Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS

ID CA-035

Manifestaciones extrarrenales en el síndrome de Alport ¿Un gen para todo y todo por un gen?

Melissa Pilco Terán[1], **Elena Gomá Garcés**[2]

[1] Hospital del Mar. Barcelona

[2] Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Actualizado el **31 de marzo de 2022**

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Melissa Pilco Terán, Elena Gomá Garcés. Manifestaciones extrarrenales en el síndrome de Alport ¿Un gen para todo y todo por un gen?. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2022 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/manifestaciones-extrarrenales-en-el-sindrome-de-alport-un-gen-para-todo-y-todo-por-un-gen/

CONTENIDO

Introducción 1
Caso clínico 2
Comentarios 2
Referencias bibliográficas 4

Introducción

El síndrome de Alport autosómico dominante (SAAD) se produce por variantes patogénicas en heterocigosis en COL4A3 y COL4A4 y tiene un amplio espectro clínico de presentación, con amplia variabilidad intra e interfamiliar [1]. Las variantes patogénicas en COL4A3 y COL4A4 son frecuentes según últimos estudios [2]. Cursa con microhematuria y algunos pacientes presentan proteinuria y enfermedad renal en edades más avanzadas (media estimada de 60 años) si lo comparamos con las formas recesivas (SAAR) o varones con mutación ligada al X (SALX). En el SAAD las manifestaciones extrarrenales son poco frecuentes, la hipoacusia neurosensorial se produce en menos del 8% según datos de la cohorte más grande publicada hasta la actualidad [1] y las manifestaciones oculares también son infrecuentes. (Ver NAD: Síndrome de Alport)

Presentamos una mujer que presenta enfermedad renal, ocular y auditiva con un fenotipo complejo que nos obliga a ampliar nuestra perspectiva de las enfermedades hereditarias.

Caso clínico

Mujer de 43 años enviada a nuestro centro para estudio genético. Entre sus antecedentes: hipoacusia neurosensorial bilateral que requirió colocación de implante coclear derecho a los 31 años y retinosis pigmentaria con pérdida de la agudeza visual. Tiene antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial bilateral en el abuelo y padre, sin enfermedad renal.

A los 30 años se detectó microhematuria y proteinuria de 1g/24h, por lo que se realizó una biopsia renal que mostró ligera expansión de la matriz mesangial e inmunofluorescencia negativa; la membrana basal glomerular en la microscopía electrónica estaba adelgazada, todo compatible con alteración del colágeno IV. Ante la presencia de afectación ocular, auditiva y renal, se deriva a nuestro centro para realización de estudio genético. En ese momento tiene una ERC estadio 2 con creatinina 1,06mg/dl y FGe 64ml/min/1,73m2 (CKD-EPI), microhematuria y proteinuria de 3 g/24h.

Se realiza estudio genético mediante NGS (Next Generation Sequencing) en genes del colágeno IV y otros genes implicados en retinosis pigmentaria e hipoacusia. Los resultados muestran 3 variantes patogénicas en tres genes causales de patología ocular, auditiva y renal; la primera, una mutación patogénica en COL4A3 c.546del (p.Gly183Valsf*40) en heterocigosis que confirma el diagnóstico de SAAD. En segundo lugar, una mutación en el gen RP1L1 c.1107G>A (p.W369*) que codifica la proteína retinitis pigmentosa 1-like 1, causante de la afectación ocular, y finalmente, una mutación en el gen GJB2 c.617A>G (p.Asn206Ser) en heterocigosis que codifica la conexina 26, que causa sordera neurosensorial aislada o implicada en diferentes síndromes con anormalidades de la piel. Por tanto, se diagnostican tres patologías hereditarias diferentes que explican el fenotipo completo.

En cuanto a su patología renal actualmente (17 años después del diagnóstico clínico) se encuentra en tratamiento con IECA y ARA II con cifras tensionales en torno a 120/85 mmHg y presenta proteinuria de 1224mg/gCr, con creatinina 2.17mg/dL y FG 26ml/min. El deterioro del filtrado glomerular va encadenado a la dificultad de aumento de antiproteinúricos, por la tendencia a la hipotensión. De momento son los fármacos de elección y no existen otros fármacos aprobados para control de proteinuria en estos pacientes.

Comentarios

El caso que presentamos es de gran interés clínico dado que el fenotipo de nuestra paciente no se explica por una única mutación, y nos obliga a descartar otras causas de patología ocular y auditiva. De hecho, presenta tres enfermedades diferentes que explican el fenotipo completo de presentación.

Por un lado, la paciente presentó proteinuria asociada a microhematuria a los 30 años por lo cual se realizó una biopsia renal con lesiones compatibles con SA (MBG adelgazada). En principio, la forma la herencia en una mujer con alteraciones auditivas, oculares y renales atribuibles a SA es de tipo AR dado que desarrollan el fenotipo completo, pero la media de edad estimada de desarrollo de ERCT es antes de los 40 años, lo que no concuerda en nuestro caso ya que cuando nosotros la valoramos tenía 43 años con un FG 64ml/min lo que hacía poco posible una forma AR. La hipoacusia neurosensorial y la afectación ocular son manifestaciones

muy frecuentes en varones con SALX y en las formas AR en los que la hipoacusia se detecta en torno al 85% de los casos. Pero un SALX tampoco parecía posible ya que suelen ser menos graves en mujeres; en los antecedentes familiares de su padre y abuelo la hipoacusia neurosensorial no se acompañaba de enfermedad renal, por lo que difícilmente podía pensarse que ellos tuvieran un SALX, además de que la transmisión no puede ser de varón a varón. La principal manifestación ocular en el SA es el lenticono anterior, así como las manchas amarillentas retinianas y no suelen causar déficits en la visión. La retinitis pigmentaria, una distrofia retiniana de causa hereditaria, no se ha relacionado con alteraciones genéticas del colágeno IV. Por todas estas razones se decidió valorar otras causas de hipoacusia neurosensorial y retinitis pigmentaria y nos orientó más hacia el SA tipo de herencia AD.

El SAAD está ganando importancia y se considera infradiagnosticada. Su frecuencia podría ser mayor que la descrita históricamente según estudios recientes, ya que la prevalencia estimada de variantes patogénicas en COL4A3-4 podrían estar presentes en el 0,9% de la población en general (1/106 personas), pero no todos los portadores de estas variantes presentarían enfermedad pues depende de la patogenicidad de la variante y la penetrancia de esta. Sin embargo, esta elevada prevalencia podría explicar muchos casos de microhematuria aislada e incluso el SAAD podría llegar a ser más frecuente que la principal causa de enfermedad renal hereditaria, como es la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Un estudio publicado por Groopman et al. [3] demostró que la incidencia estimada de PQRAD vs SA en todas sus formas es prácticamente igual en pacientes con diagnóstico genético positivo y terapia renal sustitutiva (TRS): mutaciones en PKD1/PKD2 en 31% y COL4A3-5 en 30%. Si tenemos en cuanta que esta cohorte era de pacientes con insuficiencia renal junto al hecho que muchos pacientes con SAAD no tienen insuficiencia renal estamos hablando probablemente de la enfermedad renal hereditaria más frecuente. El SAAD está producido por variantes patogénicas en heterocigosis en COL4A3 y COL4A4 y está infradiagnosticada dado que el desarrollo de insuficiencia renal es poco frecuente y se produce en población más añosa (en torno a los 60 años aproximadamente), por lo cual, no se llega a realizar estudio genético en la mayoría de los casos. Otros diagnósticos como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GESF) también podrían ser secundarios a mutaciones en genes del colágeno IV, especialmente en pacientes jóvenes sin factores de riesgo. El diagnóstico de GEFS es frecuente en pacientes varones con variantes patogénicas en COL4A5 y también se presenta en pacientes con variantes patogénicas en COL4A3 y COL4A4[4]. El diagnóstico principal de pacientes con SAAD, que son en gran parte, asintomáticos, se realiza por estudios de segregación familiar, y aquí radica la necesidad de un buen árbol genealógico en la consulta clínica de nefrología.

Aunque pensábamos en el SAAD, teníamos en mente que la hipoacusia neurosensorial bilateral grave y las alteraciones oculares son poco frecuentes [1] y ponían de manifiesto la implicación de otras causas hereditarias que explicaran el fenotipo completo de la paciente; todos estos datos, hacían sospechar que no era probable que un solo gen explicara el fenotipo. Debemos tener muy en cuenta que cuando tenemos pacientes con sospecha de SAAD, asociado a manifestaciones extrarrenales graves y de inicio precoz, es necesario buscar la causa en otras enfermedades asociadas o bien plantearse que sea un tipo de herencia diferente a la forma dominante. El hecho de tener una enfermedad hereditaria no descarta que se puedan padecer más.

Queremos acabar resaltando que hoy, gracias a las nuevas tecnologías genómicas, se está mejorando el estudio de las enfermedades hereditarias; la NGS o next generation sequencing por sus siglas en inglés nos permite analizar genes asociados a enfermedad renal u otras patologías, cada vez se están analizando más genes implicados en enfermedad renal[5]. Es de gran utilidad en el diagnóstico de nefropatías familiares no filiadas y a la vez nos permite estudiar genes implicados en otras enfermedades cuando el fenotipo no se puede explicar por una sola variante patogénica en un gen específico, como en el caso que presentamos.

Referencias bibliográficas

1. Furlano M, Martínez V, Pybus M, et al. Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Cohort Study. Am J Kidney Dis. Published online 2021. doi:10.1053/j.ajkd.2021.02.326

2. Gibson J, Fieldhouse R, Chan M, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3 – COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. J Am Soc Nephrol. Published online June 18, 2021:ASN.2020071065. doi:10.1681/asn.2020071065

3. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. N Engl J Med. 2019;380(2):142-151. doi:10.1056/nejmoa1806891

4. Savige J, Harraka P. Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (COL4A3–COL4A5) and Their Association With Other Kidney Conditions: A Review. Am J Kidney Dis. 2021;78(6):857-864. doi:10.1053/j.ajkd.2021.04.017

5. Domingo-Gallego A, Pybus M, Bullich G, et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. Nephrol Dial Transplant. Published online February 3, 2021. doi:10.1093/NDT/GFAB019

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/manifestaciones-extrarrenales-en-el-sindrome-de-alport-un-gen-para-todo-y-todo-por-un-gen/