la insuficiencia renal está avanzada, la dieta debe ser restringida en proteínas, pero no debe llevar a la desnutrición. La ingesta de bebidas es libre hasta estados avanzados de insuficiencia renal.

El hemograma en análisis cuantitativo de hemoglobina, verifica si existe anemia. El análisis cuantitativo de la ferritina en sangre permite saber si el hierro almacenado es suficiente. Los análisis de sangre (prótidos, sodio, potasio, bicarbonatos, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, hormonas paratiroides, etc.) permiten monitorear la evolución de la enfermedad renal y comprobar si existe un buen equilibrio de los diferentes elementos de la sangre.

¿QUÉ TRATAMIENTOS?

Los fármacos anti-hipertensivos pueden reforzarse, si es necesario, mediante otras clases de medicamentos. Dependiendo de los resultados de los exámenes, los tratamientos indicados son:

- Se prescriben suplementos de hierro y terapia con eritropoyetina¹⁷ en caso de anemia. La corrección de la anemia tiene como objetivo una hemoglobina superior a 11 gramos por litro. Esta corrección mejora la calidad de vida, las funciones físicas y mentales, la actividad social, el estado de ánimo, las funciones sexuales, el sueño, la coloración de la piel.
- Se requiere el uso de resina de intercambio de potasio¹⁸ en caso de hiperpotasemia persistente, a pesar de la dieta baja en potasio. Los niveles altos de potasio en la sangre pueden llevar a complicaciones cardíacas graves.
- Un aumento en el fósforo en la sangre requiere el uso de sales de calcio o medicamentos retenedores de fósforo en el tubo digestivo.

¹⁶ Para reducir su contenido de potasio, remoje las verduras y pele las frutas.

¹⁷ Un gran avance, que se remonta a la década de 1990, ha sido la producción de eritropoyetina en ingeniería genética. La eritropoyetina se administra por inyección subcutánea una vez a la semana o una vez cada 15 días. La reserva de eritropoyetina debe almacenarse a 4 °C en el refrigerador. Durante vacaciones o viajes, esta cadena de frío debe ser respetada y poner la eritropoyetina en una nevera.

¹⁸ Son polvos que fijan el potasio en el intestino y lo convierten en heces. Se deberán tomar al final de cada comida para fijar adecuadamente el potasio de los alimentos. Tienen un sabor y una consistencia desagradable.

- La vitamina D se indicará para caso de anomalías en las tasas de calcio en la sangre y/o las anomalías de la vitamina D. Se usa para proteger los huesos y para prevenir el hiperparatiroidismo.
- En caso de ataques severos de gota o hiperuricemia, se propone un tratamiento para reducir la uricemia sérica.

¿QUÉ PRECAUCIONES TOMAR?

- Adaptar las dosis de los medicamentos, si es necesario, al grado de insuficiencia renal.
- Evite los medicamentos tóxicos para los riñones, como los antiinflamatorios no esteroides, algunos antibióticos, como los amino glucósidos¹⁹.
-

¡CUIDADO CON LOS MEDICAMENTOS!²⁰

Al llegar a la insuficiencia renal no tome ningún medicamento sin el consejo del nefrólogo. Se desaconseja categóricamente la ingesta de ciertos medicamentos: algunos deben ser utilizados sólo en dosis muy reducida.

- Tome medidas de protección renal (hidratación) antes de cualquier examen radiológico con un producto que contenga yodo.
- Controlar los factores de riesgo: la normalización de los niveles de colesterol por medio de una dieta que evite las grasas de procedencia animal (especialmente vacuno, que proporcionan el colesterol malo) y según las circunstancias por medio de la prescripción de un medicamento que disminuya el nivel de lípidos (grasas); y obviamente dejar de fumar.

¡DEJAR DE FUMAR!

¿Deberíamos seguir hablando de sus efectos dañinos? Todo el mundo sabe que obstruye prematuramente las arterias de cualquier organismo. Acelera la progresión de ciertas enfermedades renales. No es nada beneficioso agregar este factor de riesgo a la hipertensión arterial y a la insuficiencia renal.



¹⁹ Estos antibióticos no se usan para infecciones comunes, pero se usan con precaución en infecciones graves. Normalmente son eliminados por los riñones y se acumulan en caso de insuficiencia renal.

²⁰ No se deben usar otros medicamentos que pueden ser tóxicos para el oído (página 51).

- Vacunarse contra el virus de la hepatitis B²¹.
- Preservar las venas. Se deben tomar las muestras de sangre necesarias, pero no se deben multiplicar excesivamente. Las tomas de sangre pueden dañar las venas y la persona puede necesitar un día sesiones de hemodiálisis que requieran una buena red venosa en el antebrazo²².

Otros problemas médicos

LAS VACUNAS

Las vacunas y el plan de recordatorio de las mismas pueden y deben hacerse. Hay que seguir el calendario de vacunación estándar. Para proteger de manera eficaz contra la infección, ciertas vacunas específicas (como la hepatitis B) deben de ser programadas antes de que la insuficiencia renal esté demasiado avanzada.

LOS TRATAMIENTOS HORMONALES

La anticoncepción se puede proporcionar por los medios habituales, a menos que haya una hipertensión arterial. En este caso, las llamadas píldoras «estro-progestativas», que contienen una asociación de estrógenos y progesterona, están desaconsejadas porque los estrógenos acentúan los riesgos asociados con la hipertensión. Sin embargo, las píldoras que contienen sólo progesterona pueden ser prescritas por el ginecólogo.

Tampoco hay ningún obstáculo particular para considerar el tratamiento hormonal sustituto de la menopausia.

Cuidado y tratamiento en el niño

El seguimiento de un niño con síndrome de Alport debe ser llevado por un nefrólogo pediátrico.

Incluye un control regular del peso, del crecimiento, de la tensión arterial y análisis de sangre y de orina si es necesario.

La hematuria puede aparecer a temprana edad, en la infancia, a veces desde el nacimiento. El control se limita entonces a una consulta por año con inter-

21 En caso de insuficiencia renal, el paciente si está infectado con este virus a menudo sigue siendo un portador del virus y puede tener complicaciones graves (cirrosis o cáncer de hígado) bajo terapia inmunosupresora.

22 Los exámenes de sangre se deben hacer en el brazo dominante, en las venas de la parte posterior de la mano. ¿Por qué? Si la persona es diestra, y un día se encuentra en hemodiálisis, sería bueno que su brazo derecho esté libre. La fístula arterio-venosa necesaria para la hemodiálisis se realizará, por lo tanto, en el brazo izquierdo. Por eso, como regla general habría que evitar las venas del brazo no dominante, es decir, en este caso el brazo izquierdo.

valos entre consultas de pruebas de orina dos o tres veces al año para buscar la aparición de proteinuria o microalbuminuria.

Cuando hay insuficiencia renal, las consultas se realizan de dos a tres veces por año y se intensifican más a medida que empeora la enfermedad renal.

LA DIETA

Obedece las mismas reglas que en los adultos cuando aparece la hipertensión arterial o insuficiencia renal. La dieta ha de ser adaptada y elaborada por un dietista y debe aportar suficientes calorías al niño.

TRATAMIENTOS

La aparición de proteinuria leve (alrededor de 0,25 a 0,50 gramos por litro) o microalbuminuria (del orden de 200 a 300 miligramos por litro) puede conducir a la prescripción de un tratamiento para reducir proteinuria. El tratamiento prescrito es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. El tratamiento de los edemas es el mismo que en adultos. Y el tratamiento de la hipertensión arterial también es el mismo que en adultos, pero a dosis adaptadas al peso corporal.

Las diferentes consecuencias de la insuficiencia renal deben ser compensadas para llevar al niño o adolescente al trasplante:

- en buen estado,
- con la mejor tasa de crecimiento posible,
- y buena integración escolar y social.

La desaceleración del crecimiento requiere tratamiento con hormona de crecimiento humano recombinante²³. Este tratamiento permite acelerar la tasa de crecimiento y evitar que el niño tenga una altura insuficiente en la edad adulta.

El tratamiento de otras consecuencias de la insuficiencia renal es el mismo que en adultos: corrección de la anemia con eritropoyetina, de hipercalcemia, de la hiperfosforemia.

Las complicaciones óseas²⁴ secundarias derivadas de la insuficiencia renal crónica se deben prevenir tomando suplementos de vitamina D y calcio. Las

23 La hormona está fabricada por técnicas de ingeniería genética. Su eficacia en la corrección de trastornos del crecimiento del niño con deficiencia renal es muy reconocida. El tratamiento consiste en una inyección subcutánea (brazo, muslos, glúteos, abdomen) diariamente. Es importante cambiar los sitios de inyección. El resultado en el crecimiento es mucho mejor, ya que las inyecciones se realizan regularmente y sin interrupción. Las dosis se adaptan al peso del niño. El ajuste de las dosis pueden ser necesarias si la tasa de crecimiento no es satisfactoria. El producto debe ser almacenado en el refrigerador y protegido de la luz. Hay varias marcas de la hormona del crecimiento indicada en el tratamiento de la falta de crecimiento relacionada con la insuficiencia renal.

24 Los extremos de los huesos pueden estar mal calcificados y los huesos largos de las piernas pueden deformarse.

dosis de las medicinas se adaptan a los niveles sanguíneos (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea) y se puede solicitar un control óseo por medio de rayos X.

Como en todos los pacientes con insuficiencia renal, algunos medicamentos deben utilizarse con precaución y otros, especialmente antiinflamatorios no esteroideos se deben evitar.

¿CÓMO ORGANIZAR LA VIDA DEL NIÑO?

La vida del niño, incluso si hay insuficiencia renal, debe ser normal.

Una buena información a los padres y al hijo sobre la enfermedad, los medicamentos y el futuro, les ayuda a actuar conjuntamente frente a las limitaciones alimenticias y a que sigan la medicación sin grandes dificultades.

Acercándose a la adolescencia, la información debe ser reformulada para que este adolescente poco a poco se haga responsable de sí mismo.

La escolarización debe realizarse normalmente, según lo prescrito por la ley²⁵.

Ninguna actividad o profesión deportiva está contraindicada por anomalías urinarias, o por insuficiencia renal. Pero la discapacidad auditiva puede limitar la práctica de ciertas actividades deportivas y ciertos oficios (página 51).

El embarazo

Un proyecto de embarazo en una pareja cuya madre tiene un síndrome de Alport a menudo plantea preguntas sobre el niño y su madre. Es necesario hablar con el médico tratante, nefrólogo o genetista.

²⁵ Los padres o el representante legal de un niño con una condición de salud crónica deben consultar sobre las diferentes posibilidades que ofrecen las nuevas políticas de escolarización.

¡CUIDADO CON LOS MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO!

Los fármacos que se utilizan para controlar la proteinuria, IECA y ARAII, pueden causar anomalías en fetos y están contraindicados durante el embarazo. Se debe avisar al médico de un deseo de embarazo desde el principio para que estas medicinas se dejen de tomar y sean reemplazadas temporalmente por otra clase de fármacos.

Existen fármacos que pueden ayudar a controlar la presión arterial durante el embarazo y no afectan al desarrollo del feto. Por lo tanto, si está planeando tener hijos, debería avisar a su médico para un mejor ajuste o cambio de medicación que no afecte al feto.

¿SERÁ EL EMBARAZO BUENO PARA EL NIÑO?

Sí, con frecuencia porque la mayoría de las mujeres embarazadas disponen de una presión arterial normal y los riñones les funcionan bien cuando se prevé el embarazo. Este es particularmente el caso antes de los 30 años.

En caso de que se tenga la presión arterial alta, proteinuria o insuficiencia renal antes del embarazo, evidentemente su progreso puede ser un poco más complicado. Antes del comienzo del embarazo, la presión arterial debe conducirse a valores normales. El control regular del embarazo debe ser monitoreado por un obstetra de un hospital de maternidad familiarizado con «embarazos de riesgo».

¿PARA UNA MADRE CON SÍNDROME DE ALPORT, QUÉ RIESGOS IMPLICA EL EMBARAZO?

Si la presión arterial y la creatinina sérica son normales antes del embarazo casi siempre no se produce ninguna anomalía. Entre el quinto y el noveno mes, a veces se observa un aumento en la presión arterial y esto requiere a menudo reposo, el uso de medicamentos antihipertensivos y controles hospitalarios. En raras ocasiones se adelanta el parto o se realiza una cesárea urgente.

Si la presión arterial es alta antes del embarazo, es mejor posponer el embarazo hasta que esté controlada.

En caso de embarazo, se debe seguir un control estricto con un equipo multidisciplinario, sobre todo:

- Si se debe combinar una gran cantidad de medicamentos para lograr un descenso de la presión arterial.
- Si hay proteinuria abundante.
- Si la creatinina en sangre es superior a 200 $\mu\text{mol/l}$.
- Si los controles en su centro habitual no pueden hacerse garantizando el buen estado de salud de la madre y el niño.

Estas circunstancias evidentemente predisponen a mayores riesgos para los dos.

Si el embarazo se lleva a cabo en una etapa demasiado tardía, puede acelerar de forma desfavorable la evolución de la enfermedad renal.

¿ES POSIBLE EL EMBARAZO EN UNA MUJER TRASPLANTADA?

Sí. En general, el síndrome de Alport rara vez es un obstáculo para un proyecto de embarazo. En algunas mujeres, mayores de 30-35 años, el hallazgo de una deficiencia renal precoz o de una hipertensión arterial severa conlleva a reflexión. Estas preocupaciones subrayan la importancia de la consulta médica entre obstetras, comadronas y nefrólogos.

DIÁLISIS Y TRASPLANTE

Los preparativos para diálisis son necesarios cuando la insuficiencia renal progresa y los riñones proporcionan solo del 10 al 15% de la actividad normal. Cuando se inicia la diálisis, es generalmente definitiva hasta que se realice un trasplante.

De hecho, la diálisis y el trasplante no compiten, sino que son complementarios para el tratamiento de la insuficiencia renal grave. La diálisis constituye la solución mientras se espera un trasplante. En caso de disponer de un donante vivo, no se realiza diálisis.

Un trasplante exitoso permite llevar una vida prácticamente normal.

Diálisis

¿QUÉ TIPO DE DIÁLISIS ELEGIR?

Dependiendo de la edad, condición clínica y estilo de vida del paciente, el médico, el paciente y su familia eligen el método de diálisis, hemodiálisis o diálisis peritoneal y las condiciones como ésta se llevará a cabo.

¿SE NECESITAN OTROS TRATAMIENTOS?

Se trata de consejos comunes a todos los pacientes en diálisis, cualquiera que sea la enfermedad inicial. La dieta es a veces restrictiva, pero debe ser cuidadosamente respetada. Las bebidas son limitadas, dependiendo de la diuresis residual.

¿CUÁL ES LA EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE ALPORT EN DIÁLISIS?

La diálisis reemplaza la función renal pero no impide las afectaciones oculares ni auditivas. Por el contrario, la presión arterial suele estar mejor controlada, pero no por ello se debe interrumpir el tratamiento antihipertensivo.

Trasplante

¿A QUIÉN PODEMOS TRASPLANTAR?

La gran mayoría de los pacientes llegan a insuficiencia renal terminal a una edad relativamente joven que les permite esperar beneficiarse de un trasplante.

Los pacientes deben ser informados lo más objetivamente posible de los beneficios pero también de los riesgos de trasplante. Debe haber una estrecha colaboración con el médico responsable.

¿CÓMO SE ORGANIZA EL TRASPLANTE RENAL?

El paciente y su familia deben elegir y plantearse las dos posibilidades:

- Trasplante de riñón de una persona fallecida (en estado de muerte encefálica) es el más frecuente. En España, si el paciente es menor de 18 años, la distribución prioritaria de trasplante permite su rápida realización.
- Trasplante renal de donante vivo. Es necesario un buen estado de salud del donante y que acepte someterse a un seguimiento clínico riguroso. En el caso de que un familiar que haya heredado el gen mutado quiera dar su riñón, la indicación del trasplante solo puede otorgarse después de un exhaustivo estudio que reúna a nefrólogos y genetistas.

En el síndrome de Alport ligado al cromosoma X, una donación de riñón por una mujer portadora de la mutación y con poca o ninguna insuficiencia renal requiere de una revisión caso por caso.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBEN TOMARSE ANTES DE UN TRASPLANTE?

Ya sea el riñón de una persona fallecida o un donante vivo, hay requisitos imperativos:

- El estado de salud del paciente que se va a trasplantar (el receptor) se evalúa mediante una serie de exámenes, cuyos resultados pueden contraindicar el trasplante.
- El donante y el receptor deben tener grupos sanguíneos compatibles (ABO). Aunque existe la posibilidad de trasplante renal cruzado.
- Se debe garantizar que el receptor no tenga anticuerpos contra el nuevo riñón (anticuerpos anti-HLA).

¿DEJAMOS LOS RIÑONES EN SU LUGAR?

En general, sí. Es muy improbable que sea necesaria una nefrectomía.

¿CUÁL ES LA EVOLUCIÓN DESPUÉS DEL TRASPLANTE?

La anomalía de la membrana basal glomerular no reaparece en el riñón trasplantado. Las posibilidades de éxito son comparables a la mayoría de otras indicaciones de trasplante renal o incluso superiores.

Un número muy pequeño (<1%) de pacientes desarrollan una enfermedad relacionada con el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra la membrana del colágeno IV de la membrana basal glomerular al año posterior al trasplante. Estos anticuerpos se producen en pacientes cuya mutación que afecta a una de las cadenas alfa 3, alfa 4 o alfa 5 es responsable de modificaciones graves o de la falta de proteínas correspondientes.

Estos pacientes pueden ser:

- Varones con la forma dominante ligada al cromosoma X.
- Varones o mujeres, teniendo una forma autosómica recesiva.

La aparición de estos anticuerpos varía según las personas de la misma familia.

Estos anticuerpos pueden ser responsables de la pérdida del trasplante. La finalidad del tratamiento propuesto en la actualidad consiste en eliminar estos anticuerpos lo antes posible combinando su eliminación física por plasmaféresis y la supresión de su producción por medio de medicamentos inmunosupresores. Pero los resultados de estos tratamientos no son siempre buenos. Un nuevo trasplante expone el riesgo de repetición del mismo fenómeno.

TRATAMIENTO Y CUIDADO EN OTRAS AFECTACIONES NO RENALES

La afectación auditiva y la ocular son las afectaciones extra-renales más comunes observadas. Se asocian, pero no con frecuencia a la enfermedad renal, en cualquiera de sus tipos. En algunas familias, los tumores benignos o leiomiomas se asocian a la afectación renal.

Afectación auditiva

EL OÍDO Y LA AUDICIÓN

El oído es el órgano encargado de captar el sonido, transformarlo y enviarlo a la corteza cerebral donde será interpretado.

Consta de 3 partes anatómicamente bien diferenciadas:

- El oído externo que comprende el pabellón auricular y el canal auditivo externo.
- El oído medio compuesto por la membrana timpánica y la caja del oído medio donde se encuentra la cadena de huesecillos: martillo, yunque y estribo.
- El oído interno formado por la cóclea, órgano de la audición, y los órganos que controlan el equilibrio.

LA DISMINUCIÓN DE LA AUDICIÓN EN EL SÍNDROME DE ALPORT

- La disminución de la audición en el síndrome de Alport es consecuencia de la alteración del colágeno tipo IV en diferentes estructuras de la cóclea, en el oído interno.
- Por lo tanto la afectación es exclusiva²⁶ de la cóclea dando lugar a una sordera de percepción.
- La pérdida auditiva es progresiva, bilateral y mayormente simétrica.
- Afecta a las frecuencias medias y agudas del sonido (2000–8000 Hz).

²⁶ Las estructuras del oído externo y medio son perfectamente funcionales. Del mismo modo, el nervio auditivo y todos los centros auditivos no se ven afectados.

- No está presente al nacer.
- El grado de afectación de pérdida en la intensidad del sonido es variable. Habitualmente paralelo a la afectación renal.

¿CUÁNDO APARECE LA PÉRDIDA DE AUDICIÓN?

La disminución de la audición afecta aproximadamente del 30 al 50% de personas con afectación renal. Su frecuencia depende de las características de la mutación y del sexo:

- En la forma del síndrome de Alport ligada al cromosoma X podemos hallar diferencias en función del sexo:
En el sexo masculino, el 80% de afectados desarrollan una pérdida auditiva en algún momento de su vida, frecuentemente hacia el final de la 1ª década de la vida o en la adolescencia.
En el sexo femenino, la pérdida auditiva en las mujeres afectadas es menos frecuente, en el 10% aproximadamente, y de inicio más tardío.
- En la forma autosómica recesiva se afectan ambos sexos con una frecuencia similar, la pérdida auditiva se desarrolla en el 75% de los pacientes y se inicia en la infancia o en la adolescencia.
- Finalmente, en la forma autosómica dominante, la pérdida auditiva aparece de forma infrecuente y tardía, ya en la época adulta.

La disminución en la audición puede estar ausente en muchas familias. La edad en que la pérdida de audición se hace evidente puede variar de una persona a otra en una misma familia.

SU EVOLUCIÓN

La evolución de la pérdida auditiva es, habitualmente, lentamente progresiva, afectando a ambos oídos de forma simétrica.

Inicialmente se afectan las frecuencias agudas, progresando a las frecuencias medias y afectando finalmente el rango de las frecuencias conversacionales (500-8000 Hz).

Es infrecuente que en los pacientes afectados la pérdida auditiva evolucione a la pérdida total de la audición, habitualmente el grado de afectación es moderado/severo.

¿QUÉ EXÁMENES SE DEBEN PRACTICAR?

- La otoscopia de ambos oídos.
- La impedanciometría acústica permite estudiar la resistencia que ofrecen los diferentes componentes del oído medio al estímulo sonoro, obteniéndose información sobre la presión existente en el oído medio, la integridad y la movilidad del tímpano y la continuidad de la cadena osicular.

- La audiometría tonal liminar permite establecer el tipo de pérdida auditiva, cuantificar el grado de pérdida de la misma y monitorizar la evolución de la enfermedad.
- La audiometría verbal cuantifica la inteligibilidad o la capacidad de discriminación auditiva en la lengua oral. Fundamental para estudiar la ganancia auditiva con audífonos en el caso de que los pacientes los necesiten.

¿OTROS TRASTORNOS DEL OÍDO?

En algunas personas, los acúfenos y/o episodios vertiginosos pueden estar asociados a la pérdida de audición.

DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO

En los niños, la pérdida de audición debe detectarse de forma temprana, porque su descuido puede ser causa de retraso en la adquisición del lenguaje y, consecuentemente en la escolarización. Cuando se sospecha el diagnóstico, se debe realizar una prueba de detección audiológica a la edad de 3 años y realizar seguimiento cada 3 o 5 años.

En adultos, las pruebas de detección se pueden espaciar cada 5-6 años.

Ya sea en niños o adultos, se requiere un control anual una vez diagnosticada la sordera.

TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA AUDITIVA

El otorrinolaringólogo debe evaluar el impacto de la deficiencia auditiva. No existe tratamiento médico ni quirúrgico.

Los audífonos²⁷ deben prescribirse tan pronto como la inteligibilidad está deteriorada y/o la pérdida auditiva sea de grado moderado o superior en las frecuencias conversacionales, estando afectados uno o ambos oídos.

Se aconseja acompañar la colocación de audífonos de una rehabilitación logopédica adecuada con el objetivo de conseguir una adecuada adaptación.

En caso de afectación bilateral, se aconseja la colocación de audífono en ambos oídos²⁸.

Cuando la pérdida auditiva es profunda, y la ganancia auditiva con los audífonos es insuficiente, se indicará la colocación de un implante coclear.

²⁷ Lo vende el audioprotesista que realiza un seguimiento.

²⁸ La sordera no está en la lista de discapacidades crónicas o enfermedades de larga duración (al 100% de enfermedades comprendidas) pero el médico puede solicitar la exoneración del copago como un ALD (enfermedades graves o de larga duración) no incluida en la lista. Según un decreto emitido en el Diario Oficial (4 de mayo de 2002), ahora se proporciona atención para ambos oídos, independientemente de la edad. Atención, los precios de los aparatos varían según el tipo de aparato y el reembolso. Varía según la edad. Hasta el vigésimo cumpleaños, el equipo está cubierto. Se aconseja comprar el equipo justo antes de cumplir 20 años. Después de 20 años, el reembolso es menor (65% de la tarifa de responsabilidad aplicada por el régimen de la seguridad social sobre el precio fijo).

¿QUÉ PRECAUCIONES TOMAR?

Deben tomarse muchas precauciones para impedir el empeoramiento de la pérdida auditiva. El paciente debe comunicar a los médicos de su patología porque los medicamentos tóxicos para el oído se deben prescribir sólo en circunstancias específicas²⁹.

Todos los deportes o actividades que lo expongan en un ambiente sonoro intenso están contraindicados en caso de sordera de percepción (tiro, tiro al plato, discotecas, Walkman,...). Pero estas contraindicaciones pueden discutirse caso por caso, especialmente para las llamadas actividades culturales (conciertos, discotecas). Existen medios para protegerse (tapones, auriculares anti ruido). El buceo está contraindicado.

La aviación como piloto está contraindicada en base a la inteligibilidad de la persona. Los médicos de medicina aeronáutica son los encargados de dar la autorización. No hay sin embargo, contraindicación para viajar en avión.

La sordera es una causa de incapacidad en los comercios donde la seguridad individual o colectiva se basa en la percepción auditiva de las señales de sonido. Algunos oficios expuestos a ruidos intensos pueden ser contraindicados para la asignación de una persona con discapacidad auditiva. La evaluación de riesgo debe tener en cuenta el nivel de sordera, la edad y la posibilidad de protección individual al sonido.

ESCOLARIZACIÓN

Cuando un niño tiene una pérdida auditiva, se debe informar a los profesores del alumno para que el proceso de aprendizaje se adapte a la discapacidad³⁰ del niño. El estudiante tiene derecho a exámenes adaptados.

²⁹ Algunos diuréticos, antibióticos amino glucósidos y aspirina y medicamentos de quinina.

³⁰ En el aula, el niño debe colocarse en las primeras filas y, si es posible, al frente de la clase.

Afectación ocular

LA VISTA

Sus diferentes elementos se pueden comparar a un dispositivo fotográfico que comprende:

- Un objetivo, en la parte delantera, que consiste en la córnea y la cristalina.
- Estructuras transparentes para enfocar la imagen en la retina.
- Una película fotográfica, en la parte trasera, que está constituida del revestimiento de la retina que cubre el fondo del ojo sobre el que se forma la imagen.
- La imagen, que se transmite al cerebro específicamente por medio del nervio óptico.

En el síndrome de Alport, puede presentar diferentes afectaciones: deformidad del cristalino (lenticono, catarata), daño retiniano (manchas retinianas) y afectación corneal (erosiones).

EL LENTICONO

El lenticono anterior es una anomalía del cristalino cuya curvatura anterior se vuelve progresivamente anormal con una protrusión hacia adelante dando un aspecto de gota de aceite. El lenticono posterior es más raro.

La detección del lenticono anterior es una característica del diagnóstico del síndrome de Alport y suele ir acompañada de una disminución de la audición y una evolución rápida de la insuficiencia renal.

El lenticono anterior se observa en aproximadamente el 10% de los varones y el 4% de las mujeres con una forma dominante de síndrome de Alport ligada al cromosoma X y en aproximadamente el 30% de los varones y mujeres que tienen una forma recesiva. Sin embargo no se ha observado en la forma autosómica dominante.

La lesión, que puede empeorar progresivamente, causa miopía a la que se le puede añadir astigmatismo. La corrección óptica del paciente va a modificarse, de ahí la importancia de realizar exámenes oftalmológicos completos.

CATARATA

Algunos pacientes desarrollan cataratas, pero esta complicación es menos frecuente que el lenticono. Es una afectación característica del síndrome de Alport que es más precoz que la catarata habitual de la población en general, sin embargo su tratamiento es idéntico.

LAS MANCHAS DE LA RETINA

El examen del fondo de ojo revela frecuentemente la presencia de pequeños puntos.

Los blancos amarillentos sobresalen sobre el fondo rosado de la retina normal, a veces concentrados en la parte posterior de la retina o disperso en la periferia. Esta afectación tiene pocas consecuencias para la visión. No es característica del síndrome de Alport y se puede encontrar en otras enfermedades.

EROSIONES CORNEALES

Las erosiones de la córnea pueden ocurrir espontáneamente y dar dolor agudo en los ojos, fotofobia y desgarros. Las condiciones externas (viento) o el uso de lentes de contacto las favorecen.

La edad del primer examen oftalmológico a menudo depende de la edad del diagnóstico. El oftalmólogo suele ver a los pacientes cuando se tiene sospechas de la enfermedad.

El ritmo de seguimiento depende del grado de deterioro. En niños, se puede ofrecer, como para cualquier seguimiento oftalmológico clásico, un examen antes de los 3 años, otro antes de la entrada en la primaria y luego exámenes regulares.

¿CÓMO TRATAR EL LENTICONO ANTERIOR?

Es posible que, incluso con un par de gafas adaptadas, la agudeza visual permanezca baja. La visión de lejos y de cerca puede verse disminuida.

Cuando la agudeza visual se juzga demasiado baja y la incomodidad es demasiado importante para llevar una vida normal y asegurar una actividad profesional, se puede proponer una cirugía³¹ para reemplazar el cristalino por un cristalino artificial.

31 El principio y la técnica operatoria son los mismos que los de la cirugía clásica de cataratas. En general, el paciente tendrá que usar gafas para la visión de cerca, para leer y, a veces, para ver a distancia. Las gafas están bajo prescripción convencional.

¿CÓMO TRATAR LAS CATARATAS?

La intervención (reemplazo del cristalino) está indicada si la agudeza visual se deteriora.

¿Y EN CASO DE DOLOR AGUDO DE LOS OJOS?

Es necesario consultar rápidamente a un oftalmólogo. Las erosiones de la córnea se tratan con productos que cicatrizan la córnea y lentes de contacto terapéuticos. Se requieren gafas protectoras bajo ciertas circunstancias (bicicletas) para evitar traumatismos debidos al polvo causante de otros episodios de ulceraciones corneales.

¿PRONÓSTICO VISUAL?

Es generalmente favorable ya que:

- El daño del cristalino se puede tratar con un procedimiento quirúrgico.
- El daño retiniano no suele tener consecuencias en la visión.

Los leiomiomas

Estos son tumores benignos (no cancerosos) que pueden desarrollarse en las fibras musculares del esófago, la tráquea y los bronquios, y genitales externos femeninos. Para los pacientes que presentan normalmente varios leiomiomas se suele hablar de leiomiomatosis.

La asociación de leiomiomas con afectación renal y, en ocasiones, con cataratas congénitas se observa sólo en muy raras ocasiones. La leiomiomatosis es igual de grave en las niñas como en los niños.

El órgano más comúnmente afectado es el esófago: el paciente presenta obstáculos para tragar alimentos sólidos, luego líquidos, así como dolor y regurgitación. Cuando se trata de la tráquea y los bronquios que son el asiento de un tumor, la enfermedad se puede manifestar con tos y malestar respiratorio.

Estos síntomas requieren exámenes radiológicos y endoscópicos especializados.

Los leiomiomas mayores deben ser extirpados quirúrgicamente.

Esta enfermedad solo aparece cuando se pierde parte del gen *COL4A5* y *COL4A6*. Se trata de lo que se llama «Síndrome de genes contiguos». Por lo tanto es una variante muy infrecuente del síndrome de Alport ligado al cromosoma X.

CONSEJO GENÉTICO, DIAGNÓSTICO GENÉTICO, PRENATAL, PREIMPLANTACIONAL

La consulta de asesoramiento genético está destinada a ayudar a pacientes, a padres de una persona afectada, a una pareja, a los familiares de una familia afectada por un trastorno genético, comunicándoles la información sobre:

- La naturaleza y la causa de la enfermedad, y su modo de transmisión.
- El riesgo de transmisión.
- El riesgo de que una persona desarrolle la enfermedad cuando es conocida en la familia.
- Las posibilidades de detección para un individuo en riesgo.
- La fiabilidad y limitaciones de las pruebas genéticas.
- Los medios de prevención y atención.
- Los medios de diagnóstico prenatal y diagnóstico preimplantacional.

Pruebas de diagnóstico genético

Las manifestaciones clínicas (hematuria, insuficiencia renal, pérdida de audición, deformidad del lenticono) presentadas por una persona y sus familiares pueden hacer sospechar de un diagnóstico de síndrome de Alport. El modo de transmisión requiere consultar a menudo el árbol genealógico de la familia. Puede ser confirmado por la identificación de anomalías inmunohistoquímicas en la piel o riñón. Sin embargo, las pruebas de diagnóstico genético, pueden requerirse en varias situaciones.

INDICACIONES

Las situaciones que pueden llevar a su requerimiento del test genético son diversas.

1. El diagnóstico se sospecha en una familia.
2. El diagnóstico es cierto, pero:
 - un paciente, el único en una familia, quiere saber el riesgo para sus hijos;

- hay varios pacientes en la familia, pero los datos familiares no permiten especificar el modo de transmisión;
- una mujer sin manifestaciones clínicas quiere saber si tiene la anomalía genética que se encuentra en la familia, porque quiere tener hijos o desea donar su riñón;
- una pareja está preocupada por los niños que vendrán.

MÉTODOS

Dos tipos de métodos son posibles.

La búsqueda de la anomalía genética se lleva a cabo:

- En el gen *COL4A5*, si se sospecha la forma dominante ligada al cromosoma X.
- En los genes *COL4A3* y *COL4A4*, si se sospecha la forma autosómica recesiva o la forma autosómica dominante.

Método indirecto

Este tipo de estudio es fácil de realizar pero al no ser factible realizarlo en casos aislados ha caído en desuso.

Se puede proponer cuando se conoce el modo de transmisión y cuando se puede tener el ADN de al menos dos personas de la familia (lo que no siempre es posible).

Este método consiste en estudiar, no la mutación en sí, sino la transmisión del cromosoma que porta el gen mutado, rastreando con la ayuda de marcadores genéticos cercanos al gen. Este método actualmente ha caído en desuso gracias a la mejora en la técnicas para detectar la mutación.

Búsqueda directa de la mutación

Este método, resultaba muy complejo pero gracias a las técnicas de secuenciación de nueva generación ha pasado a ser el estándar de diagnóstico.

Diagnóstico prenatal

Se debe explicar a un paciente con esta enfermedad el riesgo de tener un hijo afectado. Durante la consulta, el genetista les da los elementos para entender la situación para que puedan tomar las decisiones que más les convengan.

Se les informa sobre los posibles medios de diagnóstico, el riesgo del feto, la confiabilidad del método de diagnóstico y la necesidad de contactar al genetista y al obstetra al inicio del embarazo si se requiere de un diagnóstico prenatal.

Requiere una muestra de vellosidades coriónicas alrededor de la semana 11-12 de amenorrea. El laboratorio³² da una respuesta a los pocos días. Esto permite,

³² Los laboratorios autorizados para el diagnóstico prenatal deben tener autorización ministerial, renovable cada 5 años.

en España, en el caso de que el feto esté afectado y si los padres lo desean, a una interrupción precoz del embarazo.

HACER ANTES DEL EMBARAZO

Para cuando se estudia al feto:

- La información familiar debe haber sido recogida por el nefrólogo.
- Y debe haberse realizado el estudio genético que permite identificar la mutación en la familia.

LA COMPLEJIDAD DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Sus indicaciones dependen del modo de transmisión.

Síndrome de Alport dominante ligado al cromosoma X

Se considera que todos los niños tienen una enfermedad grave y la mayoría de las niñas tienen una enfermedad benigna. Principalmente un diagnóstico sexual que se realiza a las 8-9 semanas de amenorrea por medio de una muestra de biopsia de vellosidades coriales.

Síndrome de Alport autosómico recesivo

Una pareja que haya tenido un primer hijo afectado puede desear tener un diagnóstico prenatal antes del nacimiento de su segundo hijo. Dado que en esta forma niñas y niños tienen una afectación grave, el diagnóstico genético se realiza independientemente del sexo.

Síndrome de Alport autosómico dominante

La enfermedad, al ser considerada poco grave, no suele justificar el requerimiento de un diagnóstico prenatal.

Diagnóstico preimplantacional

El diagnóstico preimplantacional es una alternativa al diagnóstico prenatal. Consiste en buscar la anomalía genética en embriones obtenida por fecundación in vitro. Los embriones que no portan la anomalía son transferidos al útero. En España lo cubre la Seguridad Social pero solo un cierto número al año por lo que suele haber lista de espera.

LA INVESTIGACIÓN

La investigación del síndrome de Alport se centra actualmente en el desarrollo de fármacos que permitan enlentecer la progresión de la enfermedad.

Se ha demostrado la eficacia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en el retraso de la necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Así se recomienda el uso de IECA/ARA2 a todos los pacientes con esta enfermedad en cuanto presenten microalbuminuria.

Existen ensayos clínicos en marcha con Bardoxolona y anti miRNA21 en el síndrome de Alport. Y muchas otras moléculas en estudio.

LÉXICO

Aclaramiento de la creatinina. Se utiliza para evaluar la filtración a nivel de los glomérulos. El aclaramiento de una sustancia es el volumen de sangre totalmente exento de esta sustancia por unidad de tiempo. Se calcula a partir de dosificaciones de creatinina en la sangre y en la orina de 24 horas. Dado los posibles errores en la toma de orina, el aclaramiento de la creatinina se estima mediante varias fórmulas, siendo la más aceptada actualmente la CKD-EPI.

ADN. Abreviatura de ácido desoxirribonucleico (DNA en países anglosajones). Es el principal constituyente de los cromosomas. Es una molécula muy larga constituida por una doble cadena, compuesta por azúcares, ácidos fosfóricos sobre los que se conectan las bases. Dicha molécula lleva los genes.

Amenorrea. Ausencia de reglas.

Aminoácido. Constituyente importante de las proteínas. La sucesión normal de tres bases en el gen determina la sucesión normal de aminoácidos en una proteína determinada. Esto permite que la proteína asegure su función normal en el cuerpo. Dicha correspondencia entre un grupo de tres bases por un lado y un aminoácido por otro lado se llama código genético. Este código es el mismo para todos los organismos y demuestra la singularidad del mundo viviente.

Anticuerpos. Proteínas elaboradas por el organismo en respuesta a la introducción de una molécula extraña a la que se unen específicamente para inactivarla o permitir su eliminación.

Anticuerpos anti-HLA. Proteínas que circulan en la sangre y cuyo papel es destruir sustancias o tejidos de órganos extraños que lleven cualquier grupo HLA diferente al o a los del paciente del trasplante.

Anticuerpos contra la membrana basal de los glomérulos. Anticuerpos dirigidos contra la membrana basal glomerular. Pueden aparecer espontáneamente. Puede aparecer después del trasplante en pacientes con una mutación particular de uno de los genes *COL4A5*, *COL4A4* o *COL4A3*. Las proteínas correspondientes (cadena alfa 5, o alfa 4 o alfa 3) pueden resultar muy modificadas o incluso ausentes. Cuando se injerta un riñón normal en un paciente así, el sistema inmune del paciente considera las cadenas alfa (alfa 5 o alfa 4 o alfa 3) como extrañas y produce anticuerpos dirigidos contra dichas cadenas. Los anticuerpos atacan su objetivo, la membrana basal glomerular, causando lesiones severas en los glomérulos. Dichos anticuerpos se pueden detectar por medio de análisis de sangre y la biopsia del órgano trasplantado para el estudio de inmunohistoquímica.

Arteriola eferente glomerular. Pequeña arteria que lleva la sangre fuera del glomérulo.

Arteriola glomerular aferente. Pequeña arteria que lleva sangre al interior del glomérulo.

Audiometría tonal. Examen realizado utilizando un dispositivo (audiómetro) que envía sonidos cuya frecuencia (que determina si un sonido es grave o agudo y que se mide en Hertz) e intensidad (que determina si un sonido es débil o alto y que se mide en decibelios) están perfectamente definidos. El sujeto recibe una serie de sonidos cuyo examinador varía la frecuencia. Las más comúnmente exploradas son las frecuencias de 125, 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000, 8.000 Hertz (de sonido grave a agudo). El umbral auditivo para una frecuencia dada se obtiene disminuyendo gradualmente la intensidad (80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 decibelios). Se le pide al sujeto que informe con precisión el momento en el que comienza a percibir el sonido. El umbral se obtiene por la intensidad más débil de sonido percibida por el sujeto.

Audiometría de voz. Prueba de voz susurrada o fuerte colocando la exploración de audición bajo condiciones de funcionamiento social permitiendo poner a prueba la inteligibilidad del habla. Cuando

se prueba con una palabra de intensidad creciente tres umbrales se suceden: -umbral de detectabilidad: percibimos un sonido, pero no lo reconocemos como una palabra; -umbral de audibilidad: reconocemos la palabra, pero no la entendemos; -umbral de inteligibilidad: comprendemos la palabra. El porcentaje de palabras reconocidas se puntúa de acuerdo con intensidad.

Autodiálisis. Autogestión por el propio paciente de la diálisis. La técnica puede realizarse en una unidad de autodiálisis asistida, con una enfermera especializada, o con una unidad de autodiálisis simple, el paciente es autónomo después de un periodo de entrenamiento.

Bases. Elementos químicos nitrogenados. Son 4 las bases que entran en la constitución de la molécula del ADN: Citosina, Timina, Adenina o Guanina. Como el ADN consta de 2 cadenas, las bases van en pares, una en cada cadena. Se considera que existen más de 3 mil millones de pares de bases en los cromosomas humanos.

Basilar (membrana). Membrana del oído interno situada en la cóclea. Los sonidos imprimen oscilaciones en esta membrana en la que se ubican células que detectan las vibraciones y que enviarán un mensaje al cerebro.

Biopsia. Extracción de un órgano o fragmento de tejido de un individuo vivo.

Biopsia de piel. Eliminación de un fragmento de piel (nalga, axila posiblemente) bajo anestesia local. Fácil de realizar, poco dolorosa, sin peligro, dejando solo una cicatriz mínima.

Biopsia de riñón. Es la muestra de un fragmento del riñón. La muestra se efectúa de un solo lado debido a que las lesiones son bilaterales. Se efectúa con anestesia local. Durante tres semanas, se deben respetar algunas precauciones que serán detalladas por el nefrólogo (como evitar la actividad física intensa, un viaje largo, tomar aspirinas).

Capilares de sangre. Vasos sanguíneos muy finos.

Catarata. Disminución de la transparencia del cristalino.

Células endoteliales. Células que recubren la superficie interna de los vasos y están en contacto con la sangre.

Células epiteliales (o podocitos). Células que recubren las superficies internas (cavidades) y externas.

Cóclea. Canal en forma de espiral, el tamaño de un guisante, ubicado en el oído interno. Contiene un líquido y está forrado con células sensoriales dispuestas a lo largo de una membrana (membrana basilar). Las vibraciones de los sonidos pasan a través del oído externo, luego al oído medio y hacen moverse los líquidos contenidos en la cóclea. Las células sensoriales transforman estas vibraciones en impulsos eléctricos que se transmiten al nervio auditivo, luego al cerebro que los interpreta como sonidos. En el síndrome de Alport, los impulsos eléctricos no llegan a las fibras nerviosas del nervio auditivo y, por lo tanto, la información no llega al cerebro.

Conducción aérea (audífonos de). Audífonos que proporcionan una señal hecha con vibraciones aéreas transmitidas al canal auditivo para actuar directamente en las estructuras del oído interno.

Congénita. Que existe desde el nacimiento.

Conversacionales (frecuencias). Zonas de frecuencia (500 a 4.000 Hertz) correspondientes a la voz.

Coriónicas (vellosidades). Membranas que rodean el óvulo. La extracción de vellosidades se realizan por vía vaginal (cérvix). Las células extraídas contienen los mismos genes que las células fetales. De estas células, se pueden hacer exámenes genéticos.

Córnea. Membrana fibrosa y transparente, parte delantera del ojo.

Creatinina. Sustancia producida por los músculos y eliminada exclusivamente por la orina, por lo que es un excelente marcador de la función renal. Su concentración en la sangre depende del equilibrio entre la cantidad producida por los músculos y la cantidad excretada en la orina.

Cristalino. Lente transparente responsable de la aclaración y formación de una imagen nítida en la retina.

Decibelios. Unidad de intensidad sonora para apreciar la diferencia entre dos niveles de sonido.

Deleción. Tipo de mutación caracterizada por la pérdida de un segmento o todo el gen.

Determinación de la proteinuria. Cuantificación de proteinuria-albuminuria. Puede llevarse a cabo en: la recogida de orina de 24 horas y se expresa en gramos por 24 horas; una recogida de orina por la mañana o durante una consulta y se expresa en milimoles de creatinina en la orina.

Diagnóstico genético molecular. Diagnóstico basado en investigaciones sobre la estructura del ADN.

Diagnóstico preimplantacional. Diagnóstico genético que consiste en comprobar si un embrión es portador de la mutación que origina la enfermedad. Este diagnóstico se realiza antes de su implantación en el útero durante fecundación in vitro. No se trata de un diagnóstico prenatal. La anomalía genética que causa la enfermedad en la familia debe ser conocida previamente. Varios óvulos tomados de la futura madre se fertilizan con los espermatozoides del futuro padre. El diagnóstico se hace desde una célula tomada del embrión en la etapa de ocho células. La búsqueda de la anomalía genética se realiza en el ADN de esta única célula. Solo embriones sin afectación se implantan en la madre para continuar con el embarazo.

Diagnóstico prenatal. Diagnóstico genético que sirve para determinar si el feto es portador de una anomalía genética. Se basa en un análisis genético realizado con muestras de tejido que tienen la misma composición genética que el feto: vellosidades coriónicas (células que forman la envoltura placentaria), líquido amniótico, sangre. Se debe reflexionar con antelación sobre esta opción reproductiva y sopesar los pros y los contras, ya que lo que se plantea es la interrupción del embarazo. Debe ir precedida de una consulta en un centro especializado.

Díálisis. Uno de los tratamientos sustitutos para la insuficiencia renal terminal. La diálisis elimina las toxinas que se acumulan en el cuerpo y mantiene el equilibrio del agua y la composición de la sangre. Hay dos técnicas de diálisis: diálisis peritoneal y hemodiálisis. El paso de una técnica a la otra es posible.

Diuresis. Volumen de orina.

Diuréticos. Sustancias que aumentan la eliminación urinaria de agua y sal (Na Cl o cloruro de sodio).

Embrión. Nombre dado al ser humano durante los primeros tres meses del embarazo.

Endoscopia. Examen de cavidades naturales realizado con un instrumento de óptica 100.

Eritrocitos. Glóbulos rojos.

Eritropoyetina. Proteína secretada en su mayor parte por el riñón. Estimula la eritropoyesis, es decir, la formación de glóbulos rojos. La falta de eritropoyetina explica la anemia que a menudo acompaña la insuficiencia renal.

Especialista en Anatomopatología. Médico que estudia las lesiones de diferentes órganos.

Especialista en Audiología. Especialista de la corrección auditiva que solo interviene bajo la prescripción de un ORL.

Estereofónico (aparatos auditivos). Eso equilibra la audición de ambos oídos.

Examen citológico de la orina. Examen en microscopia óptica que permite contar los glóbulos rojos de la orina.

Feto. Nombre que se le da al embrión después del 3r mes de embarazo.

Fibrosis. Sustitución de un tejido normal por fibras.

Fístula arteriovenosa. Comunicación realizada quirúrgicamente entre una arteria y una vena, antebrazo con mayor frecuencia o brazo. Permite dilatar la vena, hacerla más accesible a los pinchazos y obtener un flujo sanguíneo suficiente para una diálisis de calidad.

Fotofobia. Sensación dolorosa producida por la luz.

Frecuencia de un sonido. Determina si un sonido es alto o bajo.

Genoma. Conjunto del ADN del organismo que contiene la totalidad de información genética.

Glomérulo. Conjunto de vasos sanguíneos en el que el plasma sanguíneo se filtra para formar la orina primitiva que fluye hacia el túbulo (que continúa el filtrado del glomérulo).

Glomérulos fibrosados. Glomérulos destruidos cuyos constituyentes han sido reemplazados gradualmente por las fibras.

Gota. Dolor en las articulaciones, más a menudo el dedo gordo del pie, debido a las deposiciones de sales de ácido úrico.

Grupos HLA (antígeno leucocitario humano). Moléculas presentes en la superficie de todos los tejidos. Hay muchos grupos, pero en la práctica 6 están determinados. Si, por ejemplo, dos personas tienen 2 grupos en común, decimos que tienen 2 compatibilidades (o identidades) o 4 incompatibilidades (o desajustes).

Hematuria. Presencia de sangre en la orina.

Hematuria macroscópica. Presencia de sangre en la orina en cantidad suficientemente grande para colorearla de rojo o marrón más o menos oscuro.

Hematuria microscópica. Presencia de glóbulos rojos en la orina, detectada por examen microscópico de la orina o una tira reactiva de prueba de orina.

Hemodiálisis. Técnica de diálisis que utiliza un riñón artificial en el interior del cual se encuentra una membrana sintética que permite separar la sangre del líquido de diálisis permitiendo intercambios terapéuticos entre la sangre y el líquido de diálisis. La técnica requiere tener un acceso de sangre por medio de una fistula arteriovenosa. Las sesiones de hemodiálisis se realizan a menudo tres veces por semana y luego duran al menos cuatro horas. Esta técnica se realiza en unidades apropiadas hospitalarias o extrahospitalarias.

Hertz. Unidad de frecuencia de los sonidos. Las frecuencias altas son 4.000 Hertz y las frecuencias bajas de 250 Hertz.

Hormona paratiroidea (o parathormona). Sustancia producida por glándulas paratiroides que participan en la regulación del calcio y del fósforo.

Hiperparatiroidismo. Hipersecreción de hormona paratiroidea.

Hiperpotasemia. Elevación de los niveles de potasio en la sangre.

Hiperuricemia. Elevación del nivel de ácido úrico en la sangre.

Ingeniería genética. Conjunto de técnicas de modificación genética de células vivas u órganos para llevarlos a producir a gran cantidad una sustancia que no producen. Por ejemplo, la producción de hormona del crecimiento, eritropoyetina o insulina.

Injerto. Palabra sinónimo de trasplante. Podemos injertar (o trasplantar) un órgano (el riñón,...) o un tejido (una arteria,...). Órgano o tejido injertado.

Impedanciometría. Exploración del funcionamiento del aparato de transmisión de vibraciones percibidas por el tímpano al oído interno. Comprende dos exámenes: el examen del conjunto del tímpano y los huesecillos y el examen del músculo unido a uno de los huesecillos (el estribo).

Implante coclear. Aparato que captura sonidos externos y los transforma en impulsos eléctricos que estimulan directamente el nervio coclear. El implante coclear, cuyo haz de electrodos se introduce en la cóclea, reemplaza la función de las células que se destruyen y estimula eléctricamente las fibras del nervio auditivo.

Inmunohistoquímica. Examen que utiliza anticuerpos de reconocimiento de diferentes moléculas que permiten analizar los constituyentes de un tejido o de una célula. Las biopsias cutáneas o renales de una persona sospechosa de tener un síndrome de Alport se estudian con reconocimiento de anticuerpos de las diferentes cadenas de colágeno IV.

Lípidos. A grandes rasgos, las grasas.

Lisas (células musculares). Los músculos que no se contraen por voluntad propia. Se encuentran en el tubo digestivo, bronquios, vejiga, etc.

Marcadores genéticos. Segmentos de ADN normales, cuyas características genéticas son conocidas. Se utilizan como puntos reales de referencia porque marcan todos los cromosomas humanos. Estos marcadores se transmiten en el seno de una familia al mismo tiempo que el gen situado a lado.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Medicamentos usados para combatir la inflamación y el dolor y que no son derivados de la cortisona. Ej. Ibuprofeno, diclofenaco, ketiprofeno...

Microalbuminuria. Excreción urinaria de albúmina, principal proteína de la orina, en pequeña cantidad, detectable mediante técnicas ultrasensibles. Los rastros de albúmina son detectables en la orina de personas sanas a tasas no mayores de 20 miligramos por día. Una excreción urinaria mayor de 30 miligramos por día refleja una anomalía temprana de la filtración glomerular.

Microscopía electrónica. Equipos ópticos que utilizan electrones para la formación de imágenes y lentes magnéticas. Puede crecer hasta 200.000 veces. El aumento utilizado para el examen de tejido es de 5 a 20.000 veces.

Microscopia óptica. Equipos ópticos que utilizan luz externa y lentes ópticas que pueden crecer hasta 1.000 veces.

Nano ... Prefijo que significa mil millones de veces más pequeño.

Nefrectomía. Ablación de todo o parte del riñón.

Nefrótico (síndrome). Síndrome que implica la asociación de edema, proteinuria abundante (superior a 3 gramos en 24 horas) y una reducción de albúmina en la sangre (inferior a 30 gramos por litro).

Núcleo. Componente esencial de la célula que garantiza la transmisión de rasgos hereditarios que juega un papel importante en la síntesis de proteínas.

Numeración/Recuento fórmula sanguínea. Análisis de sangre que permite la cuantificación de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, así como la distribución de glóbulos blancos (polinucleares, linfocitos, monocitos).

Otofónica (rehabilitación). Método terapéutico para corregir los trastornos del habla y lenguaje.

Otoscoopia. Examen para visualizar el tímpano y el canal auditivo externo.

Paratiroidea. Cuatro glándulas ubicadas en la parte anterior al cuello.

Peritoneal (diálisis). Técnica basada en intercambios a través del peritoneo (membrana localizada en el abdomen y que recubre los intestinos). Se inyecta líquido dializado o purificador en la cavidad abdominal a través de una sonda o catéter implantado quirúrgicamente varias semanas antes de su uso y que permanecerá en el cuerpo del paciente durante el período de diálisis. Se pueden proponer varias técnicas: diálisis peritoneal ambulatoria continua que requiere tres o cuatro cambios manuales diarios de bolsas del líquido dializado o diálisis peritoneal automatizada que se realiza a través de una máquina. Estas técnicas se realizan en casa.

Plaquetas. Elementos de la sangre que juegan un papel importante en la coagulación sanguínea.

Plasmaféresis (o intercambio de plasma). Técnica que consiste en quitar los anticuerpos de la sangre.

Proteína. Molécula producida por células y formada por aminoácidos. Toda proteína ejerce una función específica en el cuerpo.

Proteínas de los alimentos. Elementos (carne, pescado, queso, huevos) que aporta la alimentación y que proporcionan residuos como la urea y el fósforo eliminados por el riñón. La mayoría de los europeos consumen espontáneamente demasiada proteína. Un exceso puede contribuir al aumento de urea y creatinina. Por el contrario, una deficiencia puede ser dañina, especialmente en el niño.

Proteinuria. Presencia de proteínas en una cantidad significativa en la orina. La presencia de pequeñas cantidades de proteína en la orina es normal. La proteína urinaria más importante es la albúmina.

Rechazo. Respuesta inmunitaria normal del cuerpo que tiende a eliminar un órgano trasplantado.

Signo. Manifestación descubierta por el médico, se opone a un síntoma percibido por el paciente.

Síndrome. Conjunto de síntomas o signos que constituyen un cuadro clínico bien individualizado aunque sea de causas diversas. De hecho, la diferencia con el término enfermedad es a menudo arbitraria.

Síntoma. Manifestación de la enfermedad percibida por el paciente.

Sistema renina angiotensina. Sistema de regulación de la presión arterial constituida por un conjunto de enzimas.

Somáticas (células). Células que componen la gran mayoría de las células del cuerpo y que no se transmiten a los niños.

Suero. Parte líquida de la sangre.

Terminal (insuficiencia renal). Insuficiencia renal irreversible que requiere de diálisis o trasplante porque el riñón ya no ejerce las funciones necesarias para el organismo.

Tejido. Conjunto de células de estructuras similares que ejercen una misma función. Distinguimos el tejido epitelial, el tejido conectivo, el tejido muscular y nervioso. En un órgano como el riñón, encontramos diferentes tipos de tejidos.

Tejido intersticial. Tejido de soporte.

Tinnitus. Sensación auditiva anormal como zumbido o silbidos.

Tira de orina. Tira hecha de papel reactivo muy sensible. Gracias a la modificación del color del papel, se detectan las sustancias cuya presencia es anormal en la orina. La tira da información aproximada, pero útil para detectar la cantidad de glóbulos rojos o en la cantidad de albúmina.

Tratamiento anti rechazo. Medicamentos que permiten que el órgano trasplantado no sea rechazado por el cuerpo dado que lo reconoce como extraño.

Trasplante. Transferencia de un órgano o fragmento de órgano de un individuo a otro.

Túbulo. Canal de 50 milímetros de largo que sigue el glomérulo y que conduce la orina a las cavidades urinarias. A nivel de túbulos, el 95 por ciento del agua que constituye la orina primitiva se reabsorbe y muchos desechos son eliminados.

Urea. Sustancia producida por la degradación de proteínas aportada por los alimentos. La concentración de urea en la sangre no solo depende del funcionamiento de los riñones sino también de la ingesta de proteínas y el flujo de orina.

La AIRG-España se creó en el 2003 con la voluntad de intercambiar conocimientos y experiencias entre los médicos y las familias afectadas por las enfermedades renales genéticas y con tres objetivos:

Informar de todos los aspectos referentes a las enfermedades renales genéticas así como de la donación y el trasplante de órganos.

Ayudar a los pacientes y a sus familias, ofreciéndoles un lugar para escuchar, compartir y de mutuo apoyo.

Apoyar en la medida de lo posible el desarrollo de cualquier forma de investigación destinada a combatir las causas y consecuencias de las enfermedades renales genéticas.

Este libro ha sido concebido como ayuda para los pacientes afectados de Síndrome de Alport, así como sus familiares. En él se detallan los aspectos clínicos de la enfermedad, sus consecuencias sobre los riñones, los oídos y los ojos. También se explican los patrones de herencia propios de la enfermedad. Se especifican los defectos de la membrana basal glomerular que condicionan la pérdida de hematíes y proteínas en la orina. Se enfatiza la necesidad de una atención médica precoz e informa de los diferentes especialistas que deberían hacer el seguimiento de la enfermedad. Así mismo se exponen las expectativas terapéuticas para el Síndrome de Alport.

