



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

190
26

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S
Curso de Especialidad en Pediatría Médica

SINDROME DE ALPORT; EXPERIENCIA DE NUEVE AÑOS
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

TESIS DE POSTGRADO
Para Obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A:

DR. DAVID VILLASEÑOR RAMOS

ASESOR: DR. MARIO MATOS MARTINEZ



MEXICO, D.F.

ENERO DE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

[Handwritten signature]

ESTADO
GUATEMALA
MAY 7 1966
SERVICIOS
SOCIALES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
AMS

[Handwritten signature]

CENTRO MEDICO LA RAJA
HOSPITAL GENERAL



Escuela de Enfermería
de Guatemala

SINDROME DE ALPORT . EXPERIENCIA DE NUEVE AÑOS

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO

LA RAZA

INDICE ANALITICO

I) RESUMEN	3
II) ANTECEDENTES HISTORICOS	4
III) PACIENTES Y METODOS.....	12
IV) RESULTADOS	13
V) DISCUSION	15
VI) CONCLUSIONES	18
VII) BIBLIOGRAFIA.....	19

RESUMEN

En el servicio de nefrología pediátrica del HG CM LA RAZA se realizó el presente estudio en pacientes con enfermedad renal terminal que cursan con síndrome de Alport que corresponde al 8 % de estos pacientes , tomando la experiencia de 9 años , el objetivo es determinar la incidencia presentación , daño renal y a otros niveles .

Encontrando una frecuencia mayor en hombres, que corresponde al 58 % de los casos encontrados , con edades promedio de 13 años.

Así mismo se encontró que la forma de transmisión genética más frecuente fué ligado al cromosoma X en forma recesiva.

Con respecto a alteraciones renales se encontró hematuria microscópica en el 71 % de los varones y en el 20 % de la mujeres, datos de falla renal en el 60 % de las mujeres y 56 % de los hombres , a nivel de alteraciones audiológicas se encontró que el 75 % de los pacientes tenían una audición normal, encontrando sólo un 17 % que corresponde a una hipoacusia severa, siendo esta de tipo neurogénico sensorial. Las alteraciones oftalmológicas reportaron la presencia de catarata bilateral en uno de los pacientes, que corresponde al 8 % y angiopatía hipertensiva en 2 que representa el 17 %, así mismo se realizó únicamente una biopsia renal observada con microscopía de luz y electrónica que mostro datos característicos de Síndrome de alport.

ANTECEDENTES HISTORICOS

El síndrome de Alport es una nefritis hereditaria que generalmente progresa a enfermedad renal terminal. Se asocia con sordera neurosensorial, alteraciones oftalmológicas y en ocasiones se presentan otras variantes como megalotrombocitopenia (síndrome de Epstein) Leiomatosis generalizada. El patrón genético, las manifestaciones clínicas y las características histopatológicas son muy variables.

EPIDEMIOLOGIA

En la literatura se han reportado varios tipos de nefritis hereditarias progresivas con sordera representando toda una amplia distribución geográfica y diferentes grupos étnicos (Blancos, amarillos, y negros).

Se ha observado en Europa y E.U.A que el 3 % de los niños que padecen enfermedad renal terminal tienen enfermedad de Alport.

La frecuencia del síndrome de Alport se estima de 1 : 500 000 en Uthá y de 1 : 10 000 en los E.U.A en pacientes con enfermedad renal terminal (1,4).

En cambio la Asociación Europea de Diálisis y Transplante (EDTA) registro desde 1975 hasta diciembre de 1982, a 600 pacientes (0.6 %) con síndrome de Alport donde se estudio la distribución geográfica determinando sexo, edad, encontrando una frecuencia en poblaciones Europeas de 2.4 por millón de habitantes, teniendo una edad de presentación promedio de 15 a 24 años, siendo 50 % de los afectados del sexo femenino.

Los diferentes estudios multicéntricos confirman que en el sexo masculino se presenta la enfermedad renal terminal más tempranamente que en los paciente de sexo femenino teniendo una relación de frecuencia de 4 : 1 encontrando diferencias geográficas en cada país Europeo.

El último informe de la ETDA reporeta la presencia de 806 pacientes de 141 000 pacientes afectados con enfermedad renal terminal que presentan el síndrome de Alport (2).

En México solo contamos con el reporte de García - Torres de una familia integrada por la madre y sus tres hijos , 2 de ellos masculinos y 2 mujeres sin parentesco entre ellas.

Quienes presentaban un síndrome hereditario de transmisión autosómica dominante con expresividad variable ,manifestado por disquinecia esofágica ,disnea y malformaciones genitales : debido a hiperplasia o neoplasia benigna del músculo liso esofágico (5 casos) , árbol traqueobronquial (3 casos) , útero (3 casos) vulva y clítoris (3 casos) . Acompañadas estas alteraciones de un cuadro similar al síndrome de Alport : sordera (1 caso) ,cataratas (4 casos) y nefropatía hematurica (5 casos) , no evolutiva en el sexo femenino y progresiva a insuficiencia renal terminal en el sexo masculino (1 caso) .

GENÉTICA

Recientemente se realizó el congreso internacional del síndrome de Alport (Septiembre 1994) , con reunión de 18 países con el objeto de reportar las investigaciones referentes a esta enfermedad (3) .

Los estudios genéticos del síndrome de Alport han encontrado que la mayoría de las familias la enfermedad se hereda con carácter dominante ligado al X . Esto ha permitido localizar el gen en el brazo largo del cromosoma X en la región xq22 (4). Pero fué hasta 1990 en que el gen de la colágena fue relacionado con las nuevas técnicas de hibridación del DNA en donde se mostro la localización y la codificación para sus cadenas alfa 5 de la colágena tipo IV (COL4A5) , encontrando relación con la COL4A6 . (3,4)

Las mutaciones estructurales de la colágena tipo IV repercuten en estructuras que sean ricas en este compuesto como la MBG ,ojo , y nervio auditivo , teniendo como consecuencia diferentes fenotipos (4,2) .

Se han estudiado varios pacientes con estas características encontrándose deleción en la parte final 5 de la COL4A5 y deleción de los 2 primeros exones en la COL4A6. Inicialmente se especulo que el gen de COL4A6 solo pudiera tener un gen mutante. Hasta que Corinne Antinac describió nuevos pedegrees en pacientes con síndrome de Alport sin leiomiomatosis en donde los individuos afectados presentan deleción en la parte final 5 de la COL4A5 (3).

En una minoría de familias con síndrome de Alport tiene características clínicas que pudieran indicar la enfermedad siendo de menor expresión que los pacientes ligados al cromosoma X . La falla renal puede presentarse en una generación aunque en

varias familias puede estar afectando niños y niñas con igual severidad, menores de 10 años y es excepcionalmente rara en los pacientes ligados a X. La consanguinidad de los padres es común en este grupo (3).

PATOLOGIA

El estudio histopatológico del riñón en pacientes con síndrome de Alport revela cambios inespecíficos en la microscopía de luz que va desde la normalidad hasta la del riñón terminal (4). Se han visto características morfológicas patognomónicas de anomalías de la membrana basal glomerular (MBG) con el microscopio electrónico, con alteraciones de la lámina densa que va en relación con las características clínicas y con el carácter evolutivo de la nefropatía. Así mismo se han hecho estudios histopatológicos de ojo y oído interno.

Las anomalías características de la MBG es el adelgazamiento o disminución y fragmentación de ella. Ambas lesiones son sin embargo inespecíficas ya que pueden verse en otras glomerulopatías como glomerulonefritis membrano proliferativa, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis focal y glomerulonefritis post-transplante.

En la microscopía electrónica la MBG presenta dos tipos de alteraciones estructurales que pueden ocurrir en algunos glomérulos.

El adelgazamiento de la MBG es una disminución de la lámina densa, la cual puede ser de 50 nm a 150 nm comparada con controles de 200 a 320 nm.

La fragmentación de la MBG es inespecífica en el síndrome de Alport, el diámetro de la lámina densa varía de 300 a 570 nm. La delgadez de la membrana basal es parecida a otras lesiones estructurales en 1.- En la hematuria familiar benigna y 2.- en el glomérulo fetal normal.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El síndrome de Alport se manifiesta principalmente por hematuria microscópica crónica persistente signo cardinal de esta entidad (1), pudiendo en ocasiones presentar hematuria macroscópica, acompañándose de proteinuria leve o moderada (4). La hematuria se puede presentar desde la etapa de recién nacido. No existe proteinuria en las primeras etapas de la vida, pudiendo incrementarse esta con la edad, siendo su aumento progresivo un indicador de empeoramiento de daño renal.

Normalmente la función renal permanece intacta por varios años teniendo como una de las primeras manifestaciones de falla renal alteraciones en la concentración urinaria (6).

Varios autores han reportado la presentación de síndrome de Alport como síndrome nefrótico o presencia de hipertensión arterial, proteinuria intermitente, hematuria aislada y rara vez con leucocituria (7).

La afección auditiva se ha visto involucrado frecuentemente en este tipo de pacientes, principalmente de tipo neurogénico bilateral con progresión a la sordera, no viéndose en etapas tempranas de la vida, sino que progresa con la edad (1).

El déficit sensorial solo puede corroborarse por audiometría en etapas iniciales de la vida, con afección del octavo par craneal y al órgano de Corti.

Las alteraciones oculares son poco comunes 15 - 30 %, puede ser visto después de una valoración oftalmológica accidental (7) Son frecuentes los hallazgos de lesión congénita como el lenticono anterior, como una lesión patognomónica, siendo bilateral en un 75 % (1), también se asocian a opacidades de la lente, pigmentación anormal del área macular, ausencia de reflexión macular y lesiones alrededor de la fovea (7).

El lenticono aparece como una protusión crónica de forma esférica de la cara anterior del cristalino hacia la cámara anterior del ojo que da un efecto con iluminación directa de "gota de aceite en agua", pudiendo también presentar miopía y disminución de la agudeza visual en forma progresiva.

Quizas las anomalías más comunes sean los cambios en la región perimacular que consiste en el deflecamiento y granulaciones blancoamarillentas alrededor de la fovea acompañada con frecuencia de lenticono (1,4).

Se han asociado a este padecimiento la presencia de macrotrombocitopenia, presentes en algunas familias (8), manifestandose por plaquetas gigantes con estructura anormal en respuesta a la liberación de epinefrina y de factor tres plaquetario (6,8,9, 10).

En 1972 Epstein describió dos familias con nefritis hereditaria con sordera y macrotrombocitopenia manifestandose con labilidad para sangrar durante su vida después de haberles realizado diagnóstico de purpura trombocitopénica idiopática con desarrollo posterior de nefropatía y sordera.

En relación con la función plaquetaria se ha determinado de un defecto en la agregación y descargar del factor 3 plaquetario.

Otros autores han referido las inclusiones citoplasmáticas azuladas en neutrófilos y eosinófilos lo que llamaron síndrome de Fechtner , asociado con el síndrome de May - Hegglin (Macrotrombocitopenia y disfunción plaquetaria con inclusiones citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Dohle). (3)

Se puede observar otro tipo de defectos no característicos de la enfermedad como la leiomiomatosis deficiencia de IgA , neuritis retrobulbar , malformaciones rectales y displasia fibromuscular (1).

VARIANTES SINDROME DE ALPORT

Se ha intentado clasificar al síndrome de Alport desde varios puntos de vista . Sin embargo en la actualidad ha sido propuesta una clasificación por Hasted y cols (4,6,11,13,14) reportada internacionalmente de la siguiente manera.

TIPO

- I Síndrome de Alport clásico juvenil .
- II Síndrome de Alport juvenil ligado al cromosoma X con sordera.
- III Síndrome de Alport del adulto ligado al cromosoma X con sordera.

- IV Síndrome de Alport del adulto ligado al cromosoma X con o sin sordera y otro defecto.
- V Síndrome de Alport autosómico con sordera y trombocitopenia.
- VI Síndrome de Alport autosómico juvenil con sordera.
- VII Síndrome de Alport autosómico rra y trombocitopenia.
- VI Síndrome de Alport autosómico juvenil con sordera.
- VII Síndrome de Alport autosómico recesivo juvenil.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia , frecuencia y determinar daño renal y a otros niveles en pacientes portadores del síndrome de alport.

PACIENTES Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes, con sospecha de la enfermedad de Alport, que se encuentran en el archivo clínico del HG CM LA RAZA desde 1986 a 1995.

Del mismo modo se buscaron en el servicio de Diálisis peritoneal continua ambulatoria que existe en el servicio de Nefrología Pediátrica.

Los datos que se tomaron, fueroin ; nombre, edad, sexo, primera manifestación clínica de la enfermedad características bioquímicas urea, creatinina, plaquetas, calcio, fosfatasa alcalina, proteínas, biometría hemática, valoración oftalmológica, audiológica genética, estudio histopatopatológico, así mismo se hará registro de las manifestaciones en los familiares.

METODO ESTADISTICO

Los resultados obtenidos se registraron en una hoja diseñada para este fin (Anexo 1) y los resultados se agruparán en estadística descriptiva con medidas de tendencia central y desviación estandar.

RESULTADOS

Se encontraron 12 pacientes de los cuales 10 están vivos y 2 fallecieron uno por septicemia y otro por hemorragia a nivel cerebral. De estos pacientes fueron 5 mujeres y 7 hombres con edad promedio de 13 años, con límites de 2 a 20 años. (fig. 1) Todos los pacientes fueron estudiados como portadores de nefropatía en forma inicial.

Dentro de las cuales encontramos fundamentalmente hematuria microscópica en 5 de 7 varones (71 %) y en mujeres 1 de 4 (20 %) y proteinuria en 5 de los 12 pacientes siendo un porcentaje variable y con falla renal por elevación de creatinina se encontró en 3 de (5) 60 % de las mujeres y en hombres 4 de 7 (56 %). (fig. 2 y 3)

En relación con las alteraciones audiológicas se encontró que 9 de los 12 pacientes 75 % no tuvieron ninguna patología encontrando a un paciente con hipoacusia moderada que representa el 8 % e hipoacusia severa en 2 que representa el 17 % (fig. 4)

Los hallazgos oftalmológicos fueron que 8 de los 12 pacientes presentaron estudios normales con un porcentaje de 57 % encontrando solo en uno catarata bilateral en uno 8 % y angiopatía hipertensiva en 2 que representa el 17 % (fig. 5).

En cuanto a las alteraciones genéticas se catalogaron como ligado al cromosoma X en forma recesiva con un porcentaje del 57 % (fig. 6).

En tres familias se encontraron cinco pacientes con megalotrombocitopenia (variedad Epstein) (foto 1) representando un 42 % de los pacientes estudiados (fig.7).

Solo un paciente tiene biopsia con microscopia de luz y electronica que mostro datos caracteristicos de sindrome de alport .(foto 2)

DISCUSION

La etiología de la enfermedad renal en etapa terminal varía de un país a otro , siendo en el nuestro las glomerulopatías primarias y secundarias la causa principal , sin embargo en otros países son las malformaciones o displasias la causa número uno . Un grupo importante son las nefropatías familiares destacando entre ellas la enfermedad de alport que tiene una frecuencia 1: 500 000 en los E.U.A.

En un estudio previo encontramos que los pacientes que se encuentran en CAPD cerca del 60 % de ellos no encontramos la etiología , posiblemente algunos de ellos haya cursado con nefritis familiar que ocuparía un lugar importante en la incidencia.

La enfermedad de Alport fué descrita en 1927, generalmente en orientales ,caucásicos y negros .

Se caracteriza por una alteración familiar con afección principal con riñones ,sordera sensorial , y alteraciones oftalmológicas.

En la mayoría de las familias segun lo reportado se afecta más mujeres que a varones, sin embargo no hubo cifra alta de predominancia y que correspondió en nuestro estudio casi 1:1.

Tambien se han dado límites de edad entre los 6 meses y 13 años (6) y en adultos entre 15 y 24 . Nosotros detectamos las edades similares reportados en niños , cuya dato clínico cardinal fué la hematuria asi como la proteinuria aislada ; que se presentó en la mitad de los casos también similar a lo reportado a la literatura. De todo el grupo de pacientes solamente dos pacientes tuvieron falla renal leve y los demas

evolucionaron como IRC en rangos muy variables entre edades promedio de 4 y 5 años.

Esta es una enfermedad heterogénea en que los autores no se han puesto de acuerdo en la forma de transmisión (14 ,3) e incluso se ha tratado de integrar las características genéticas y la forma de transmisión en trabajos internacionales. Nosotros encontramos que la mayoría de los pacientes ligados a X en forma recesiva, aunque tenemos tres familias que tienen una variable muy especial y rara que es la enfermedad de Epstein (Megalotrombocitopenia) descrita por primera vez por este autor en 1972 donde se estudiaron 5 casos en 2 familias y nosotros encontramos 5 casos en 3 familias cuya transmisión fué ligado a X en forma recesiva.

Al igual que lo reportado en la literatura en uno de los pacientes se describió alteración en la función plaquetaria siendo la primera manifestación y cuando menos en 2 de los pacientes fué un problema extrarenal caracterizado por sangrado de mucosas (9).

De las manifestaciones extrarenales encontramos que no todos tenían relación a los hallazgos oftálmicos. Se encontraron alteraciones relacionadas con enfermedad de Alport en un paciente ; reportándose en la literatura del 15 al 30 % y que en nuestro estudio correspondió a un 33 % , encontrando también datos similares a los descritos previamente en relación a las alteraciones auditivas sobre todo en la sordera sensorial bilateral de moderada a severa.

El curso clínico de los pacientes también varió de familia en familia y de paciente a paciente. Hoy se encuentran en CAPD cuatro paciente y cuatro pacientes en tratamiento médico, dos transplantados y 2 fallecidos uno por sangrado y el otro por septicemia.

Siendo estos resultados similares en donde la incidencia de Alport es alta no encontrando relación entre alteraciones extrarenales y mortalidad; teniendo como causa de muerte en nuestros paciente con enfermedad de Epstein presentando una muerte por sangrado y otro paciente murió por sepsis. Tampoco encontramos relación de la gravedad de la enfermedad con el sexo ni con el tiempo de evolución de IRC.

La enfermedad de Alport es una enfermedad poco frecuente sin embargo no podemos decir que es rara aunque el porcentaje de nuestros casos de insuficiencia renal corresponde al 8 % de las causas de esta enfermedad y que en otras partes del mundo alcanza el 14 - 24 %. Es posible que en muchas ocasiones no se detecte la enfermedad y se clasifique como de causa no conocida. La mayoría de los pacientes se presentan con hematuria microscópica y proteinuria y haciendo una investigación clínica más aguda se llega al diagnóstico de síndrome de Alport.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Alport es una enfermedad poco frecuente pero no es rara.

La mayoría de los pacientes presentan hematuria microscópica y proteinuria.

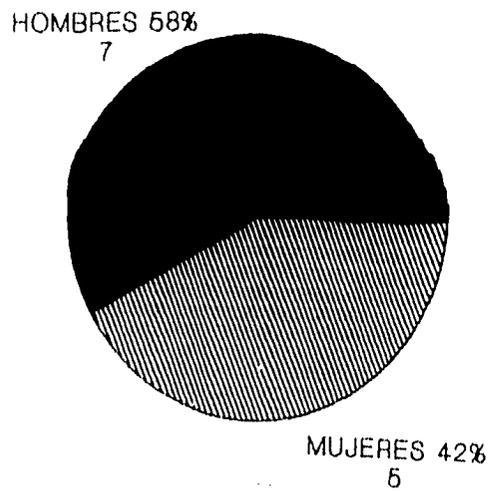
La mayoría de los pacientes evolucionan a insuficiencia renal crónica.

Encontramos cinco pacientes en tres familias con padecimiento sumamente raro, enfermedad de Epstein.

La evolución de estos pacientes es similar a lo reportado en la literatura.

SINDROME DE ALPORT

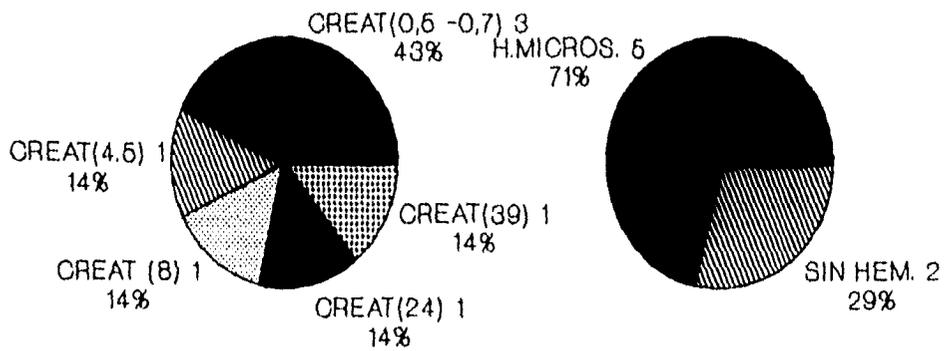
EDADES



ARCH. NEFROPED Y DPCA

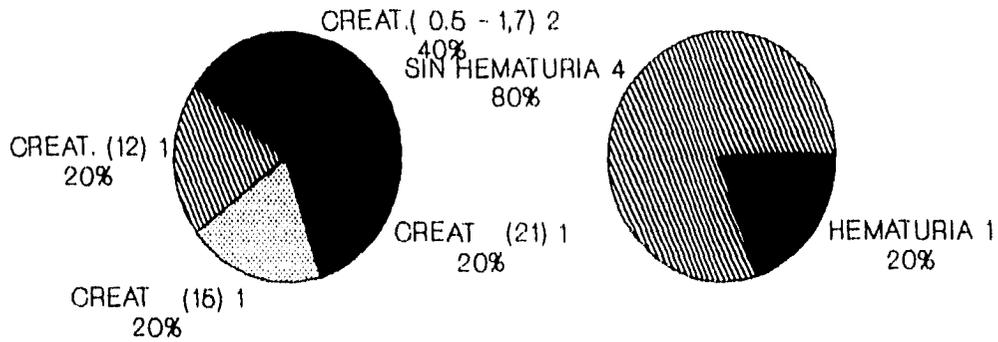
fig.1

ALTERACIONES RENALES HOMBRES



ARCH.NEFROPEY DPCA fig. 2

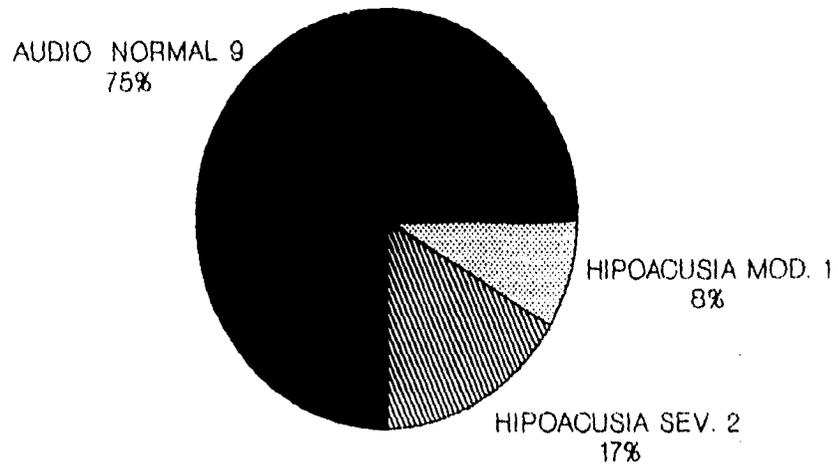
ALTERACIONES RENALES HEMATURIA MUJERES



ARCH.NEFROPED. Y DPCA

fig.3

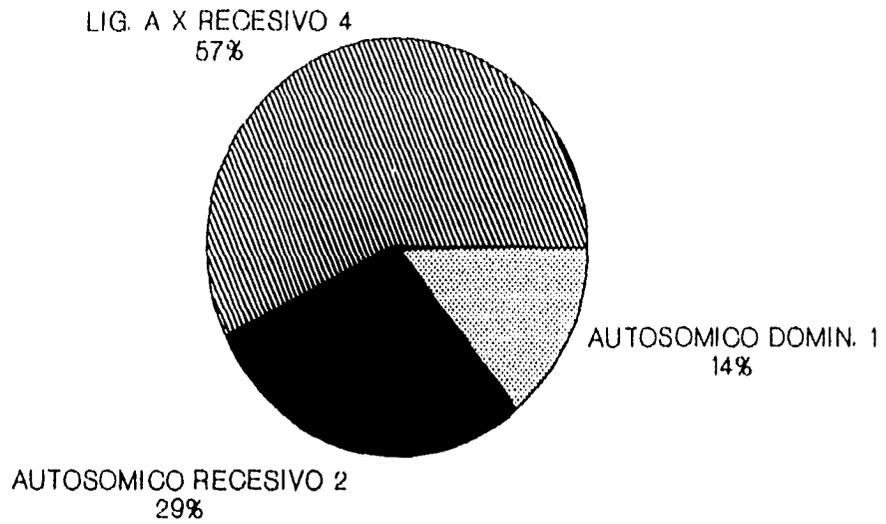
ALTERACIONES AUDIOLOGICAS



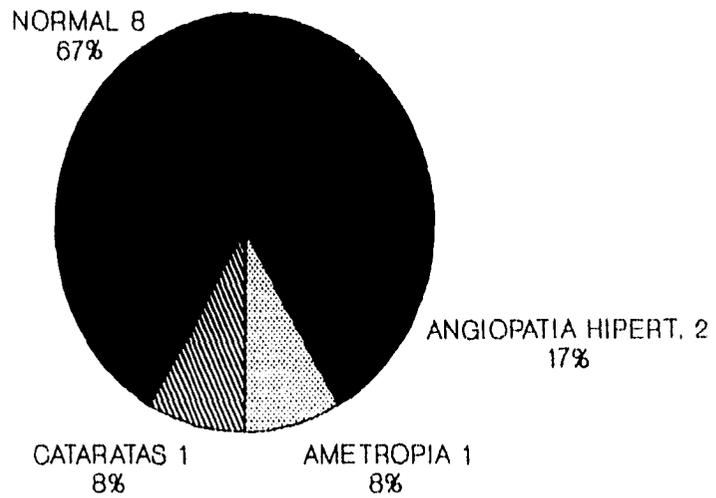
ARCH.NEFROPEDE Y DPCA

Fig.4

HERENCIA GENETICA



ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS

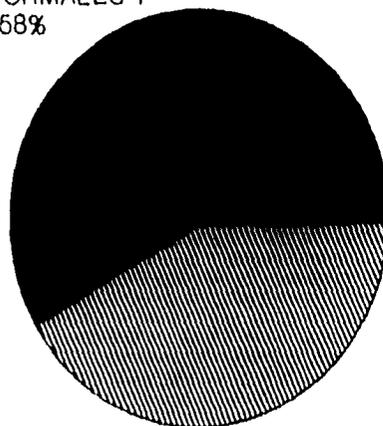


ARCH.NEFROP Y DPCA

fig.5

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS PLAQUETARIAS

PLAQS.NORMALES 7
58%



PLAQS.GIGANTES 5
42%

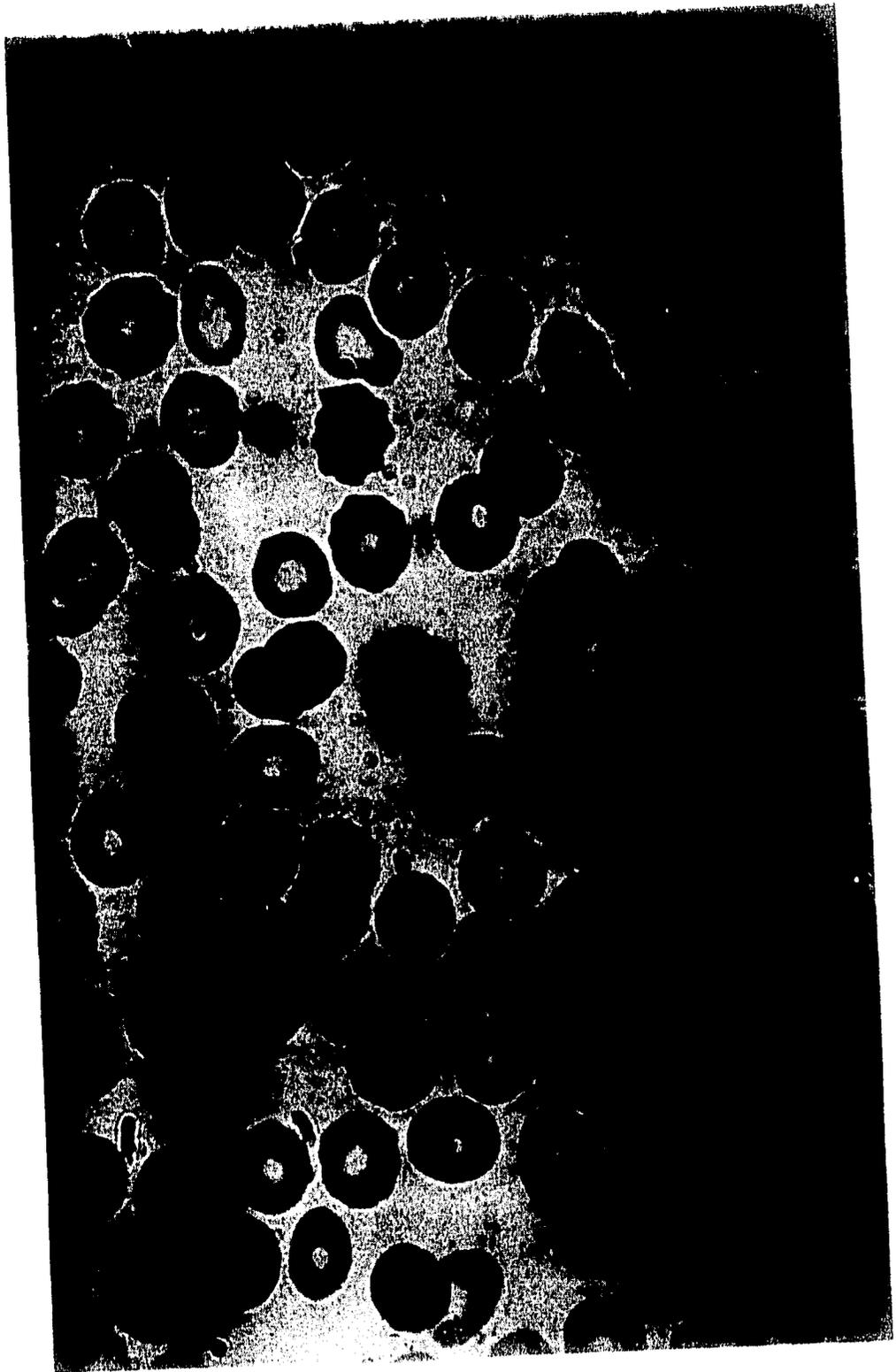


FOTO 1



FOTO 2

ESTA LEY NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Asock RJ, Cohen A, Halder G. Secondary Glomerular Diseases.
EN: Brenner BM, Rector FL. The Kidney. Philadelphia : 4a ed WS
Saunders Company ; 1993 : 1331 -1334.
- 2.- Gretz N , Broyer M , Brunner FP. , et al.
Alport s Syndrome as cause of renal failure.
Pediatr Nephro. 1987; 1 : 411 - 415 .
3. European Dyalysis and transplant Association Conference
Report. 3rd International Workshop on Alport Syndrome.
Pediatr Nephrol. 1994; 8 : 780 - 782 .
- 4.- García R , Torres , Orozco L . Síndrome de Alport :
nuevos conocimientos. Bol Med Hosp Infant Mex .1993; 50 : 596-602
5. Rumpelt RJ . Alport s Syndrome : Specificity and
Pathogenesis of glomerular basement membrane alterations. Pediatr
Nephrol .1987; 1 : 422-427.
- 6.-Habib R , Broyer M. Nefropatías Hereditarias que conducen
a la uremia crónica .EN :Nefrología Pediátrica. Paris :
Editorial Flammarion Medicien- Science.1989;25-29.

7.-Gluber M , Levy M , BROYER M , et al. Alports Syndrome .A report of 58 cases and review of the literature. Am J.Of Med 1981 ;70 :493 -505.

8.-Grinfeld JP , Grateu G , Noel NL , Charbonneau R, Gubler MC , Savage CO , Lockwodd CM. Variants of Alports syndrome.Pediatr Nephrol.1987 ; 1 ; 419 -421.

9.-Epstein CJ , Sahu MA , Piel CF , et al . Hereditary Macrotrhombocytopenia,Nephritis and Deafness. The AM J Of Med. 1972;52: 299-310.

10.- Ekstein JO , Filip DJ , Watts JC. Hereditary Trombocytopenia, Deafness and Renal Disease. Ann of int Med 1975; 82 : 639 -645 .

11.- Torres R, Guarner V. Leiomiomatosis del Esófago, Traqueobronquial y Genital asociada con nefropatía hereditaria tipo Alport : Un nuevo síndrome.Rev Gastroenterol Mex 1983;48 : 163 -169.

12.- Rams EL , Tisher C. , Transplantation for the Nephrologist Recurrent Diseases in the Kidney Transplant. AM J Of Kidney Dis. 1994 ;24 :142:154.

13.- Atkin CL , Border MC . Alport Syndrome

En: Schirier RW, Gottscjalk CW. Ed Diseases of the
Kidney, 4a .Ed Boston Little. Brown an Co 1988 617 -641.

14.- Feingold J and Bois E. Genetics of Alport s Syndrome
Pediatr Nephrol. 1987; 1 : 436 -438