

# Síndrome de Alport autosómico recesivo. A propósito de un caso.

## Autosomal recessive Alport syndrome. A case report.

Tapia Zerpa Carlos Enrique<sup>1</sup>, Miyahira Arakaki Juan<sup>2</sup>

### RESUMEN

Mujer, de 14 años de edad procedente de San Martín (Perú), ingresó al hospital con historia de tres meses de disnea, palidez e hiporexia, y disminución del volumen urinario en el último mes. Dos semanas antes de su ingreso presentó cefalea global, diplopía y náuseas y vómitos. Acudió al hospital de su localidad donde le indicaron tratamiento con ampicilina y gentamicina, por sospecha de pielonefritis aguda; al no observar mejoría fue trasladada a nuestro hospital. No había antecedentes personales ni familiares de importancia, salvo que los padres eran consanguíneos. Al examen se encontró palidez, opacidades bilaterales en el cristalino, hipoacusia bilateral y flapping. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia y retención nitrogenada (urea 233 mg/dL y creatinina 15 mg/dL). El examen de orina mostró alteraciones tubulares, proteinuria y hematuria. La ecografía renal mostró riñones pequeños. El examen ocular reveló catarata nuclear polar posterior en ojo derecho y catarata total en el ojo izquierdo y la audiometría, sordera neurosensorial bilateral. (*Rev Med Hered 2008;19:25-28*).

PALABRAS CLAVE: Alport, hematuria, hipoacusia, insuficiencia renal.

### SUMMARY

Woman, 14 year old from San Martin (Peru), was admitted to hospital with a history of three months of dyspnea, pallor and hyporexia, and decreased urine volume in the last month. Two weeks before his admission presented overall headache, nausea and vomiting. She went to his local hospital where indicated treatment with ampicillin and gentamicin, on suspicion of acute pyelonephritis; but not observe improvement was transferred to our hospital. There were no important personal or family history, except her parents were consanguineous. On physical examination we found pallor, bilateral opacities in the lens, bilateral hearing loss and flapping. Laboratory tests showed anemia and azotemia (creatinine 15 mg/dL and urea 233 mg/dL). Urinalysis revealed tubular abnormalities, proteinuria and hematuria. Renal ultrasonography showed small kidneys. Ocular examination revealed nuclear polar cataract in her right eye and total cataract in the left eye. Audiometry revealed bilateral sensorineural hearing loss. (*Rev Med Hered 2008;19:25-28*).

KEY WORDS: Alport, hematuria, hypoacusia, renal failure.

<sup>1</sup> Médico Cirujano, especialista en medicina Interna. Hospital regional Docente de Trujillo. Ex residente de Nefrología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

<sup>2</sup> Médico Cirujano, Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Principal, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

## INTRODUCCION

El síndrome de Alport es una entidad hereditaria que consiste en alteraciones de la estructura del colágeno de tipo IV que conlleva a compromiso renal y extrarenal (1). Se caracteriza clínicamente por hematuria microscópica persistente y ocasionalmente macroscópica, sordera neurosensorial, alteraciones oculares y progresión a insuficiencia renal crónica terminal (2).

Las mutaciones en el gen COL4A5 son las responsables del Síndrome de Alport ligado al sexo, que representan el 85 % de los casos. El 15 % restante corresponde a casos de herencia autosómica (14% recesivos y 1% dominantes) en cuyos casos intervienen los genes COL4A3 y COL4A4 (3).

Las características clínicas del síndrome de Alport ligado al sexo son las más conocidas, en el que los varones se afectan más frecuentemente y son los que progresan a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), las mujeres generalmente son portadoras. En las formas autosómicas, el compromiso orgánico es similar pero afecta igual a hombres y mujeres (4).

El objetivo de presentar este caso fue revisar y resaltar una enfermedad poco frecuente para tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de los pacientes con hematuria e insuficiencia renal.

### *Caso clínico*

Mujer de 14 años de edad, mestiza, natural y procedente de Nuevo Mundo (Departamento de San Martín, Perú). Ingresó al Hospital Nacional Cayetano Heredia por presentar disnea de medianos esfuerzos, hiporexia y palidez de tres meses de evolución, y disminución del volumen urinario de un mes. No había datos de orinas espumosas ni de hematuria macroscópica. Dos semanas antes del ingreso se agregó cefalea global de moderada intensidad, náuseas y vómitos post prandiales.

Acudió al hospital de su localidad donde recibió tratamiento con ampicilina y gentamicina por 6 días a dosis que no recordaba, por sospecha de pielonefritis aguda. Al no observar mejoría fue trasladada a nuestro hospital.

Dentro de los antecedentes de importancia, la menarquia fue a los 13 años de edad y recibió transfusión de sangre 3 meses antes de su ingreso por anemia severa. La madre de 45 años, el padre de 52 años y los hermanos eran aparentemente sanos, pero

los padres eran consanguíneos.

El examen físico al ingreso mostró PA 110/70 mm Hg, frecuencia cardíaca 78/minuto, frecuencia respiratoria 20/minuto y la temperatura 36,2 °C, talla 150 cm, peso 40 kg e IMC en 17,7. La paciente estaba despierta, orientada en persona, espacio y tiempo con palidez importante de piel y mucosas. No había ictericia, edemas ni adenopatías de importancia. El examen de los ojos mostró córnea sin lesiones y opacidad bilateral del cristalino. El examen de los oídos mostró hipoacusia bilateral. El examen del cuello, tórax y pulmones, y abdomen no mostró alteraciones. En el examen cardiovascular solo se encontró soplo sistólico II/VI en foco aórtico accesorio y en el neurológico, flapping. El examen del sistema musculoesquelético mostró hipotrofia muscular moderada generalizada.

Los exámenes de laboratorio mostraron anemia microcítica e hipocrómica, con hematocrito 24% y reticulocitos 0,5 %. Recuento de leucocitos en 5 600 leucocitos con 0% de bastones y 7% de eosinófilos. INR en 1,14 y tiempo de protrombina 14 segundos. Urea en 233 mg/dl, creatinina 15 mg/dl, proteínas totales 8,3 g/dl y albúmina sérica 4,7 g/dl, los electrolitos séricos eran normales y el análisis de los gases arteriales mostró acidosis metabólica pura con anion gap alto. El nivel de glucosa, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y transaminasas séricas no mostraron alteraciones. El examen de la orina reveló densidad en 1010, pH 8, proteínas 100 mg/dl, glucosa 100 mg/dl, hematuria 8 a 10 por campo y leucocitos 3 a 4 por campo.

La ecografía renal mostró riñones pequeños (RD 60 mm y RI 75 mm). La audiometría reveló sordera neurosensorial bilateral. La evaluación oftalmológica mostró catarata nuclear polar posterior en el ojo derecho y catarata total en el ojo izquierdo, sin lesiones en la retina. La ecografía ocular mostró que el volumen ocular estaba conservado, la retina aplicada, las coroides estaban normales y no había tumores ni cuerpos extraños.

## DISCUSION

El Síndrome de Alport fue reconocido en 1895 (5), fue asociado a sordera neuro-sensorial por Alport en 1927 y se define como una enfermedad hereditaria de alteraciones del colágeno tipo IV (1,3) caracterizada por afectación renal y en menor frecuencia afectación de los ojos y oídos. Afecta a la población general en frecuencia de 1 en 10 000 (6).

Si bien el cuadro clínico del caso sugiere Síndrome de Alport, no tenemos la certeza debido a que no se cuenta con el estudio genético ni el estudio histológico,

esto último debido que la paciente se encontraba en estadio terminal de la enfermedad renal. Se han sugerido criterios para el diagnóstico clínico (Tabla N°1)(7). Nuestra paciente cumple con 4 a 5 criterios clínicos.

El marcador en el Síndrome de Alport es la hematuria microscópica persistente, asociado frecuentemente a hematuria macroscópica en niños y adolescentes y a proteinuria en niños mayores y adultos. El diagnóstico de síndrome de Alport debe ser descartado si no hay hematuria, aún si la historia familiar es positiva y si se documenta sordera neuro-sensorial (8). La afectación ocular generalmente específica que incluye lenticono anterior bilateral y retinopatía macular o perimacular, solo se encuentra en 4 a 10% de los casos. La sordera neuro-sensorial, se encuentra en familias con síndrome de Alport, pero también las hay sin alteraciones auditivas y adicionalmente, la pérdida auditiva se observa en varias enfermedades renales hereditarias (8).

El diagnóstico diferencial del síndrome de Alport incluye, la Enfermedad por Membrana Basal Adelgazada (9), que es una entidad en la que no ocurre progresión a IRC, pero se ha descrito en ciertas familias algún grado de disminución de la agudeza auditiva y la nefropatía por IgA.

Se han descrito tres formas de Síndrome de Alport (10,11,12,13). La forma más frecuente es la ligada al cromosoma X y afecta a los varones; las mujeres son portadoras y casi nunca hacen la enfermedad (11). La segunda forma es la autonómica recesiva que afecta igual a mujeres y varones, tanto en frecuencia como en progresión a falla renal crónica (4,13); y la tercera forma es la autonómica dominante, que ocurre en 1% de los casos.

La forma de transmisión autonómica recesiva se sospecha cuando ocurre uno de los siguientes hallazgos: i) enfermedad renal temprana y severa en ambos, hombres y mujeres; ii) ausencia de síntomas severos en los padres (pueden ser completamente asintomáticos o tener hematuria microscópica); y iii) padres consanguíneos (4,13). Nuestra paciente cumple con las tres condiciones. Se le realizó un examen de orina a la madre no encontrándose hematuria. El padre y hermanos no han presentado hematuria macroscópica, pero desconocemos si tienen hematuria microscópica.

En el Perú, solo hemos encontrado un estudio sobre Síndrome de Alport (14); en él se describen 6 pacientes en quienes se hizo el diagnóstico mediante microscopía electrónica. La edad osciló entre 3 y 14 años y dos fueron del sexo femenino. Lamentablemente no se menciona el estadio de la enfermedad renal crónica. Rodríguez et al (3), en Chile describe 6 pacientes con S. Alport y solo una era del sexo femenino. De la descripción, tres varones tenían formas ligadas al cromosoma X, un varón autonómico recesivo y la mujer parecería ser autonómico dominante; el quinto varón falleció a los 7 años de insuficiencia renal y se desconocían sus antecedentes paternos por ser hijo adoptivo.

La hematuria en los casos de síndrome de Alport suele ocurrir desde el nacimiento hasta en el 90% de los casos (3). La hematuria se puede asociar a proteinuria, que usualmente es menor de 2 gr/24h; sin embargo, en casos raros puede llegar a rango nefrótico (1).

El compromiso auditivo consiste en disminución de la agudeza auditiva para frecuencias de 2 a 6 KHz, por

**Tabla N° 1. Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome de Alport.**

| <b>Diagnóstico clínico del Síndrome de Alport</b>  |
|--|
| 1. Antecedentes familiares de Nefritis o hematuria en familiar de primer grado o en familiar varón por vía materna.        |
| 2. Hematuria persistente sin evidencia de hematuria benigna persistente, poliquistosis renal o nefropatía a Ig A.          |
| 3. Sordera sensorial bilateral, ausente en la infancia y establecida antes de los 30 años.                                 |
| 4. Mutación en los genes correspondientes (COL4A3, COL4A4, COL4A5).  |
| 5. Evidencia inmunohistoquímica de falta del epítipo de Alport en las membranas basales glomerulares, epidérmicas o ambas. |
| 6. Cambios ultraestructurales de la MBG: adelgazamiento, engrosamiento o laminación.                                       |
| 7. Lesiones oculares: lenticono, catarata subcapsular posterior, distrofia polimórfica posterior.                          |
| 8. Insuficiencia renal crónica en el paciente o en al menos 2 familiares.  |
| 9. Macrotrombocitopenia o inclusiones granulocíticas.  |
| 10. Leiomiomatosis difusa del esófago, genitales femeninos o ambos.  |

Modificado de Pirson Y. (7)

alteración coclear (15). Se describe que la aparición de esta alteración es paralela a la presencia de falla renal en todos los tipos genéticos de síndrome de Alport. Nuestra paciente tuvo sordera neuro-sensorial bilateral pero no se pudo realizar el estudio de las frecuencias afectadas.

La afectación ocular es variable y ocurre entre 15 y 30% (16). Al igual que la afección auditiva, la aparición de las alteraciones oculares es paralela a la falla renal. Los cambios oculares mas frecuentes afectan al cristalino en la forma de lenticono anterior, catarata subcapsular posterior y esferofakia (17). También se han descrito lesiones retinales perimaculares (3,7,17).

El caso presentado cumple con los tres criterios de la forma autonómica recesiva del Síndrome de Alport; sin embargo, no hemos podido confirmar el diagnóstico por que no se dispone de microscopio electrónico. Sería interesante e importante estudiar a la familia.

**Correspondencia:**

Dr. Carlos Tapia Zerpa  
Hospital Regional Docente de Trujillo.  
Av. Mansiche 795. Trujillo – Perú.  
cartazer01@yahoo.com

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Hudson TG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, et al. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003; 348: 2543 – 2556.
2. Mazzuchi N. Glomerulopatías primarias. Consideraciones generales. *Rev Med Uruguay* 1990; 6: 151 – 6.
3. Rodríguez E, Soto S, Rosemberg H y Puga F. Síndrome de Alport. *Revista Chilena de Pediatría* 1984; 55 (2): 73 – 8.
4. Longo I, Scala E, Mari F et al. Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 21 (3): 665 – 671.
5. McCarthy P, Maino D. Alport syndrome: a review. *Clinical eye and vision care* 2000; 12: 139 – 150.
6. Rodríguez R, Carbajal L y colaboradores. Síndrome de Alport: reporte de dos casos asociados con síndrome pseudoMarfan e hiperlaxitud ligamentaria. *Acta Pediatr Mex* 1998; 19 (1): 21 – 7.
7. Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 56: 760 – 775.
8. Grúnfeld J. Contemporary diagnostic approach in Alport's syndrome. *Renal Failure* 2000; 22(6): 759 – 763.
9. Tiebosch TA, Frederik PM, et al. Thin basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989. 320: 14 – 18.
10. Pila R, Rivero M, Avila F. Síndrome de Alport: herencia y trasplante renal en una familia. *Archivo Médico de Camaguey* 2004; 8 (3): 1025 – 35.
11. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport's syndrome. *Science* 1990, 248: 1224 – 1227.
12. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X – linked Alport syndrome: natural history in 95 families. *J Am Soc Nephrol* 2003. 14: 2603 – 2610.
13. Dagher H, Buzza M, Colville D, et al. A comparison of the clinical, histopathologic, and ultrastructural phenotypes in carriers of X-linked and autosomal recessive Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1217-28.
14. Chacón P. Síndrome de Alport: Aspectos ultraestructurales. Tesis Doctoral. Lima, Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1987. 42 pp.
15. Gleeson MJ. Alport's Syndrome: audiological manifestations and implications. *J Laryngol Otol* 1984. 98: 449 – 65.
16. Govan JA. Ocular manifestations of Alport's syndrome: a hereditary disorder of basement membranes? *Br J Ophthalmol* 1983. 67: 493 – 503.
17. Junk AK, Fritz HS, Ludwig K. Bilateral anterior lenticonus. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 895- 897.

Recibido: 01/02/08  
Aceptado para publicación: 27/03/08