

# Síndrome de Alport: respuestas clave para la práctica clínica en nefrología

Mónica Furlano<sup>1</sup>, Marc Pybus<sup>2</sup>, Elisabet Ars Criach<sup>2</sup>, M.<sup>a</sup> Roser Torra Balcells<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Red de Investigación Renal (REDinREN). Instituto de Investigación de Sant Pau (IIB Sant Pau). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

<sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular. Fundació Puigvert. Red de Investigación Renal (REDinREN). Instituto de Investigación de Sant Pau (IIB Sant Pau). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2021;13(1):1-9

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

El síndrome de Alport (SA) es la segunda causa monogénica de enfermedad renal crónica (ERC). Está causado por variantes patogénicas de los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*. Su espectro fenotípico es amplio, desde microhematuria aislada hasta proteinuria, ERC, afectación ocular o auditiva, y necesidad de terapia renal sustitutiva. En los últimos años, la mejora de las técnicas de diagnóstico genético y la implementación de la secuenciación masiva han aumentado el diagnóstico de los fenotipos atípicos o menos frecuentes. Solo mediante estudio genético se pueden llegar a diagnosticar casos no familiares o sin afectación extrarrenal que, de entrada, no sugieren SA. Según el patrón de herencia, se puede establecer una correlación entre genotipo y fenotipo, y la forma ligada al sexo y la autosómica recesiva son las más graves. Las mujeres con SA ligado al cromosoma X, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X, presentan una forma más leve de la enfermedad que la de los varones, pero siguen teniendo riesgo de ERC y no deben considerarse portadoras de la enfermedad, como se creía antiguamente, sino enfermas. No existe ningún tratamiento curativo, aunque los fármacos antiproteinúricos se utilizan para prevenir la progresión de la enfermedad. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con fármacos que puedan mejorar el pronóstico del SA.

**Palabras clave:** Hematuria familiar. Síndrome de Alport. Hipoacusia. Lenticono. *COL4A3*. *COL4A4*. *COL4A5*.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alport (SA) es una entidad sistémica que se caracteriza por afectación renal, auditiva y ocular de diferentes grados según el patrón de herencia. La frecuencia es del 60%, aproximadamente, en los casos con patrón de herencia ligado al cromosoma X; del 15% para el patrón de herencia autosómico recesivo, y, con un aumento diagnóstico continuo, cerca del 20% de los casos presentan un patrón autosómico dominante. Estos porcentajes están cambiando de acuerdo con las últimas publicaciones de estudios de secuenciación masiva, en los cuales se ha observado que la segunda causa monogénica de enfermedad renal crónica (ERC) con inicio de terapia renal sustitutiva

(TRS) se debe a variantes patogénicas en los genes del colágeno IV (*COL4A3*: 9%; *COL4A4*: 7%, y *COL4A5*: 14%)<sup>1-3</sup>.

En esta revisión se pretende aclarar dudas frecuentes de la práctica clínica en nefrología para facilitar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con SA.

## ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL SÍNDROME DE ALPORT?

Cuando existe la sospecha clínica de SA, el método de referencia para el diagnóstico es el estudio genético<sup>4</sup>. Los pacientes con SA suelen tener antecedentes familiares de la enfermedad, pero también pueden ser casos *de novo*<sup>5</sup>. El estudio genético se puede realizar mediante secuenciación masiva de un grupo de genes que incluya únicamente los 3 genes responsables del SA (*COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*), aunque es aconsejable que el grupo incluya otros genes causantes de enfermedad renal hereditaria (ERH) para facilitar el diagnóstico diferencial con otras hematurias familiares, sobre todo en los pacientes con manifestaciones clínicas atípicas<sup>2,6</sup>. También se puede establecer el diagnóstico genético del SA mediante secuenciación del exoma completo<sup>1</sup>. Es importante recordar que, a pesar de los avances

## Correspondencia: Mónica Furlano

Fundació Puigvert.  
Cartagena, 340-350. 08022 Barcelona.  
mfurlano@fundacio-puigvert.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

en el diagnóstico genético, en alrededor del 10% de los casos no se detecta la variante patogénica aunque exista una sospecha firme de SA.

El SA pertenece a un grupo de enfermedades englobadas como hematurias familiares. Desde la introducción de la secuenciación masiva de genes, el diagnóstico genético de las hematurias familiares ha ido en aumento y se han descrito variantes patogénicas no solo en los genes del colágeno IV, sino también en nuevos genes causantes de hematurias familiares, como el gen *CFHR5*, implicado en patologías del complemento, la nefropatía por *MYH9* o el gen *FN1*, causante de glomerulopatía por depósitos de fibronectina autosómica dominante, entre otros<sup>7</sup>.

### ¿CUÁNDO DEBE SOSPECHARSE DE SÍNDROME DE ALPORT SI NO HAY ANTECEDENTES FAMILIARES?

Ante un paciente con manifestaciones clínicas de microhematuria dismórfica, proteinuria, con o sin ERC, en el cual se han descartado causas secundarias y la biopsia renal presenta glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) o es inespecífica, se debería descartar una causa genética. En todo paciente relativamente joven con ERC de causa no filiada, se debe descartar una causa genética, entre ellas el SA<sup>8</sup>.

### ¿CUÁLES SON LOS PATRONES DE HERENCIA EN EL SÍNDROME DE ALPORT?

El patrón de herencia en el SA puede estar ligado al cromosoma X, ser autosómico (dominante o recesivo) o digénico<sup>9</sup>. En los últimos años, se ha añadido el concepto de herencia digénica, en la cual se heredan variantes patogénicas en 2 genes del colágeno IV diferentes causantes del SA. Algunas cohortes refieren que pueden predecir un peor pronóstico, pero otras no, por lo que se necesitan estudios con mayor número de pacientes para analizar el pronóstico<sup>10,11</sup>. Los patrones de herencia y el riesgo de inicio de la TRS se resumen en la tabla 1.

### ¿QUÉ UTILIDAD TIENE REALIZAR UNA BIOPSIA RENAL EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE ALPORT?

Actualmente, la biopsia renal no se utiliza para el diagnóstico del SA. Excepcionalmente se indica para aquellos casos ya diagnosticados mediante el estudio genético que presenten un aumento notable de la proteinuria o deterioro de la función renal que no se corresponden con la evolución habitual de la enfermedad y se sospeche otra patología renal asociada.

Antes de la implementación de los estudios genéticos en el SA, la biopsia renal analizada por microscopia electrónica permitía el diagnóstico y mostraba una lesión histológica característica de SA con engrosamiento y adelgazamiento irregular difuso de la membrana basal glomerular (MBG). En estadios precoces de la enfermedad, la histología suele ser normal o puede observarse una ligera hipertrofia de los podocitos con rigidez de la pared capilar. Con la evolución de la enfermedad, se puede observar un engrosamiento focal y segmentario de la MBG, asociado a un engrosamiento mesangial progresivo hasta llegar a GESF,

luego difusa, que termina provocando esclerohialinosis renal completa<sup>12</sup>.

### ¿LA NEFROPATÍA DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA Y LA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA SON VARIANTES DEL SÍNDROME DE ALPORT?

El adelgazamiento de la MBG es un término histológico, al igual que GEFS, por lo que el término de nefropatía de la membrana basal delgada ya no se debería utilizar porque es inespecífico<sup>9</sup>. Se han descrito series de pacientes con nefropatía de la membrana basal delgada y GEFS que presentan variantes en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, que se corresponden con el patrón de herencia autosómico dominante del SA<sup>13-15</sup>. No existe consenso entre los expertos en cómo debe denominarse a los pacientes con variantes en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, pero nuestro grupo de trabajo se ha posicionado en denominarlos síndrome de Alport autosómico dominante (SAAD), de acuerdo con el patrón de herencia<sup>11</sup>. Por tanto, si un paciente había sido diagnosticado de nefropatía de la membrana basal delgada o GEFS sin causa evidente, se le debería solicitar un estudio genético para filiar la causa.

Existen varias entidades con alteración y laminación de la MBG que no son SA, y el estudio genético facilita el diagnóstico, como son:

- El síndrome de Pierson se debe a la existencia de variantes genéticas en el gen *LAMB2* con patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por la asociación de síndrome nefrótico congénito y anomalías oculares con microcoria<sup>16</sup>.
- El síndrome de uña-rótula está causado por variantes patogénicas en el gen *LMX1B* con patrón de herencia autosómico dominante. Se caracteriza por una disostosis rotuliana hereditaria, hipoplasia o aplasia de las uñas y rótulas, así como anomalías renales y oculares. La afectación renal ocurre en el 30-50% y el 5% progresa a TRS<sup>17</sup>. También se han descrito casos de glomerulopatía por *LMX1B* sin afectación extrarrenal asociada<sup>18</sup>.
- El síndrome renal-coloboma causado por variantes patogénicas en el gen *PAX2* con herencia autosómica dominante. Se caracteriza por displasia del nervio óptico e hipodisplasia renal, reflujo vesicoureteral y progresión a TRS<sup>19</sup>.
- La nefropatía *MYH9* se produce por variantes patogénicas en el gen *MYH9* y presenta herencia autosómica dominante. Se caracteriza por presentar macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal, hipoacusia y cataratas con gran variabilidad intrafamiliar<sup>20</sup>.

### ¿POR QUÉ EL HALLAZGO DE VARIANTES EN HETEROCIGOSIS EN *COL4A3* Y *COL4A4* (SÍNDROME DE ALPORT AUTOSÓMICO DOMINANTE) HA TOMADO MAYOR RELEVANCIA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS?

El análisis genético por secuenciación masiva ha permitido identificar estas variantes en pacientes con ERC sin aparente causa monogénica. Groopman et al. describieron que, en alrededor del 62% de los casos, el diagnóstico inicial era de nefropatía

**Tabla 1. Clasificación del síndrome de Alport**

Patrón de herencia	Gen(es) afectados	Estado genético	Riesgo de iniciar TRS
<i>Ligado al cromosoma X</i>	COL4A5	Hemicigoto (varones)	100%
		Heterocigoto (mujer)	Hasta 25%
<i>Autosómico</i>	COL4A3 o COL4A4	Recesivo (homocigoto o heterocigoto compuesto)	100%
		Dominante	20% o más en pacientes con factores de riesgo*, <1% en ausencia de factores de riesgo
<i>Digénico</i>	COL4A3, COL4A4 y COL4A5	Variantes en COL4A3 y COL4A4 en <i>trans</i>	Hasta 100%
		Variantes en COL4A3 y COL4A4 en <i>cis</i>	Hasta 20%
		Variantes en COL4A5 y en COL4A3 o COL4A4	Hasta 100% (varones afectados)

Adaptada de Kashtan et al.<sup>9</sup>, *Kidney International*, vol. 93, Clifford E Kashtan, Jie Ding, Guido Garosi, Laurence Heidet, Laura Massella, Koichi Nakanishi, Kandai Nozu, Alessandra Renieri, Michelle Rheault, Fang Wang y Oliver Gross, «Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha$ 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group», págs. 1045-1051, © International Society of Nephrology (2018), con permiso de la International Society of Nephrology. \*Factores de riesgo de progresión para pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante: proteinuria, hipoacusia neurosensorial, familiares con antecedentes de progresión a TRS y hallazgos de biopsia renal con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, o engrosamiento de la membrana basal glomerular y laminación, o todos estos. TRS: terapia renal sustitutiva.

hipertensiva, glomerulopatías, GESF, nefropatía familiar inespecífica, no filiado, etc. Solo en el 38% había sospecha inicial de SA o enfermedad de la membrana basal delgada<sup>1</sup>.

Durante mucho tiempo se han descrito 4 entidades aparentemente diferentes a nivel clínico, pero con la misma alteración genética: hematuria familiar benigna, enfermedad de la membrana basal delgada, portadores de SA autosómico recesivo (SAAR) y SAAD. Estas 4 entidades se caracterizan a nivel molecular por una variante patogénica en heterocigosis en uno de los genes COL4A3 y COL4A4, pero clínicamente la primera entidad asume que los individuos se mantienen con microhematuria sin evolucionar a TRS, la segunda hace referencia a un hallazgo histológico en un momento determinado sin aparente evolución a TRS, la tercera describe a los progenitores de pacientes con SAAR que pueden tener afectación renal o no, y la cuarta describe los casos de microhematuria familiar que evolucionan a TRS. Existe una amplia discusión entre los expertos mundiales sobre cómo puede unificarse el nombre de estas 4 entidades. Tanto nuestro grupo como muchos otros apoyan la denominación de SAAD para englobar a estas 4 entidades que comparten una misma causa genética y a nivel clínico pueden manifestarse en diferentes estadios evolutivos con un amplio espectro fenotípico (fig. 1)<sup>21</sup>.

Este importante incremento de diagnóstico genético de pacientes con SA ha permitido una mejor comprensión del espectro

fenotípico y ha aumentado la prevalencia estimada de SAAD de ser «muy raro» a representar, al menos, el 20% de los casos de SA<sup>6,22</sup>. La comunidad científica puede optar por seguir definiendo el SA como un síndrome en toda regla o redefinirlo en función de los hallazgos genéticos<sup>23,24</sup>. Esto último implica que un paciente puede ser diagnosticado de SA cuando solo tiene microhematuria o, incluso, cuando está asintomático, puesto que las variantes patogénicas en heterocigosis en estos genes presentan penetrancia incompleta. Si se acepta esta opción, los nefrólogos, los asesores genéticos y los pacientes deberán ser conscientes del amplio espectro de la enfermedad. Además, el número de personas portadoras de uno de estos alelos mutados en la población puede ser alto<sup>1</sup>.

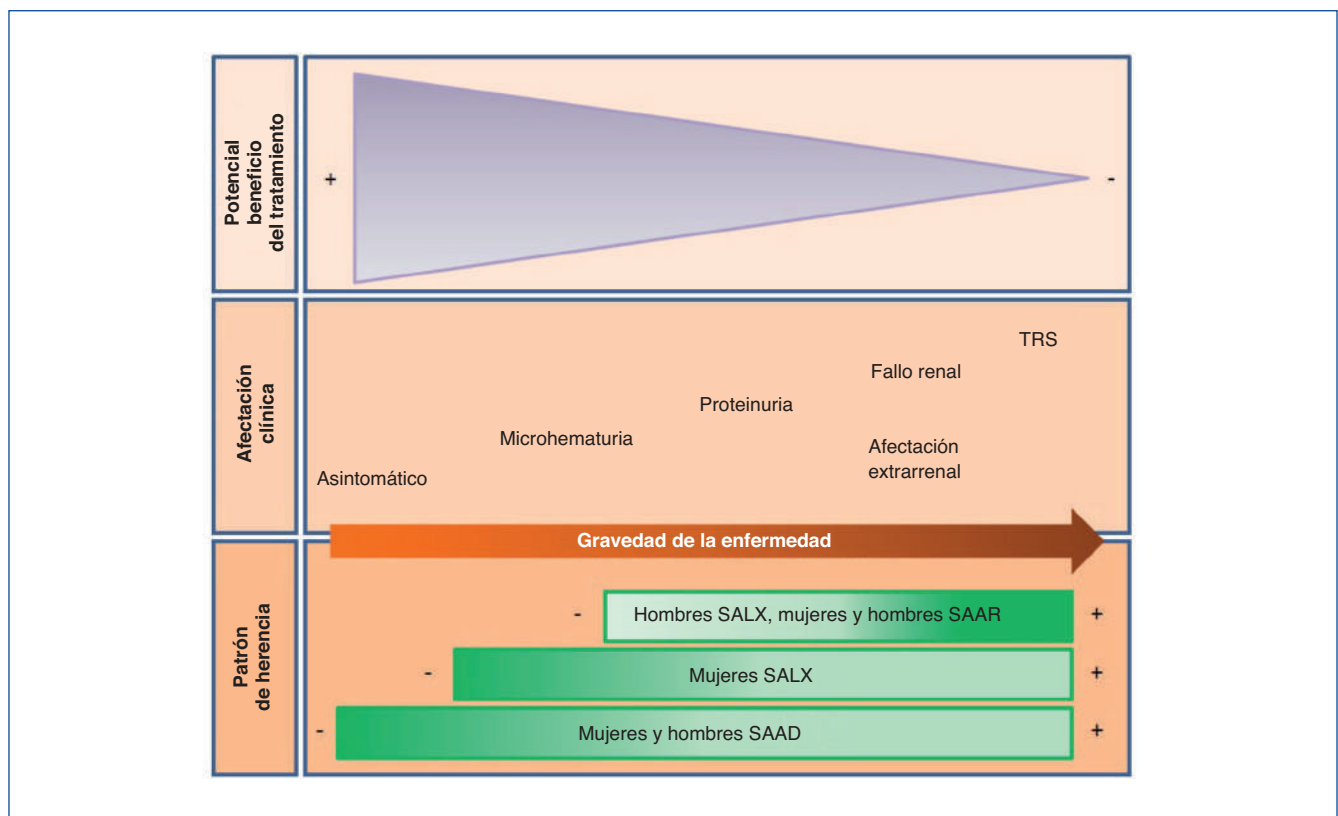
Recientemente se ha publicado una cohorte española de pacientes con variantes en heterocigosis en COL4A3-COL4A4 y su amplio espectro fenotípico<sup>11</sup>. Se ha analizado a 252 pacientes, entre los cuales la edad de supervivencia renal fue de 67 años, que es considerablemente más avanzada que la de las formas recesiva y ligada al cromosoma X del SA. El nombre de SA sugiere gravedad e inicio precoz de la TRS, pero, como se evidencia en esa cohorte, la forma autosómica dominante es mucho más leve<sup>11</sup>. A diferencia de lo publicado previamente en cuanto a correlación entre genotipo y fenotipo en varones con SA ligado al cromosoma X (SALX), pacientes con SAAR e, incluso, en SAAD, en esta cohorte la supervivencia renal no se correlacionó con el tipo de variante genética. La dificultad en identificar co-

rrrelaciones entre genotipo y fenotipo puede deberse al hecho de que la cohorte de estudio es relativamente pequeña. En otras enfermedades autosómicas dominantes, como la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), estudios de grandes cohortes han demostrado la existencia de correlaciones entre genotipo y fenotipo, mientras que estudios previos de cohortes más pequeñas no habían tenido poder estadístico para identificarlas.

**¿QUÉ APORTA LA GENÓMICA EN EL ESTUDIO DEL SÍNDROME DE ALPORT?**

Los métodos de diagnóstico actuales de la ERC a menudo no logran distinguir los mecanismos moleculares o predecir el curso de la enfermedad. La genómica está emergiendo como una herramienta para identificar subtipos de ERC relevantes desde el punto de vista médico. Utilizando la secuenciación completa de exomas, se ha publicado recientemente que variantes patogénicas en los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 son la principal causa monogénica de GEFS en adultos y la segunda de ERC

tanto en adultos como en jóvenes con inicio de la ERC antes de los 30 años<sup>1,25</sup>. En el año 2015, el American College of Medical Genetics (ACMG) y la Association for Molecular Pathology (AMP) publicaron unas guías para la interpretación y clasificación sistemática de variantes de secuencia según su probabilidad de causar determinada enfermedad monogénica<sup>26</sup>. Algunos de estos criterios incluyen la evaluación de la frecuencia poblacional de la variante, el tipo de variante, la existencia de cosegregación familiar, su presencia en bases de datos de variantes comprobadas clínicamente, la predicción computacional de su patogenicidad y datos obtenidos de estudios funcionales de la variante. Las predicciones computacionales se realizan con múltiples algoritmos distintos y son de utilidad principalmente para las variantes missense y las variantes de splicing que alteran las posiciones no canónicas. El rendimiento predictivo de los algoritmos in silico se ha evaluado con métodos estadísticos usando conjuntos de datos que contienen variantes patogénicas y benignas, ya sea de la bibliografía o de bases de datos de variantes específicas a enfermedades monogénicas. Recientemente, Shulman et al. evaluaron el rendimiento predictivo de



**Figura 1. Espectro fenotípico del síndrome de Alport (SA) y el potencial beneficio del tratamiento.** Parte superior. Efecto potencial del tratamiento según el estadio de la enfermedad. El impacto potencial disminuye hacia la derecha a medida que aumenta la gravedad. Parte media. Características clínicas que pueden estar presentes en el SA. Las características clínicas implican mayor gravedad de la enfermedad hacia la derecha. Parte inferior. La sombra más fuerte representa la presentación más frecuente de la enfermedad, según el patrón de herencia.

Traducida de Torra y Furlano, 2019<sup>21</sup>, «New therapeutic options for Alport syndrome», *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019, vol. 34, núm. 8, págs. 1272-1279, doi: 10.1093/ndt/gfz131. Traducida y reproducida con permiso de Oxford University Press en representación de la European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association.

SAAD: SA autosómico dominante; SAAR: SA autosómico recesivo; SALX: SA ligado al cromosoma X; TRS: terapia renal sustitutiva.

los 12 algoritmos *in silico* más populares, primero en variantes de tipo *missense* en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5* de 3 bases de datos públicas con variantes clasificadas clínicamente y de una cohorte de pacientes con GEF5. Adicionalmente, las predicciones *in silico* se compararon con algunas variantes *missense* caracterizadas funcionalmente en la cohorte local de GEF5. Como resultado observaron que las predicciones *in silico* son bastante sensibles, pero no específicas para asignar patogenicidad variable a los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*, con una clasificación errónea de variantes benignas y de variantes de significado incierto. Por tanto, no se recomienda utilizar solamente las predicciones de los algoritmos *in silico*, sino añadir niveles más objetivos de evidencia sugerida por las recomendaciones de la ACMG/AMP<sup>27-29</sup>.

### ¿CUÁL ES LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE MUJERES Y VARONES CON SÍNDROME DE ALPORT?

La microhematuria suele ser constante en el SA. Los varones con SALX tienen microhematuria precoz y algunas veces suelen presentar episodios de macrohematuria en relación con cuadros respiratorios o de forma independiente. Las mujeres con SALX pueden presentar microhematuria intermitente. Los pacientes con SAAR tienen microhematuria persistente sin diferencia entre sexos. Los pacientes SAAD (todos aquellos individuos con variantes patogénicas en heterocigosis en los genes *COL4A3* o *COL4A4*) pueden tener microhematuria persistente o intermitente.

La albuminuria en el SA es un indicador precoz de lesión renal con potencial progresión a proteinuria, ERC y TRS<sup>30</sup>.

Los varones con SALX desarrollan proteinuria y cerca del 60% evolucionan a TRS antes de los 30 años y el 90%, antes de los 40 años<sup>31</sup>.

Se ha publicado una cohorte japonesa de 275 mujeres con SALX, cuya edad media de supervivencia renal es de 65 años<sup>32</sup>. Alrededor del 12% de las mujeres con SALX desarrollan ERC con inicio de TRS hacia los 40 años, el 30% a los 60 años y el 40% a los 80 años<sup>33</sup>.

La mayoría de los pacientes con SAAR desarrollan proteinuria importante en edades pediátricas o en la adolescencia, e inician TRS antes de los 30 años<sup>34</sup>.

En la cohorte española de 252 pacientes con SAAD, en la cual se observó que la microhematuria es la manifestación renal más frecuente (92,1%), las afectaciones extrarrenales son raras y la supervivencia renal es de 67 años y es poco frecuente el inicio de TRS<sup>11</sup>.

### ¿LAS MUJERES CON SÍNDROME DE ALPORT LIGADO AL CROMOSOMA X SON PORTADORAS DE LA ENFERMEDAD?

No, porque al utilizar la palabra «portadora» se asume que el curso evolutivo será benigno. Las mujeres con variantes patogénicas en *COL4A5* son individuos con riesgo de evolucionar a

ERC y precisar TRS. Debido al efecto de inactivación del cromosoma X, algunas mujeres pueden manifestar solamente microhematuria dismórfica intermitente o persistente durante toda su vida, o bien comenzar con proteinuria progresiva hasta el inicio de TRS<sup>33,35</sup>. El fenómeno de inactivación del cromosoma X o lionización es el proceso por el cual una de las 2 copias del cromosoma X se inactiva en cada una de las células del organismo femenino. Algunas mujeres heterocigotas para un rasgo ligado al cromosoma X muestran un fenotipo similar al de varones hemicigotos debido a una inactivación preferencial (en vez de aleatoria, que es lo esperable) del cromosoma X, que lleva el alelo normal. Es decir, si se inactiva preferentemente el alelo con la variante patogénica del SA, ello significa que el fenotipo será más leve y, cuando se inactiva el alelo normal, las mujeres tendrán un fenotipo más grave<sup>4,33</sup>.

### ¿A QUÉ ENFERMEDADES PUEDE ASOCIARSE EL SÍNDROME DE ALPORT?

Se han descrito las siguientes asociaciones:

- Síndrome de genes contiguos *COL4A5/COL4A6*: se produce por una gran deleción que elimina total o parcialmente ambos genes, y se manifiesta clínicamente como SA con leiomiomatosis difusa en el esófago, el árbol traqueobronquial y el aparato genital femenino. También se han descrito cataratas subcapsulares posteriores en este síndrome<sup>36,37</sup>.
- Complejo AMME (Síndrome de Alport, retraso Mental, hipoplasia de la cara Media y Eriptocitosis): se trata de un síndrome de genes contiguos con microdeleciones en el cromosoma X que incluye el gen *COL4A5*<sup>38</sup>.

### ¿QUÉ SE ENTIENDE POR CORRELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO EN EL SÍNDROME DE ALPORT?

Es la relación entre las propiedades genéticas (genotipo) y los rasgos observables (fenotipo) junto con la información clínica. La correlación entre genotipo y fenotipo varía de acuerdo con cada patrón de herencia:

- Síndrome de Alport ligado al cromosoma X. La progresión a TRS en varones con SALX depende, en parte, del tipo de variante genética. Los pacientes con grandes deleciones y variantes truncantes presentan un fenotipo más grave que aquellos con variantes no truncantes<sup>31,39,40</sup>. Bekheirnia et al. demostraron que en varones con SALX la edad de inicio de TRS era de 37 años para aquellos pacientes con variantes *missense* y de 25 años para aquellos con variantes truncantes<sup>40</sup>. Los varones con SALX con variantes de *splicing* truncantes evolucionan a TRS hacia los 20 años y los de *splicing* no truncantes, a los 29 años<sup>41</sup>. La afectación auditiva y ocular también se correlaciona con variantes truncantes más frecuentemente que con variantes *missense*<sup>31</sup>.
- Síndrome de Alport autosómico recesivo. La edad de inicio de TRS suele ser entre los 23 y los 30 años, y es más precoz si los pacientes presentan 2 variantes de tipo truncante<sup>34,42</sup>.
- Síndrome de Alport autosómico dominante. En las cohortes publicadas hasta el momento, no se ha podido demostrar una correlación entre genotipo y fenotipo. La edad de inicio de TRS es mucho más tardía en los pacientes con SAAD que

en los pacientes con SALX y SAAR, y se sitúa entre los 50 y los 70 años<sup>11,43</sup>.

- Síndrome de Alport con herencia digénica. Algunos estudios refieren que los pacientes podrían tener peor pronóstico renal, pero no se ha podido corroborar<sup>10,11,44</sup>.

### ¿QUÉ BIOMARCADORES SE CONOCEN PARA EL SÍNDROME DE ALPORT?

En la práctica clínica, el único biomarcador que nos predice deterioro de función renal en el SA es la albuminuria. En lo que se refiere a investigación, se han descrito biomarcadores urinarios y en plasma que se correlacionan con el declive del filtrado glomerular; actualmente se está realizando un estudio (ClinicalTrials.gov NCT02718027) para identificar nuevos biomarcadores en el SA<sup>45</sup>. Li et al. sugieren que el factor de crecimiento epidérmico urinario/creatinina es un biomarcador que predice el deterioro acelerado de la función renal en pacientes pediátricos con SA, lo cual podría ayudar a identificar pacientes con alto riesgo de rápida progresión y mejorar la estratificación de los pacientes en los ensayos intervencionistas<sup>46</sup>.

### ¿CUÁLES SON LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE ALPORT?

Actualmente no existe un tratamiento curativo para el SA. El único tratamiento recomendado consiste en disminuir la proteinuria para enlentecer la progresión de la ERC mediante la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/antagonista(s) de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)<sup>47,48</sup>.

El efecto antiproteinúrico de los IECA/ARA-II ha sido demostrado en estudios de cohortes pediátricas con SA. Sin embargo, la gran evidencia del efecto antiproteinúrico en el SA se ha demostrado en la cohorte del Registro Europeo de Alport, donde su utilización retrasa el inicio de TRS y mejora la expectativa de vida en todas las formas de SA<sup>49-51</sup>. Además, se ha demostrado poca evidencia del uso de bloqueantes de la aldosterona en SA y no hay suficiente evidencia como para recomendar el bloqueo dual<sup>21</sup>.

### ¿QUÉ FÁRMACOS SE ENCUENTRAN EN ESTUDIO PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ALPORT?

Se encuentran en marcha 2 ensayos clínicos para el SA: el ensayo CARDINAL (ClinicalTrials.gov NCT03019185) de fase 2/3 que examina la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la bardoxolona (activador del factor de transcripción Nrf2), utilizando el aumento del filtrado glomerular estimado desde el inicio hasta las 48 semanas de tratamiento como objetivo primario, y el ensayo HERA (ClinicalTrials.gov NCT02855268), que es un estudio de fase 2 con antimicro-ARN 21 SAR339375 que evalúa los efectos adversos y el cambio anual de filtrado glomerular estimado como objetivo primario. Además, se están estudiando los beneficios terapéuticos para el SA de otros fármacos, como empaglifozina, paricalcitol, hipolipemiantes, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, chaperonas que aporten estabilidad a las cadenas del colágeno IV, etc.<sup>21,52</sup>.

### ¿QUÉ FAMILIARES PUEDEN SER DONANTES RENALES PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE ALPORT?

Debe considerarse realizar un estudio genético en donantes vivos para descartar la variante patogénica previamente identificada en el probando inicial afectado de SA de la familia. Alrededor del 40% de los 5.000 donantes anuales vivos en EE. UU. son familiares de sus destinatarios, el 8-10% de los receptores tienen un diagnóstico genético conocido como la PQRAD y el 18-20% tienen una causa desconocida de inicio de TRS<sup>53,54</sup>. En una estimación conservadora, el 5-10% de estas causas desconocidas pueden tener variantes genéticas que confieren un riesgo mendeliano de enfermedad futura<sup>1,55</sup>. Hay que tener en cuenta que un donante renal tiene mayor riesgo de hipertensión arterial, proteinuria y ERC. Por ello, tanto para evitar que el receptor tenga un injerto subóptimo como para no favorecer la ERC del donante, es esencial descartar que este padezca la enfermedad.

Las mujeres con SALX no deberían ser donantes renales de sus hijos debido al propio riesgo de ERC. Por ello es muy importante determinar si las madres presentan la variante patogénica en *COL4A5* identificada en el hijo, ya que alrededor del 15% de los varones afectados presentan una variante *COL4A5 de novo* y en dichos casos la madre podría ser donante renal<sup>5,56</sup>.

Los individuos que presentan una sola variante patogénica en *COL4A3* o *COL4A4* tienen riesgo de desarrollar ERC y no deberían ser donantes renales. Con todo, si son asintomáticos, con presión arterial normal, sin proteinuria ni ERC después de los 40-50 años, pueden considerarse donantes renales, pero debe ser valorado en cada caso particular<sup>57</sup>. Este hecho podría aplicarse a mujeres con SALX si en edades avanzadas no presentan microalbuminuria.

### ¿CUÁL ES EL RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTI-MBG POSTRASPLANTE EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ALPORT?

Cuando un paciente con SA recibe un trasplante renal, existe un riesgo de desencadenar una enfermedad posterior al trasplante por anticuerpos anti-MBG circulantes que pueden actuar directamente sobre las cadenas de colágeno IV «normales» del donante, ya que las reconoce como extrañas. Estos casos han ido disminuyendo del 2-5 al 0,4%, probablemente en el contexto de las mejoras en el tratamiento inmunosupresor<sup>58,59</sup>. Varias décadas atrás, se había observado que los pacientes con grandes deleciones en el gen *COL4A5* presentaban un pequeño aumento del riesgo de padecer enfermedad de la MBG posterior al trasplante renal, pero cada vez estos casos resultan menos frecuentes.

La supervivencia del injerto renal en pacientes con SA es superior a la media, ya que, al ser pacientes más jóvenes, presentan mejores condiciones de salud, comparados con otras causas de TRS con mayores comorbilidades y, además, al ser de causa genética, no existe recurrencia de la enfermedad<sup>57</sup>.

Las mujeres con SALX no desarrollan enfermedad anti-MBG posterior al trasplante renal porque su cromosoma X normal les aporta la tolerancia para la cadena  $\alpha 5$  del colágeno IV del injerto renal<sup>60</sup>.

### Conflicto de intereses

Los Dres. Mónica Furlano, Marc Pybus, Elisabet Ars Criach y M.<sup>a</sup> Roser Torra Balcells declaran que no tienen conflictos de interés.

## Conceptos clave

1. El síndrome de Alport (SA) es la segunda causa monogénica de enfermedad renal crónica.
2. El diagnóstico se establece mediante estudio genético que incluya los 3 genes (*COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*) y no por biopsia renal. La biopsia renal se puede realizar cuando se sospeche otra nefropatía añadida.
3. El único biomarcador de enfermedad en el SA es la albuminuria. Se han descrito nuevos biomarcadores, pero no se utilizan de forma habitual en la práctica clínica.
4. La interpretación del significado clínico de las variantes de secuencia identificadas en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5* se debe realizar siguiendo las recomendaciones del American College of Medical Genetics (ACMG) y la Association for Molecular Pathology (AMP). Únicamente las variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas tienen valor diagnóstico.
5. Se recomienda la administración de inhibidores del sistema renina-angiotensina para disminuir la proteinuria y enlentecer el declive de la función renal en el SA.
6. Actualmente existen ensayos clínicos en fase 2 y 3 con fármacos que podrían enlentecer el deterioro de la función renal en el SA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med*. 2019;380:142-51.
2. Domingo-Gallego A, Pybus M, Bullich G, Furlano M, Ejarque-Vila L, Lorente-Grandoso L, et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. *Nephrol Dial Transplant*. February 2021. doi:10.1093/ndt/gfab019.
3. Wang M, Chun J, Genovese G, Knob AU, Benjamin A, Wilkins MS, et al. Contributions of Rare Gene Variants to Familial and Sporadic FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1625-40.
4. Savige J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:1175-89.
5. 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;24:364-75.
6. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas II, Ruiz P, Lorente-Grandoso L, Furlano M, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int*. 2018;94:363-371.
7. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2946-60.
8. Torra R, Furlano M, Ars E. How genomics reclassifies diseases: The case of Alport syndrome. *Clin Kidney J*. 2020;13:933-5.
9. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018;93:1045-51.
10. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H, van Geel M, Knebelmann B, Fallerini C, et al. Evidence of digenic inheritance in alport syndrome. *J Med Genet*. 2015;52:163-74.
11. Furlano M, Martínez V, Pybus M, Arce Y, Crespi J, Venegas MP, et al. Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Case Series. *Am J Kidney Dis*. April 2021. doi:10.1053/ajkd.2021.02.326
12. Heidet L, Gubler M-CC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1210-5.
13. Malone AF, Phelan PJ, Hall G, Cetincelik U, Homstad A, Alonso AS, et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2014;86:1253-9.
14. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:961-70.
15. Pierides A, Voskarides K, Athanasiou Y, et al. Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes

- associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2721-9.
16. Funk SD, Lin M-H, Miner JH. Alport syndrome and Pierson syndrome: Diseases of the glomerular basement membrane. *Matrix Biol*. 2018;71-2:250-61.
  17. Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:1845-50.
  18. Boyer O, Woerner S, Yang F, Oakeley EJ, Linghu B, Gribouval O, et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1216-22.
  19. Bower MA, Schimmenti LA, Eccles MR. PAX2-Related Disorder. *GeneReviews®*. February 2018.
  20. Furlano M, Arlandis R, del Prado Venegas MDP, Novelli S, Crespi J, Bullich G, et al. MYH9 Associated nephropathy. *Nefrologia*. 2019;39:133-40.
  21. Torra R, Furlano MM. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1272-9.
  22. Moriniere V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2740-51.
  23. Rheault MN, Savige J, Randles MJ, Weinstock A, Stepney M, Turner AN, et al. The importance of clinician, patient and researcher collaborations in Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;35:733-42.
  24. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis*. 2021;77:272-9.
  25. Yao T, Udwan K, John R, Rana A, Haghighi A, Xu L, et al. Integration of genetic testing and pathology for the diagnosis of adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:213-23.
  26. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
  27. Ars E. Enfoque Genético de Las Enfermedades Renales Hereditarias. 2021. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfoque-genetico-enfermedades-renales-hereditarias-359>.
  28. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:83-104.
  29. Rivera-Muñoz EA, Milko LV, Harrison SM, Azzariti DR, Kurtz CL, Lee K, et al. ClinGen Variant Curation Expert Panel experiences and standardized processes for disease and gene-level specification of the ACMG/AMP guidelines for sequence variant interpretation. *Hum Mutat*. 2018;39:1614-22.
  30. Jarad G, Knutsen RH, Mecham RP, Miner JH. Albumin contributes to kidney disease progression in Alport syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311:F120-30.
  31. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:649-57.
  32. Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, Nozu Y, Ye MJ, Shono A, et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2017;2:850-5.
  33. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2603-10.
  34. Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1945-54.
  35. Migeon BR. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2052-9.
  36. Antignac C, Heidet L. Mutations in Alport syndrome associated with diffuse esophageal leiomyomatosis. *Contrib Nephrol*. 1996;117:172-82.
  37. Nozu K, Minamikawa S, Yamada S, Oka M, Yanagita M, Morisada N, et al. Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis. *J Hum Genet*. 2017;62:733-5.
  38. Basel-Vanagaite L, Pillar N, Isakov O, Smirin-Yosef P, Lagovsky I, Orenstein N, et al. X-linked elliptocytosis with impaired growth is related to mutated AMMECR1. *Gene*. 2017;606:47-52.
  39. Zhou J, Barker DF, Hostikka SL, Gregory MC, Atkin CL, Tryggvason K. Single base mutation in alpha 5(IV) collagen chain gene converting a conserved cysteine to serine in Alport syndrome. *Genomics*. 1991;9:10-8.
  40. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:876-83.
  41. Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, Nakanishi K, et al. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2244-54.
  42. Savige J, Storey H, Il Cheong H, Kang HG, Park E, Hilbert P, et al. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One*. 2016;11:e0161802.
  43. 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.
  44. Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E, Morbidoni V, La Manna A, Lazzarin R, et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet*. 2017;92:34-44.
  45. Weinstock BA, Feldman DL, Fornoni A, Gross O, Kashtan CE, Lagos S, et al. Clinical trial recommendations for potential Alport syndrome therapies. *Kidney Int*. 2020;97:1109-16.
  46. Li B, Zhang Y, Wang F, Nair V, Dring F, Xiao H, et al. Urinary epidermal growth factor as a prognostic marker for the progression of Alport syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:1731-9.
  47. Gross O, Beirowski B, Koepke M-L, Kuck J, Reiner M, Addicks K, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int*. 2003;63:438-46.
  48. Webb NJA, Lam C, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Gleim GW, et al. Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome--results from a subgroup analysis of a prospective, randomized, placebo- or amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2521-6.
  49. Temme J, Peters F, Lange K, Pirson Y, Heidet L, Torra R, et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in



- heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int.* 2012;81:779-83.
50. Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe Bm Beck B, Tönshoff B, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 2012;81:494-501.
  51. Stock J, Kuenanz J, Glonke N, Sonntag J, Frese J, Tönshoff B, et al. Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:131-7.
  52. Omachi K, Miner JH. Alport Syndrome Therapeutics: Ready for Prime-Time Players. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40:803-6.
  53. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA.* 2014;311:579-86.
  54. Mjølén G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014;86:162-7.
  55. Thomas CP, Mansilla MA, Sompallae R, Mason SO, Nishimura CJ, Kimble MJ, et al. Screening of Living Kidney Donors for Genetic Diseases Using a Comprehensive Genetic Testing Strategy. *Am J Transplant.* 2017;17:401-10.
  56. Savige J, Colville D, Rheault M, Gear S, Lennon R, Lagas S, et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1713-20.
  57. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:267-270.
  58. Hudson BG, Kalluri R, Gunwar S, Weber M, Ballester F, Hudson JK, et al. The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the alpha 3(IV) chain: evidence from anti-GBM nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 1992;42:179-87.
  59. Mallett A, Tang W, Clayton PA, Stevenson S, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney disease due to Alport syndrome: outcomes in 296 consecutive Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:2277-86.
  60. Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1499-505.