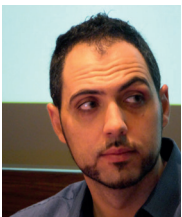


Síndrome de Alport: patogenia y aspectos a considerar en el trasplante renal



**DR. VÍCTOR MARTÍNEZ
JIMÉNEZ**

Servicio de Nefrología. Hospital
Clínico Universitario Virgen de
la Arrixaca (Murcia)



DRA. ROSER TORRA

Enfermedades Renales
Hereditarias.
Fundació Puigvert. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Alport (SA) es una enfermedad hereditaria, siendo la causa del 1-2% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo y afecta a 1 de cada 50.000 nacidos vivos, aunque probablemente esté infradiagnosticado por la dificultad del diagnóstico ante casos aislados o sin sordera.

El SA presenta una clínica sistémica que afecta a las membranas basales de diferentes tejidos debido a la alteración del colágeno tipo IV. Según el patrón de herencia diferenciamos dos tipos: SA ligado a X, en el 85% de los casos, y SA autosómico recesivo, en el 15% de los casos. Para comprender el patrón de herencia y la evolución clínica de la enfermedad es esencial estudiar la estructura del colágeno tipo IV.

ESTRUCTURA DEL COLÁGENO TIPO IV Y PATOGENIA DEL SÍNDROME DE ALPORT

La membrana basal es el soporte de las células epiteliales de todo el organismo, actúa de forma similar a los cimientos de un edificio. La estructura de esta membrana basal está formada principalmente por una compleja proteína: el colágeno tipo IV. Analizar su estructura es fundamental para comprender la patogenia del SA. El colágeno tipo IV está formado por 3 cadenas alfa, que conforman una triple hélice como si fuera una cuerda trenzada y resistente para su función de soporte (Figura 1).

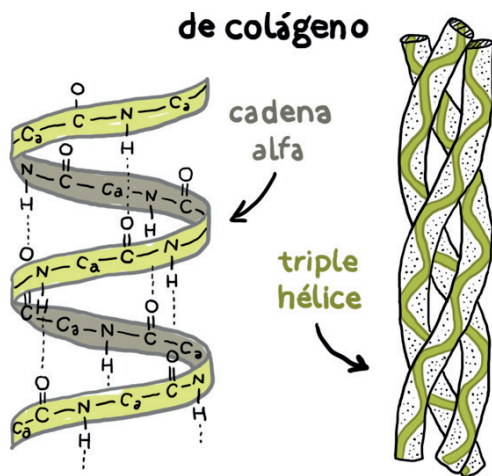


Figura 1

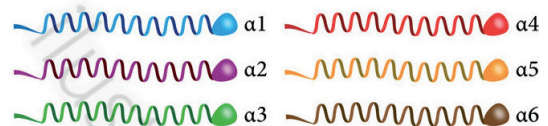
Se han identificado hasta 6 tipos de cadenas ($\alpha 1$ - $\alpha 6$), codificadas respectivamente por 6 genes: *COL4A1-A6*. Estos genes se disponen en 3 cromosomas: *COL4A1* y *COL4A2* (cromosoma 13), *COL4A3* y *COL4A4* (cromosoma 2), *COL4A5* y *COL4A6* (cromosoma X). Cada uno de estos genes codifica su respectiva cadena α , que se dividen en dos regiones: dominio colágeno y no colágeno.

En el extremo 3' del gen, los últimos 5 exones codifican el dominio no colágeno que corresponde con el extremo carboxi-terminal de la proteína; formado por 12 residuos de cisteína que establecen puentes disulfuro para unir las tres cadenas α y formar la triple hélice. El resto del gen codifica para el dominio colágeno (1430 residuos) que sigue el patrón: X-Y-Glicina, siendo X e Y dos aminoácidos variables. Las mutaciones más frecuentes que se producen son de tipo *missense*, donde se sustituye la glicina (el aminoácido más pequeño de todos) por otro aminoácido, que al ser mayor no encaja en los pliegues tridimensionales de la triple hélice y desestructura el colágeno tipo IV.

Las cadenas $\alpha 1$, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ se expresan en la mayoría de membranas basales del organismo. Pero la triple hélice: $\alpha 3$, $\alpha 4$ a $\alpha 5$ es altamente específica de: riñón (membrana basal glomerular, cápsula de Bowman, así como en túbulo colector y túbulo distal), oído (cóclea) y ojo (cápsula de Lens y membrana de Descemet). Si existe mutación de una de ellas, podría haber sobreexpresión de las $\alpha 1$ y $\alpha 2$ (recuerda a la distribución fetal), que son más susceptibles del ataque de enzimas proteolíticas como colagenasas y catepsinas. Además la epidermis está formada por colágeno tipo IV con la distribución $\alpha 5$, $\alpha 6$ y $\alpha 6$, por lo que en los varones con SA ligado a X la cadena $\alpha 5$ estará ausente en la piel (Figura 2).

Colágeno Tipo IV

Unidades de Tropocolágeno



Protómeros

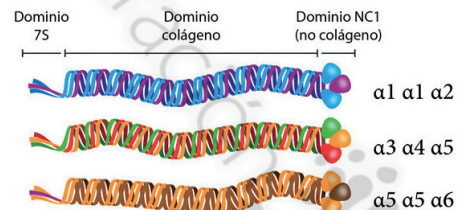


Figura 2

PATRONES DE HERENCIA

El Síndrome de Alport ligado a X se debe a la mutación en el gen *COL4A5*. Debido al patrón de herencia ligado a X, los hombres son enfermos y las mujeres portadoras. Un hombre enfermo nunca transmitirá la enfermedad a sus hijos, pero todas sus hijas serán portadoras. Una mujer portadora transmitirá la enfermedad al 50% de su descen-

dencia. En las mujeres la clínica no es tan severa, aunque el espectro clínico es amplio, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X o lionización que sucede durante el desarrollo en cada célula al azar. Mientras que el síndrome de Alport autosómico recesivo afecta por igual a hombres y mujeres, con clínica similar a SA ligado a X. Los padres son portadores y tienen un 25% de probabilidad de tener un hijo enfermo.

La prevalencia de microhematuria es elevada en la población general. Antiguamente se llamaba a esta entidad nefropatía por membrana basal delgada o hematuria familiar benigna pero ambos términos han quedado en desuso. Actualmente se discute cuál es el término mejor para nombrarlas: Sd de Alport autosómico dominante vs Nefropatía del colágeno IV. Al realizar una biopsia renal a estos pacientes presentan una membrana basal glomerular delgada, con características similares al síndrome de Alport. Se ha observado que, al menos, el 40% de estas familias presentan mutación en el gen *COL4A3* o *COL4A4*. La mayoría de pacientes solo presentan microhematuria mientras que algunos pueden llegar a necesitar diálisis o trasplante en edades avanzadas comparado con las otras formas de SA. Así mismo es muy infrecuente que presenten manifestaciones extrarenales.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

A nivel renal: presentan hematuria, proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La hematuria es el signo guía del SA, estando presente en todos los varones y en el 95% de las mujeres portadoras. Si un varón no presenta microhe-

maturia durante los primeros diez años de vida es probable que no padezca un SA ligado a X. La proteinuria aparece en la mayoría de los afectados, siendo raro que alcance el rango nefrótico. La hipertensión arterial es moderada y de aparición tardía.

La progresión de la insuficiencia renal es constante y la mayoría de los hombres con SA ligado a X precisarán tratamiento renal sustitutivo sobre los 25-30 años. Aunque la clínica es más leve en las mujeres portadoras, hasta un 33% a los 60 años, precisarán diálisis. Son signos de mal pronóstico: hematuria macroscópica en la infancia, proteinuria nefrótica, engrosamiento difuso de la MBG, sordera, lenticono anterior o el tipo de mutación que condicione una proteína muy alterada.

Las manifestaciones extrarenales son: hipoacusia, alteraciones oculares y leiomiomatosis en esófago, bronquios y genitales femeninos. La hipoacusia es bilateral para tonos agudos (entre 2.000 y 8.000 Hz) y se debe realizar una audiometría ante toda nefropatía hereditaria no filiada para descartar el SA. Las alteraciones oculares son: lenticono anterior (único hallazgo patognomónico de la enfermedad), manchas amarillas en la retina, flecos retinianos, erosiones en la córnea, vesículas endoteliales corneales y cataratas precoces.

El diagnóstico de sospecha del Síndrome de Alport se realiza en individuos con clínica compatible: microhematuria, proteinuria, insuficiencia renal, alteraciones oculares e hipoacusia, sobre todo cuando existen otros casos en la familia.

El síndrome de Alport autosómico recesivo afecta por igual a hombres y mujeres

Además suele ser necesario un diagnóstico de confirmación:

- *Biopsia renal*: los hallazgos al microscopio óptico son inespecíficos con aumento de la matriz mesangial y un patrón de glomerulonefritis segmentaria y focal. La inmunofluorescencia puede ser negativa, pero a veces existen depósitos de IgM y C3. El microscopio electrónico es más específico al observar la membrana basal glomerular alterada y como deshilachada, con zonas engrosadas y otras adelgazadas.

- *Inmunohistoquímica en la piel*: alternativa menos agresiva a la biopsia renal. Los anticuerpos monoclonales se fijan en las cadenas α del colágeno, indicando si hay ausencia de: α 3, α 4 y α 5. En las biopsias de piel de hombres con SA ligado a X, se confirma la ausencia de la cadena α 5 con esta técnica. Esta técnica ha quedado obsoleta.

- *Estudio genético*: detectar en una muestra de sangre la mutación específica en los genes *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5* que definen la enfermedad. Se debe realizar en todos los pacientes con sospecha de Sd de Alport. Debe sustituir a la biopsia renal.

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO EMPARENTADO

Muchas enfermedades renales hereditarias deterioran progresivamente la función renal hasta que se precisa iniciar diálisis. El paciente entra en lista de espera, hasta recibir un trasplante compatible de un donante fallecido. Afortunadamente, el trasplante de donante vivo acelera este proceso, sin precisar la entrada en diálisis. Pero teniendo en cuenta que el donante suele ser un familiar, podría ser portador de la enfermedad hereditaria. Se nos plantean una serie de dudas, que intentaremos resolver: ¿la enfer-

medad puede reaparecer después del trasplante? ¿A largo plazo, podría disminuir la función renal del donante?

Según las últimas revisiones publicadas, tras el cese de la función renal el trasplante renal de un donante vivo es la mejor opción (comparando con un donante fallecido y con iniciar diálisis). Se ha relacionado con una mejor supervivencia del paciente y del riñón trasplantado, sobre todo, si se realiza antes de iniciar diálisis, según la mayoría de artículos. No se ha observado un mayor índice de rechazos.

Un análisis genético de la familia es necesario, sobre todo, ante un posible donante. Aunque los datos clínicos también nos pueden ayudar, por ejemplo, si no existe microhematuria estamos ante un potencial donante.

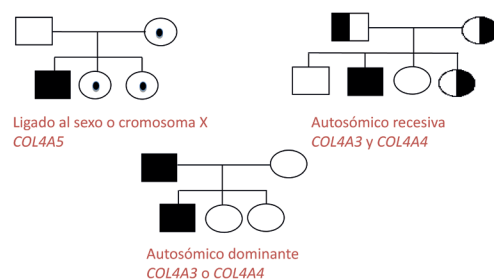
Tras recibir un riñón sano de un familiar que no tenga SA, la enfermedad no se reactiva en el receptor, ya que ese riñón tiene la membrana glomerular normal. El donante se queda con un solo riñón, ¿esto, puede condicionarle algún problema? Si comparamos con el resto de la población no aumenta el riesgo de hipertensión ni el de enfermedad renal crónica; pero en algunos casos se han detectado que a lo largo de los años puede sufrir más riesgo de hipertensión o de insuficiencia renal, aunque en bajo porcentaje. Por lo tanto, es importante estudiar bien al donante y descartar que padezca otras patologías como: diabetes, insuficiencia renal, cardiopatía u otras enfermedades graves, que contraindicarían el trasplante.

Tras el cese de la función renal el trasplante renal de un donante vivo es la mejor opción

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SD DE ALPORT



PATRONES DE HERENCIA DEL SD DE ALPORT



Lógicamente no es candidato a trasplante renal el familiar con Síndrome de Alport con proteinuria o insuficiencia renal, como sucede en varones con SA ligado a X o en el SA autosómico recesivo, ¿pero podrían serlo portadores del SA con muy pocas manifestaciones clínicas? Como por ejemplo en el SA autosómico recesivo, donde ambos padres son portadores sanos y el hijo es enfermo, ¿los padres podrían donar su riñón a su hijo de forma segura?

Se realizó un estudio de 6 mujeres portadoras de SA, que estaban sanas pero presentaban microhematuria. Donaron su riñón a sus hijos con SA. A los 6 años, 4 de ellas desarrollaron enfermedad renal crónica. Por tanto, la donación en portadores sólo se aconseja en el caso de estar asintomáticos (función renal normal, no proteinuria y audición normal) o que presenten sólo microhematuria si tienen más de 45 años. Ya que, en caso contrario, podrían desarrollar enfermedad renal.

En resumen, en el SA ante un potencial donante emparentado se debe realizar un estudio genético y valoración clínica adecuada. Sólo serían candidatos a ser donantes:

- En mutación gen *COL4A5*: las mujeres asintomáticas o con microhematuria mayores de 45 años.

- En mutación gen *COL4A3* ó *COL4A4* los heterocigotos o portadores con función renal normal y que no presenten proteinuria.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria infradiagnosticada, donde se alteran las membranas basales de riñón, oído y ojo. En la actualidad se engloba la microhematuria familiar benigna dentro de la misma patología, con una clínica más leve y bajo el término de Nefropatía del Colágeno tipo IV.

Para entender la patogenia de la enfermedad es muy importante comprender la estructura de triple hélice del colágeno tipo IV, que está mutado en el SA. La alteración de su estructura condiciona el patrón de herencia, la clínica. El tratamiento renal sustitutivo de elección, por su seguridad y buenos resultados, es el trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA

Tazón B., Ars E., Torra R. *El Síndrome de Alport. Nefrología*. 2003; Suppl 1: 29-39.

Savige J., Gregory M., Gross O., Kashtan C., Ding J., Flinter F. *Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 336-75.

Torra R., Tazón-Vega B., Ars E., Ballarín J. *Collagen type IV (alpha 3-alpha4) nephropathy: from isolated haematuria to renal failure*. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 2429-32.

Glubler M.C. *Inherited diseases of the glomerular basement membrane*. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4:24.

Göbel J., Olbricht C.J., Offner G., et al. *Kidney transplantation in Alport's syndrome: long-term outcome and allograft anti-GBM nephritis*. *Clin Nephrol* 1997; 8:498A.

Browne G., Brown P.A., Tomson C.R., et al. *Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease*. *Kidney Int* 2004; 65:675.

Gross O., Weber M., Fries J.W., Müller G.A. *Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome*. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1626.