

## Adolescente con síndrome de Alport y anemia hemolítica congénita

### Adolescent with Alport syndrome and congenital hemolytic anemia

Sr. Director:

El síndrome de Alport se caracteriza por hematuria, proteinuria, progresión a enfermedad renal crónica, hipoacusia neurosensorial y alteraciones oculares, manifestaciones relacionadas con variantes nucleotídicas patogénicas en colágeno tipo 4. En su evolución pueden presentar anemia habitualmente en relación con la enfermedad renal crónica, sin datos de hemólisis. La esferocitosis hereditaria es una anemia hemolítica congénita debida a mutaciones en genes que codifican proteínas de membrana del eritrocito, entre ellas la ankirina (herencia autosómica dominante en 75% de los casos).

Mujer de 13 años con palidez, astenia y cuadro catarral febril (48 horas de evolución). Peso 47 kg (percentil 37), talla 153 (percentil 26), TA 112/54 mmHg (menor percentil 90)<sup>1</sup>, FC 96 lpm, estadio Tanner 5<sup>2</sup>. Regular aspecto, palidez cutáneo-mucosa. Tinte icterico, hipertrofia malar y esplenomegalia. Entre sus antecedentes personales destaca: origen peruano, ingresó por ictericia no inmune (primeras 24 horas vida), diagnóstico de anemia hemolítica a los cinco años, hemoglobina 8-10 g/dL, ha precisado una transfusión. Entre sus antecedentes familiares destaca: madre 36 años, gestaciones tres (G1 historizada, G2 gemelar, G3), abortos 0, vivos 3, anemia ferropénica leve, creatinina sérica 0,72 mg/dL, albúmina/creatinina orina 0,56 mg/mmol, no hematuria, no hipoacusia ni alteraciones oculares; padre se desconocen antecedentes, no consanguinidad, hermanos varones 11 y nueve años sanos (análisis sangre/orina normales, no hipoacusia), hermano fallecido a los dos meses por neumonía (previamente sano).

A su ingreso se realizan las siguientes exploraciones: PCR influenza B positiva, ecografía (riñones tamaño y ecogenicidad normal, colelitiasis, esplenomegalia 18 cm), hemograma (hemoglobina 5,1 g/dL, VCM 80 fL, reticulocitos 10%, frotis: esferocitos), Coombs directo negativo, bioquímica sangre (urea 131 mg/dL, creatinina 1,77 mg/dL, potasio 3,9 mmol/L, bilirrubina total 1,3 mg/dL (directa 0,5 mg/dL), haptoglobina 0 mg/dL; ferritina 686 ng/mL, calcidiol 12,5 ng/mL), serología (VIH, VHC y VHB negativos, IgG Parvovirus positiva, IgM negativa), orina (densidad 1.007, pH 5, proteínas positivo, hematíes positivo, 12 hematíes/campo; proteínas/creatinina 122 mg/mmol).

Se transfunde concentrado de hematíes. Diagnóstico de hipoacusia neurosensorial bilateral, no alteraciones oculares. Disminución creatinina sérica a 1,23 mg/dL (se mantiene estable > 3 meses), cistatina C 2,19 mg/L (filtrado glomerular estimado Schwartz<sup>3</sup> 51,37 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, Chehade<sup>4</sup> 41,52 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, aclaramiento creatinina 47,85 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Asocia hiperuricemia, fósforo sérico 4,5 mg/dL, PTH 84,9 pg/mL, poliuria (volumen por filtrado glomerular renal-FGR-3,6 mL/100 mL FGR), osmolalidad urinaria 393 mOsm/L, proteína/creatinina 113 mg/mmol y hematuria microscópica.

El diagnóstico de sospecha es de anemia hemolítica congénita (esferocitosis) y enfermedad renal crónica estadio 3 (síndrome Alport). Se realiza exoma clínico: dos variantes en heterocigosis:

Gen COL4A3: exón 30, cromosoma 2: g.227280441del NM.000091.3, variante no descrita previamente. Deleción que provoca un codón parada prematuro. Variante probablemente patogénica. Síndrome de Alport, autosómico dominante (OMIM 104200).

Gen ANK1: exón 26, cromosoma 8: g.41696520G>A NM.020476.2. Sustitución del aminoácido Arginina en la posición 935 de la cadena polipeptídica por un codón de parada prematuro. Variante descrita en pacientes con esferocitosis hereditaria con un patrón de herencia autosómico dominante (OMIM 182900)<sup>5</sup>.

Se realiza estudio de segregación (estudio de familiares excepto el padre): madre y hermano nueve años portadores en heterocigosis de variante c.2225del gen COL4A3 del caso índice, no portadores de la variante del gen ANK1. Hermano 11 años: no portador de ninguna de las dos variantes.

Inicia tratamiento con calcidiol, carbonato cálcico, fólido y ácido ursodesoxicólico, enalapril como antiproteinúrico (se retira por astenia y sensación de inestabilidad). A los cinco meses se realiza esplenectomía y colecistectomía con normalización de serie roja. El objetivo de la cirugía es disminuir las transfusiones que pudieran sensibilizar a la paciente (futuro trasplante renal) y mejorar la adherencia a antiproteinúrico (se reinicia sin incidencias).

Está descrita la coexistencia de síndrome de Alport con anemia hemolítica en un síndrome de genes contiguos: AMME (Alport, Mental retardation, Midface hipoplasia and Elliptocytosis) asociado a microdeleciones en la región Xq22.3<sup>6,7</sup>. En nuestro caso la valoración neurológica era normal, las alteraciones faciales (hiperplasia malar) se atribuyeron a la hematopoyesis extramedular y las alteraciones en el frotis de

sangre periférica eran sugestivas de esferocitosis (no eliptocitosis).

Hasta la fecha no está descrito un caso con coexistencia de síndrome de Alport y esferocitosis hereditaria. Gracias a los avances en las técnicas genéticas se diagnostican ambas patologías con un único ensayo (exoma clínico). El manejo de la anemia hemolítica crónica puede condicionar una mejor supervivencia del futuro trasplante renal, disminuyendo la sensibilización de la paciente con las transfusiones. Además, la esplenectomía (y normalización del nivel de hemoglobina sérica) parece mejorar la tolerancia al antiproteinúrico.

Describimos una nueva mutación no conocida en COL4A3. La ausencia de alteraciones clínico-analíticas en la madre y hermano afectos de la misma mutación en COL4A3 está descrita (mala correlación genotipo-fenotipo incluso en familias con la misma mutación)<sup>8</sup> y quizá se deba a factores ambientales u otras alteraciones genéticas desconocidas. Al no haber podido estudiar al padre desconocemos si la mutación ANK1 es de novo o heredada.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34:1887-920, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.44.235.291>.
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1832-43, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01640309>.
- Chehade H, Cachat F, Jannot A-S, Meyrat B-J, Mosig D, Bardy D, et al. New combined serum creatinine and cystatin C quadratic formula for GFR assessment in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:54-63, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00940113>.
- del Orbe Barreto R, Arrizabalaga B, de la Hoz AB, García-Orad, Tejada MI, Garcia-Ruiz JC, et al. Detection of new pathogenic mutations in patients with congenital haemolytic anaemia using next-generation sequencing. *Int J Lab Hematol*. 2016;38:629-38, <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12551>.
- Jonsson JJ, Renieri A, Gallagher PG, Kashtan CE, Cherniske EM, Bruttini M, et al. Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia, and elliptocytosis: a new X linked contiguous gene deletion syndrome? *JYMed Genet*. 1998;35:273-8, <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.35.4.273>.
- Rodriguez JD, Bhat SS, Meloni I, Ladd S, Leslie ND, Doyne EO, et al. Intellectual disability, midface hypoplasia, facial hypotonia, and Alport syndrome are associated with a deletion in Xq22.3. *Am J Med Genet*. 2010;152:713-7, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33208>.
- Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, Morisada N, Nozu Y, Ye MJ, et al. Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1441-9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01000116>.

Leonor García Maset<sup>a,\*</sup>, Sonia Santillán Garzón<sup>b</sup> y Pedro Ortega López<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Pediatría, Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia, España*

<sup>b</sup> *Sistemas Genómicos, Paterna, Valencia, España*

<sup>c</sup> *Pediatría, Hospital La Fe, Valencia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [legarma@me.com](mailto:legarma@me.com) (L. García Maset).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.05.002>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).