

# Fenotipos inesperados en el síndrome de Alport: la necesidad del estudio genético

## *Unexpected phenotypes in Alport syndrome: the need for genetic testing*

Cristina J. Blázquez Gómez<sup>a</sup> , Lucas R. Díaz Anadón<sup>b</sup> , Alicia Pérez Pérez<sup>b</sup> , Flor Ángel Ordóñez Álvarez<sup>b</sup> , Fernando Santos Rodríguez<sup>b,c</sup> 

### RESUMEN

El diagnóstico del síndrome de Alport supone un reto en la edad pediátrica, debido a la ausencia de fenotipos clínicos esperados de la enfermedad, su clásica caracterización de entidad rara y la práctica muy restringida de biopsias renales con análisis rutinario de la muestra por microscopía electrónica durante la infancia. Se presentan las características clínicas y genéticas de 6 pacientes pediátricos (4 mujeres) diagnosticados de síndrome de Alport en dos centros hospitalarios entre 2018 y 2021. Todos los pacientes presentaron un debut clínico claramente diferente y ninguno presentó complicaciones auditivas ni oftalmológicas. La mitad carecía de antecedentes familiares de enfermedad renal crónica. Ninguna biopsia renal realizada confirmó el diagnóstico. Todos los pacientes fueron confirmados genéticamente y fueron el caso índice del estudio familiar. Esta serie ilustra la presencia de fenotipos clínicos inesperados en el síndrome de Alport y refleja la necesidad de incorporar el estudio genético para su diagnóstico.

**Palabras clave:** *síndrome de Alport, hematuria, proteinuria, enfermedad renal crónica.*

### ABSTRACT

The diagnosis of Alport syndrome is a challenge in the pediatric age, due to the absence of expected clinical phenotypes of the disease, its classic characterization of a rare disease and the very restricted practice of renal biopsies with routine analysis of the sample by electron microscopy during infancy. The clinical and genetic characteristics of 6 pediatric patients (4 women) diagnosed with Alport syndrome in two hospital centers between 2018 and 2021 are reported. All patients presented a clearly different clinical debut and none presented auditory or ophthalmological complications. Half had no family history of chronic kidney disease. No kidney biopsy performed confirmed

the diagnosis. All patients were genetically confirmed and were the index case in the family study. This series illustrates the presence of unexpected clinical phenotypes in Alport syndrome and reflects the need for the incorporation of the genetic study for its diagnosis.

**Key words:** *Alport syndrome, hematuria, proteinuria, chronic kidney disease.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e268>

**Cómo citar:** Blázquez Gómez CJ, Díaz Anadón LR, Pérez Pérez A, Ordóñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Fenotipos inesperados en el síndrome de Alport: la necesidad del estudio genético. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e268-e271.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad que afecta la membrana basal del glomérulo renal.<sup>1,2</sup> Se produce por alteraciones en los genes que codifican las cadenas  $\alpha$ -3,  $\alpha$ -4 y  $\alpha$ -5 que conforman la estructura en triple hélice del colágeno tipo IV: COL4A3, COL4A4, COL4A5.<sup>1</sup> Esta entidad se transmite ligada al cromosoma X (SALX), en el 85 % de los casos que tienen mutaciones en COL4A5, o de forma autosómica recesiva con dos mutaciones en COL4A3 y COL4A4, a diferencia de la nefropatía por membrana basal fina o hematuria familiar benigna, que tiene mutaciones en uno de estos dos genes y sigue un patrón de herencia autosómico dominante.<sup>1,3</sup>

La presentación clínica, la evolución y el pronóstico del SA son heterogéneos.<sup>4,5</sup> Los varones con SALX progresan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en la segunda o tercera década de vida, con complicaciones extrarrenales asociadas frecuentemente, como hipoacusia y manifestaciones oculares patognomónicas.<sup>1,2,4-6</sup>

El diagnóstico de SA se puede realizar por estudio genético molecular, biopsia cutánea o renal.<sup>6</sup> Sin embargo, la supuesta baja prevalencia del SA, la ausencia de progresión a enfermedad renal terminal y de complicaciones extrarrenales durante la etapa infantil –además del fenotipo

- Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias; Madrid, España.
- Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.
- Área de Pediatría, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

### Correspondencia:

Cristina J. Blázquez Gómez: [blazquezg1@gmail.com](mailto:blazquezg1@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 19-10-2021

Aceptado: 31-1-2022

clínico amplio, heterogéneo y, en ocasiones, atípico- han generado dificultades en el reconocimiento y en el diagnóstico precoz de esta entidad.<sup>2</sup>

Si bien no existe en el momento actual un tratamiento específico para el SA, la terapia bloqueadora del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede enlentecer la progresión a ERCT, ya desde la edad pediátrica, en caso de proteinuria.<sup>7</sup> Se presentan 6 casos pediátricos con manifestaciones clínicas heterogéneas etiquetados recientemente de SA sobre la base del estudio genético, con el fin de concienciar al pediatra sobre la necesidad de pensar en esta entidad para su diagnóstico correcto.

## PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

(Tabla 1)

**Caso I:** niña de dos años, con sospecha de nefropatía por inmunoglobulina A por haber presentado hematuria recurrente coincidente con infecciones respiratorias. Dos años más tarde, se detectó proteinuria en rango nefrótico. Su madre había sido diagnosticada súbitamente de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en la segunda década de vida, sin etiología identificada previamente. El estudio genético, mediante

secuenciación masiva de 70 genes asociados a nefropatías hereditarias, detectó una variante patogénica en heterocigosis en *COL4A5*.

**Caso II-1:** niño de cinco años diagnosticado de síndrome nefrótico con recaídas frecuentes, con remisión completa tras ciclofosfamida. Se detectó microhematuria persistente entre las recaídas. A los doce años, desarrolló brotes de hematuria macroscópica en relación con infecciones y vacunación, junto con proteinuria persistente. Su abuelo materno había fallecido por ERCT no filiada e hipoacusia de diagnóstico tardío. La secuenciación de *COL4A5* detectó una variante *missense* en hemicigosis.

**Caso II-2:** niña de tres años, hermana del caso II-1, que debutó con microhematuria intermitente que evolucionó a persistente a los nueve años. Presentó un único episodio de macrohematuria, en contexto de infección respiratoria. Se detectó la misma variante del caso II-1 en heterocigosis.

**Caso III:** niño de ocho años con hipertensión arterial y proteinuria nefrótica sin datos clínicos ni bioquímicos de síndrome nefrótico. El estudio

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes clínicos con diagnóstico genético de síndrome de Alport

Caso	I	II-1	II-2	III	IV-1	IV-2
Presentación clínica	Hematuria macroscópica	Síndrome nefrótico	Asintomática	HTA	Asintomática	
Lesión ocular/hipoacusia	No/No	No/No	No/No	Sí/Sí*	No/No	No/No
Edad al diagnóstico (años)	4	13	10	9	7	9
Evolución clínica	Proteinuria progresiva	Hematuria recurrente y proteinuria progresiva	Único episodio de hematuria macroscópica	HTA y proteinuria progresiva	Ninguna	
Histología renal	Normal	No realizada		GESF	No realizada	
Estudio genético	Heterocigosis. Gen <i>COL4A5</i> : c.3257G>A	Hemicigosis. Gen <i>COL4A5</i> : c.4297 G>T		Hemicigosis. Gen <i>COL4A5</i> : P1177Lfs*124.	Heterocigosis compuesta Gen <i>COL4A3</i> : c4500 del G y c.4981 C>T	
Tratamiento	IECA+ARA II	IECA	No	IECA +ARA II	No	No
Familiares diagnosticados	Progenitora	Hermana (caso II-2) y progenitora	No	No	Hermana (caso IV-2)	No

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

GESF: glomeruloesclerosis focal y segmentaria. HTA: hipertensión arterial.

\*Desarrollo de hipoacusia neurosensorial a los 8 años y detección de lenticono a los 9 años.

genético mediante secuenciación masiva de 180 genes asociados a nefropatías demostró una variante patogénica *de novo* en hemicigosis en COL4A5.

**Caso IV-1:** niña de siete años, sana, en la que se detectó hematuria microscópica persistente sin otros hallazgos de interés en un control rutinario. La madre presentaba hematuria microscópica persistente. El estudio genético de los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 identificó una heterocigosis compuesta en COL4A3. El estudio de cosegregación reveló que una variante procedía del padre y la otra, de la madre.

**Caso IV-2:** niña de nueve años con hematuria microscópica persistente y hermana de caso IV-1. Se detectó la misma variante genética que en el caso IV-1.

## DISCUSIÓN

La sospecha clínica del SA surge habitualmente ante la aparición de clínica de hematuria macroscópica de origen glomerular y recidivante, coincidente o no con infecciones respiratorias, junto con proteinuria, esto sumado a manifestaciones extrarrenales y antecedentes familiares compatibles. En nuestro medio, la nefropatía por inmunoglobulina A es la causa más frecuente de hematuria glomerular, debido al descenso en incidencia de las glomerulonefritis postestreptocócicas, mientras que el SA constituye una etiología mucho menos frecuente. Sin embargo, en otras poblaciones se ha descrito recientemente una elevada prevalencia de SA.<sup>8,9</sup>

Nuestro conocimiento del SA, desde su descripción en 1917, ha experimentado profundos cambios que repercuten a nivel diagnóstico, terapéutico y pronóstico.<sup>1,2,5,10</sup> En efecto, se ha pasado del diagnóstico fenotípico clásico e histológico renal a su redefinición como alteraciones genéticas del colágeno tipo IV, que presentan una gran heterogeneidad fenotípica en sus manifestaciones.<sup>3</sup>

La triada clásica y esperada de hematuria macroscópica, hipoacusia neurosensorial y afectación ocular no se encuentra presente en ningún caso de nuestra serie, lo que concuerda con su escasa frecuencia en las cohortes pediátricas publicadas, donde la mayoría de los pacientes se habían presentado únicamente con hematuria macroscópica.<sup>10,11</sup> Los casos descritos en nuestra serie ponen de manifiesto la presencia de fenotipos atípicos en el SA; aunque todos

ellos compartieron, de manera persistente o intermitente en su evolución, la presencia de microhematuria. En efecto, el solapamiento fenotípico con otras patologías renales, como el síndrome nefrótico idiopático atípico (como en el caso II-1) y la nefropatía por inmunoglobulina A (caso I), en ausencia de manifestaciones extrarrenales, debe hacernos hipotetizar sobre una posible heterogeneidad clínica fenotípica en el SA. El reconocimiento de esta diversidad fenotípica del SA podría conducir a un aumento de casos diagnosticados de esta patología y, por ende, retrasar la progresión a ERCT en estos pacientes.

Es llamativa la escasa rentabilidad diagnóstica de la biopsia renal para el SA en nuestra serie. Sin embargo, esta misma apreciación ha sido compartida por otras series y podría deberse a la ausencia de indicaciones universales firmemente establecidas para el momento de su realización. Además, se sabe que, en estadios muy precoces, la sensibilidad de esta técnica es menor, por la ausencia de hallazgos histológicos específicos en la membrana basal glomerular. Cabe destacar el hallazgo histológico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), tanto en la madre del caso I como en el caso III, ya que la GEFS tradicionalmente no estaba asociada al SA. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que pacientes con diagnóstico histológico de GEFS pueden ser portadores de mutaciones en los genes COL4A3-5.<sup>11,13</sup>

La incorporación del estudio genético fue clave para el diagnóstico de los pacientes de nuestra serie: no solo permitió identificar el caso índice, sino que también ayudó a la identificación de los familiares afectados y a establecer un asesoramiento genético de cara al futuro. Se ha de resaltar que los hallazgos genéticos, en algunos casos como en el SALX, pueden determinar el ritmo de progresión a ERCT.<sup>6,11</sup> Se ha demostrado que, ya en la edad pediátrica, la introducción temprana de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ante la aparición de microalbuminuria enlentece la progresión a ERCT.<sup>5,6</sup>

## CONCLUSIÓN

Esta serie ilustra la variabilidad fenotípica inesperada que puede presentar el SA y la consecuente necesidad de incluir el estudio genético para realizar un diagnóstico más eficaz, correcto y precoz en la etapa infantil. De este modo, incorporando el estudio genético a pacientes con sospecha de SA, podríamos

anticiparnos a la ERCT, evitar fármacos inmunosupresores innecesarios y proporcionar un consejo genético adecuado. ■

## REFERENCIAS

1. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(3):364-75.
2. Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome - Insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9(3):170-8.
3. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha 345$ : a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018; 93(5):1045-51.
4. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi M, et al. X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(4):649-57.
5. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: A statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(1):5-11.
6. Kashtan C. Long-term management of Alport syndrome in pediatric patients. *Pediatr Heal Med Ther.* 2013; 4:41-5.
7. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int.* 2020; 97(6):1275-86.
8. Brown DD, Reidy KJ. Approach to the Child with Hematuria. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(1):15-30.
9. Shibano T, Takagi N, Maekawa K, Mae H, et al. Epidemiological survey and clinical investigation of pediatric IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(1):111-7.
10. Zhang L, Sun BC, Zhao BG, Ma QS. An overview of the multi-pronged approach in the diagnosis of Alport syndrome for 22 children in Northeast China. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1):294.
11. Ozdemir G, Gulhan B, Atayar E, Saygili S, et al. COL4A3 mutation is an independent risk factor for poor prognosis in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(10):1941-52.
12. Deltas C, Savva I, Voskarides K, Papazachariou L, Pierides A. Carriers of Autosomal Recessive Alport Syndrome with Thin Basement Membrane Nephropathy Presenting as Focal Segmental Glomerulosclerosis in Later Life. *Nephron.* 2015; 130(4):271-80.
13. Xie J, Wu X, Ren H, Wang W, et al. COL4A3 mutations cause focal segmental glomerulosclerosis. *J Mol Cell Biol.* 2014; 6(6):498-505