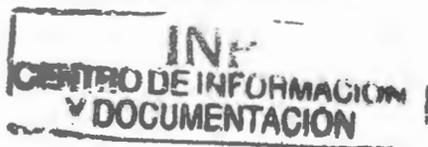


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION.
SECRETARIA DE SALUD.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.



**SINDROME DE ALPORT. EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO
DE NEFROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA,
DE ENERO DE 1972 A OCTUBRE DEL 2000.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
DRA. VERONICA SANCHEZ SAAVEDRA.
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA

MEXICO, D.F.

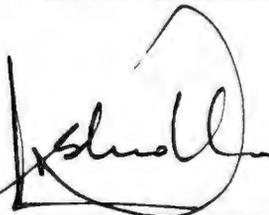
2000.

CSB Marzo 16, 2001

**SINDROME DE ALPORT. EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO
DE NEFROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA,
DE ENERO DE 1972 A OCTUBRE DEL 2000.**



DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
PRE Y POSTGRADO.



DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH.
TUTOR DEL TRABAJO DE
INVESTIGACIÓN

SINDROME DE ALPORT. EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, DE ENERO DE 1972 A OCTUBRE DEL 2000.

* Verónica Sánchez Saavedra.
* Residente de Pediatría Médica

* Dr. Samuel Zaltzman Girshevich
* Jefe del Departamento de Nefrología
del Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN.

INTRODUCCION: La enfermedad de Alport es una nefritis hereditaria que presenta daño renal, siendo la hematuria su principal manifestación, sordera de percepción y comúnmente se ha asociado a anomalías oculares y otras alteraciones. El patrón de herencia predominante es el ligado al cromosoma X. Afecta a ambos sexos, siendo frecuente que los varones presenten una enfermedad renal más severa; su prevalencia se desconoce con exactitud. Desde el punto de vista histopatológico existen cambios a nivel de la MBG. El objetivo de este trabajo es conocer la experiencia que encontré en el servicio de nefrología con respecto a este Síndrome.

MATERIAL Y METODOS: Con el objetivo de obtener la experiencia en el Síndrome de Alport, de pacientes tratados en el departamento de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, se diseñó un estudio clínico, retrospectivo, transversal, observacional y comparativo. Revisando los expedientes extraídos de las libretas de hospitalización y el récord de la consulta externa del departamento de nefrología de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Alport; cuyo seguimiento clínico está realizado desde enero de 1972 a octubre del 2000, por el servicio de nefrología.

RESULTADOS: Se incluyeron 17 pacientes, todos (100%) con historia familiar, predominó el sexo masculino en un 59% (10 pacientes), la edad promedio fue de 7 años +/- 4, la principal manifestación clínica fue la hematuria en los 17 casos (100%), la proteinuria se presentó en 14 pacientes (82.35%) e hipertensión arterial en 5 (29.41%), 12 de ellos

desarrollaron insuficiencia renal (70.58%). Las anomalías histopatológicas se corroboraron en 9 pacientes, a 4 (23.52%) casos no se les realizó estudio (biopsia), pero son familiares de los pacientes ya confirmados por biopsia, que además cuentan con alteraciones renales, auditivas o a nivel ocular, y en 4 (23.52%) la biopsia reportó datos inespecíficos por lo que se encuentran en reprogramación para nuevo estudio histopatológico, pero en vista de las alteraciones de la función renal y los antecedentes hereditarios, se consideraron como portadores de la enfermedad. De los 17 casos solo 3 (17.64%) manifestaron hipoacusia neurosensorial, uno de ellos en forma severa. A nivel oftalmológico la única alteración fue catarata para 5 (29.41%) pacientes, en el resto la valoración fue normal. De los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal 9 (52.94%), llegaron hasta el trasplante renal, 2 (11.76%) con tratamiento sustitutivo y 6 solo (35.29%) con manejo médico-dietético.

CONCLUSION: El Síndrome de Alport es una nefritis hereditaria en la que no existen tratamientos preventivos por la progresión de la enfermedad, siendo de vital importancia la detección temprana de estos pacientes, con el objetivo de retrasar el daño renal y poder prepararlos en una forma ideal para el trasplante renal, así como poderles dar un consejo genético.

Alport's Syndrome. Experience in the Department of Nephrology of "Instituto Nacional de Pediatría" (National Institute of Pediatrics), from January 1972 to October 2000.

*** Verónica Sánchez Saavedra.
* Medical Pediatrics Resident.**

*** Dr. Samuel Zaltzman Girshevich.
* Head of the Nephrology Department,
Instituto Nacional de Pediatría.**

SUMMARY.

INTRODUCTION: Alport's disease is a hereditary nephritis that presents renal damage, hematuria being its main manifestation, perception deafness, and commonly associated with ocular anomalies and other alterations. The predominant heredity pattern is the one connected with the X chromosome. It affects both sexes, with more severe renal disease being frequent in males; its exact prevalence is unknown. From the histopathological point of view, there are MBG changes. The objective of this paper is to know my experience of this syndrome in the nephrology service.

MATERIAL AND METHODS: In order to obtain experience in Alport's syndrome among patients treated in the Nephrology Department of Instituto Nacional de Pediatría, an observational, comparative, transverse, retrospective clinical study was designed, by studying files extracted from the hospitalization charts and the outpatient records of the Nephrology Department, of patients with the diagnosis of Alport's Syndrome who were followed by the nephrology service from January 1972 to October 2000.

RESULTS: Seventeen patients were included, all (100%) with family history; males predominated by 59% (10 patients); the average age was 7 ± 4 ; the main clinical manifestation was hematuria in the 17 cases (100%); proteinuria was present in 14 patients (82.52%), and arterial hypertension in 5 (29.41%); 12 developed renal insufficiency (70.58%).

Histopathological abnormalities were corroborated in 9 patients, to 4 (23.52%) cases did not make practice the study, but are relatives of patients already confirmed by biopsy, there also being renal alterations, auditive or ocular changes, and in the 4 (23.52%) the biopsy

reported non-specific data, and therefore they are being rescheduled, but in view of the renal function alterations and the hereditary background, they were considered carriers of the disease. Of the 17 cases, only 3 showed neurosensory hypoacusis, one of them severe. Ophthalmologically, 5 (29.41%) patients has cataract; in the rest, assessment was normal. Between the patients who developed renal insufficiency, 9 (52.94%) were given kidney transplant, 2 (11.76%) still under substituting treatment, and 6 (35.29%) with medical management.

CONCLUSION: Alport's Syndrome is a hereditary nephritis in which there are no treatments to prevent progression of the disease; early detection of these patients is vitally important, so as to delay renal damage and be able to prepare them ideally for kidney transplant, as well as to give them genetic counseling.

INTRODUCCION.

La enfermedad de Alport se trata de una nefritis hereditaria con daño renal progresivo, sordera de percepción y comúnmente se ha asociado a anomalías oculares y otras alteraciones (1,2,3). Se sabe de su existencia desde principios de siglo, cuando Hurst y Guthrie estudiaron a una gran familia mormona en el estado de Uta con nefritis hematórica hereditaria. En 1927, Alport considero esta enfermedad como un Síndrome al observar que los varones jóvenes además presentaban sordera que acompañaba a la nefritis (4). Con el desarrollo de la microscopía electrónica, a principios de los años 70 se observaron cambios ultraestructurales en la membrana basal de estructuras del oído (órgano de Corti) y de la membrana basal glomerular (MBG) de biopsias renales de pacientes con Síndrome de Alport, por lo cual se penso en la posibilidad de que algún gen o genes que codificaran para las proteínas importantes de la estructura o el metabolismo de la membrana basal, podrian estar involucrados en esta enfermedad (5). En 1971 se observo que la MBG contiene un tipo de colágena a la cual se denomino como tipo IV (reconociendose 6 isoformas) (10). Así fue hasta 1978 cuando se definió que la familia mormona presentaba un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X (6).

Se ven afectados ambos sexos, sin embargo es más frecuente que los pacientes varones presenten una enfermedad renal severa, presentando un estadio renal terminal antes de la cuarta década de la vida (1).

No se ha estimado la prevalencia en la población general, se sabe que la frecuencia genética, para la isla de Rodas es de 1 por cada 10,000 nacidos vivos, y la prevalencia en la población del estado de Uta, USA es 1 de cada 5,000 nacidos vivos (4), así también se ha considerado que la evolución a estadios terminales ocurre en una proporción que varia de 0.6 a 2.3% en Europa y Estados Unidos (1).

Después de un largo debate respecto a la forma de transmisión del Síndrome, en Finlandia en 1991 se concluyo que existen dos tipos de Síndrome de Alport: uno ligado al cromosoma X (1990) (7) y otro con caracter autosómico dominante (1994) (8). Como

mencioné se ha confirmado una transmisión autosómica-dominante por transmisión de padre a hijo, reportando algunas familias como Síndrome de Alport clásico, Síndrome de Alport con macrotrombocitopenia como la enfermedad de Epstein o con nefritis hematúrica además de sordera. También se refiere una transmisión autosómica-recesiva, especialmente en familias consanguíneas (1,9); pero también puede haber ausencia de historia familiar en un 15%.

En la transmisión ligada al X la localización del gen en el Síndrome de Alport está a nivel de Xq22 en el brazo largo del cromosoma X, entre DXS 94, DXS17 y DXS11 (3); así también se ha identificado el gen COL4A5 a este nivel, a lo que se cree que al encontrarse alterado produce el Síndrome de Alport y del que se piensa hasta hoy tiene alrededor de 200 mutaciones. Algunas de estas mutaciones se llevan a cabo en los aminoácidos, siendo la más frecuente a nivel de la glicina (11).

Ahora se sabe que del 10 al 20% de los pacientes afectados con Síndrome de Alport, la transmisión es autosómica recesiva (12,18). Las características de la enfermedad son idénticas a las observadas en las familias con transmisión ligada al X; aunque con ciertas particularidades que nos sugieren la transmisión recesiva como la consanguinidad, enfermedad severa en mujeres y una sintomatología poco severa en los familiares. Se ha identificado que la mutación en este tipo de herencia es a nivel de los genes de COL4A3 y COL4A4 (12).

Existen pocos casos de Síndrome de Alport autosómico dominante con o sin sordera. Así también formas raras de esta alteración genética con nefritis hematúrica progresiva asociada a sordera y macrotrombocitopenia como en el Síndrome de Epstein ya referido. Recientemente se han relacionado los genes de colágeno 4A3/A4 con el Síndrome de Alport autosómico dominante; sin embargo el gen responsable para esta asociación aún no se ha identificado, por lo que se sugiere que antes de establecer un diagnóstico, se debe considerar la posibilidad de otra glomerulonefritis progresiva autosómica dominante no relacionada al Síndrome de Alport (1,13,14).

Los cambios patológicos específicos de la enfermedad de Alport se muestran en la microscopía electrónica, consistiendo en engrosamientos irregulares de la MBG con su lámina densa deshilachada; estos cambios de manera interesante se asocian a alteraciones de la cápsula de la cámara anterior del ojo y a anomalías del epitelio pigmentario de la retina (2,15,20).

En la clínica el signo más frecuente es la hematuria microscópica que se presenta en todos los pacientes y usualmente es persistente; la hematuria macroscópica se ha observado como episodios recurrentes a menudo precedida por una infección respiratoria, los episodios son comunes en los primeros años de vida y desaparecen después de los 10 a 15 años de edad (2,14). Se refiere que en los pacientes con transmisión ligada al X la hematuria microscópica se observa en el 100% de los pacientes masculinos y 95% en las mujeres; en la transmisión autosómica recesiva todos los pacientes homocigotos tienen hematuria microscópica y alrededor de la mitad en los pacientes heterocigotos (13). La presencia de proteinuria se manifiesta en más de la mitad de los casos, siendo más intensa en los varones, llegando hasta 1gr/24hrs después de los 10 a 15 años de edad más la hipertensión arterial, presentarán Síndrome Nefrótico hasta en un 40% de los casos, y así una insuficiencia renal progresiva con aumento paulatino de los azoados que están en relación con el grado de la insuficiencia renal. Como se menciona arriba, la severidad de esta afección esta en relación con el sexo y la insuficiencia renal progresiva, es más frecuente y más severa en los varones que en las mujeres (1,2,13,14). Se han distinguido 2 tipos de Síndrome con respecto al momento de la falla renal, uno que progresa más rápidamente o juvenil y que ocurre entre la segunda y tercera década de la vida, y el de progresión lenta que se denomina tipo adulto diagnosticándose entre la tercera y cuarta década de la vida (17).

Se creía que la sordera neurosensorial era un prerrequisito para el diagnóstico de Síndrome de Alport, sin embargo ahora se sabe que no todos los pacientes la manifiestan. En estadios tempranos, las alteraciones auditivas solo son detectables por audiometría, presentando en forma bilateral pérdida auditiva a tonos elevados (siendo el rango de 2000 a 8000 HZ), similar a la función renal la severidad de esta sordera es mayor en los varones 82%, que en

las mujeres 18% y también en el sexo masculino aparece con mayor frecuencia antes de los 15 años de edad. La pérdida auditiva según el tipo de transmisión es alrededor del 90% para los homocigotos y 10% para los heterocigotos ligados a X.

Las anomalías oculares ocurren en alrededor de la mitad de los pacientes con Síndrome de Alport, se han descrito varios tipos de defectos oculares que comprenden el cristalino (a nivel del lenticono), la retina y la córnea. El lenticono se desarrolla lentamente durante la adolescencia y puede producir miopía axial y ocasionalmente opacidad del cristalino o ruptura espontánea de la cápsula anterior; puede haber un moteado ocular que aparece en forma bilateral y es borroso y amarillento con lesiones del área perifoveal o en la periferia de la retina. Las lesiones de la córnea no son específicas (18,19,20).

Puede haber otros cambios en el Síndrome como son: anomalías plaquetarias, leiomiomatosis del esófago, neuropatía, compromiso de la tiroides y paratiroides, así como disfunción cerebral como la psicosis crónica entre otras (1).

El diagnóstico del Síndrome de Alport está basado en la detección de hematuria con o sin proteinuria, hipertensión y falla renal en asociación con los siguientes hallazgos: a) hematuria familiar no obviando la ausencia de historia familiar que en este Síndrome se presenta en el 15% de los casos, b) pérdida auditiva neurosensorial o en dado caso una afectación relativa, y c) progresión de la falla renal por lo menos en uno de los afectados. Se agregan criterios como los cambios oculares y lesiones ultraestructurales en la MBG, para el diagnóstico de Síndrome de Alport clásico. La biopsia renal no es específica para el diagnóstico, sin embargo permite descartar otro tipo de patologías. Un engrosamiento difuso y deshilachamiento de la MBG se observa de un 60 a 90% de los pacientes con Síndrome de Alport, sugiriendo fuertemente la enfermedad. La transmisión de la enfermedad por mujeres asintomáticas de un Síndrome de Alport ligado a X o autosómico recesivo podría explicar la ausencia de una historia familiar evidente; otra posibilidad es la presencia de nuevas mutaciones, la cual se calcula en un 18% de los pacientes con este Síndrome (13,14,17).

El pronóstico del Síndrome de Alport como nefropatía es que en la mayoría de los hombres se presenta insuficiencia renal terminal; el daño auditivo, los cambios oculares y la historia familiar también son significantes. La presencia de proteinuria en ambos sexos agudiza la sintomatología indicando un peor pronóstico. La comprobación por biopsia a nivel glomerular, tubular e intersticial y las anormalidades en la MBG están en relación con la severidad de la enfermedad.

No hay tratamientos preventivos para la progresión de la enfermedad renal; sin embargo recientemente, se ha sugerido que la terapia con ciclosporina o la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina disminuye la proteinuria y podría hacer más lenta la progresión (21,22).

La diálisis no es la solución a los problemas de los pacientes con Síndrome de Alport. Al respecto del trasplante renal el pronóstico es bueno con función renal adecuada y supervivencia aceptable dado que no parece ser una enfermedad inmunológica; pero la selección del donante implica una dificultad sobre todo en los riñones provenientes de la misma familia, dado que las mujeres pueden ser portadoras asintomáticas y la mayor parte de los hombres son afectados, así que hay que hacer una selección muy cuidadosa del donador (1,23,26). El desarrollo de glomerulonefritis anti-MBG en el trasplante renal es una rara posibilidad, no obviando la búsqueda de anticuerpos anti-MBG ante casos de un deterioro abrupto de la función renal postrasplante (24,27,49).

MATERIAL Y METODOS

Con el objetivo de obtener la experiencia en Síndrome de Alport de pacientes tratados en el departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, se diseñó un estudio clínico, retrospectivo, transversal, observacional y comparativo. Se capturaron los pacientes a través de las libretas del servicio de hospitalización y los récords de la consulta externa del departamento de Nefrología en que se corroboró el diagnóstico de Síndrome de Alport y cuyo seguimiento clínico está realizado desde enero de 1972 a octubre del 2000.

Se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años de edad, de cualquier género, con diagnóstico clínico, de laboratorio e histopatológico de Síndrome de Alport.

Se excluyeron a los pacientes que aún a sabiendas de la probabilidad de tener la enfermedad no manifestaban ningún dato clínico, ni de laboratorio y aquellos con expediente clínico incompleto. Se consignaron los datos en el formato de la hoja de recolección incluyendo número de expediente, género, datos clínicos, exámenes de laboratorio, biopsia renal y tratamiento. Analizando la información a través de la interpretación de los datos descriptivos con determinaciones promedio.

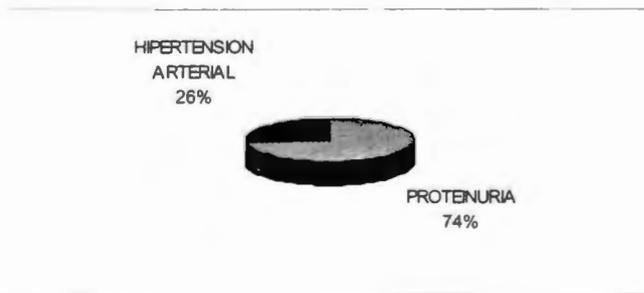
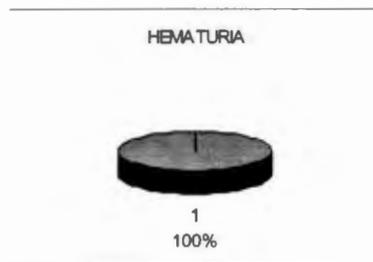
RESULTADOS.

De los 30 expedientes revisados de pacientes que recibieron atención en el servicio de nefrología, del Instituto Nacional de Pediatría. Se excluyeron a 5 pacientes en los que no se confirmó el Síndrome, 5 con expediente clínico incompleto y 3 pacientes con antecedente familiar de hematuria, pero sin ningún tipo de manifestación clínica o de laboratorio a los cuales se les lleva seguimiento con el fin de detectar en forma temprana las alteraciones ya referidas.

De los 17 pacientes que se incluyeron en el estudio, 10 (58.82%) son del género masculino y 7 (41.17%) del género femenino, la edad al momento del diagnóstico vario de 0.6 años a 15 años (x: 7años +- 4). (fig. 1)



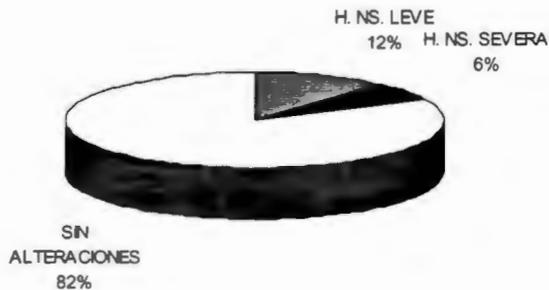
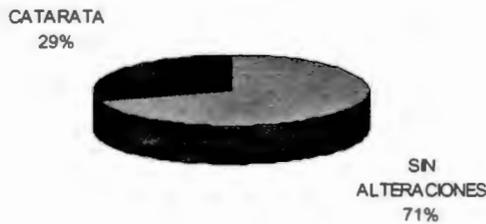
Se agruparon a los pacientes de acuerdo a las manifestaciones clínicas, de laboratorio y aparición de la insuficiencia renal terminal; encontrando que el antecedente familiar estuvo presente en el 100% de los casos, así como también lo fue la hematuria (100%), en cambio la proteinuria se manifestó en 14 (82.35%) pacientes (desde su ingreso) e hipertensión arterial en 5 (29.41%), 12 pacientes desarrollaron insuficiencia renal, de éstos en 10, ésta se encontró desde su ingreso, los 2 restantes contaban con una función renal normal, manifestando la insuficiencia renal 2 y 10 años posterior a su ingreso.



Es importante hacer notar que a pesar de que uno puede inferir a través del antecedente familiar y la clínica el diagnóstico de Síndrome de Alport, el estudio histopatológico nos puede sugerir fuertemente la enfermedad, al respecto 9 (52.94%) pacientes con biopsia son compatibles a las alteraciones encontradas en el Síndrome de Alport, en 4 (23.52%) casos no se realizó biopsia, pero son familiares de pacientes con este Síndrome a los cuales si se les realizó el estudio histopatológico y presentan alteraciones no solo a nivel renal: 2 de ellos tienen déficit auditivo neurosensorial, uno de los mismos tiene catarata, los otros 2 tienen alteraciones renales, las antes mencionadas y en los otros 4 (23.52%) la biopsia no

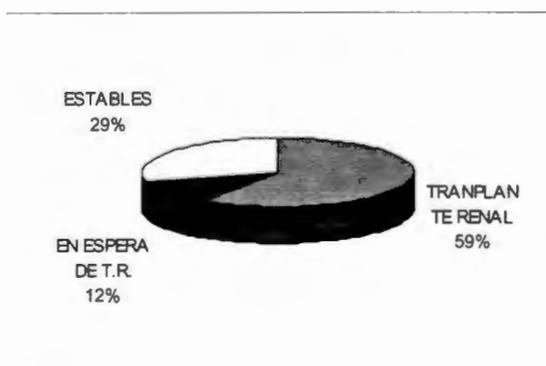
mostró hallazgos diagnósticos ya que todas las alteraciones fueron inespecíficas, por lo que se encuentran en reprogramación para un nuevo estudio histopatológico, pero en vista de las alteraciones de la función renal y los antecedentes hereditarios, se consideran como portadores de Síndrome de Alport.

En cuanto a las alteraciones auditivas 3 (17.64%) pacientes manifestaron hipoacusia neurosensorial, uno de ellos en forma severa, en los 14 (82.35%) restantes que se evaluaron audiológicamente no se encontró ninguna alteración de este tipo. A nivel oftalmológico 5 (29.41%) de los 17 casos presentaron catarata y los 12 complementarios fueron normales.



De los 17 casos, 2 (11.76%) de ellos tuvieron crisis convulsivas siendo la causa etiológica probablemente el estado urémico en que se encontraban.

El tratamiento en los pacientes se encaminó al control de la insuficiencia renal y sus alteraciones, ya que esta es la causa principal de su mortalidad, por lo tanto, el manejo de la falla renal en orden de complejidad consistió en la realización del trasplante renal que fue para 9 (59.94%) casos, por llegar a un estado terminal e irreversible de la insuficiencia renal; 2 (11.76%) de ellos están en diálisis peritoneal crónica ambulatoria en espera de un trasplante, y los últimos 6 (35.29%) por mantener una función renal estable sólo están con manejo farmaco-dietético.



DISCUSION

El Síndrome de Alport es una entidad que muestra una gran variabilidad tanto clínica como genética. Es un Síndrome hereditario, que clínicamente se manifiesta con hematuria asociándose con sordera y daño ocular. En el departamento de nefrología se atiende en promedio a 1.6 pacientes por año. Su prevalencia como tal aun no esta estimada. En la población general este Síndrome, en frecuencia genética para la isla de Rodas es uno de cada 10000 nacidos vivos y la prevalencia en la población de Utha, USA en uno de cada 5000 nacidos vivos (4). En México desconocemos la prevalencia de la enfermedad ya que

se puede confundir con alguna otra nefropatía hematurica, procesos infecciosos o bien pasar inadvertida.

Así como lo refiere la literatura la edad de presentación de la enfermedad no es específica ya que se puede identificar desde recién nacido al practicar intencionadamente un examen de orina para la investigación del Síndrome en familias de pacientes ya identificados. Para nuestro estudio la edad de presentación varió desde los 6 meses hasta los 15 años de edad. De igual forma coincidimos en que la enfermedad se presenta en ambos sexos, habiendo cierta predominancia para nosotros en el sexo masculino en un 58.82% (10 pacientes). El antecedente familiar fue importante ya que se manifestó en el 100% de nuestros casos, y como lo menciona la literatura este es un punto importante para la base del diagnóstico; sin embargo es importante no pasar desapercibido que en un 15% de los casos tienen ausencia de historia familiar a lo que se adjudica una posible mutación de “novo”.

Es necesario el estudio integral de los pacientes con Síndrome de Alport como por ejemplo, el apoyo de un genetista que puede elaborar el árbol genealógico del paciente y describir la forma de herencia del padecimiento, ya que para nuestro estudio ninguno tuvo una determinación a nivel molecular que pudiera coadyuvar hacia la identificación del tipo de transmisión y a su vez la realización de un mejor diagnóstico, más exacto junto con la clínica y estudios histopatológicos. Creo que el Síndrome de Alport es una enfermedad subdiagnosticada en países como el nuestro y en Latinoamérica.

No diferimos con la literatura con respecto a la clínica, ya que la hematuria fue el signo predominante y la proteinuria se presentó en más de la mitad de los casos. Nuestra diferencia estriba en la falla renal, ya que para nuestros pacientes en su caso 12, ocurrió no más allá de los 15 años de edad y no como lo refiere la literatura que ocurre alrededor de los 20. El estudio se desarrolló en un hospital pediátrico por lo cual la falla renal pudiera ser que se encontrara en una edad más temprana que si se hubiese realizado en un hospital de adultos.

De acuerdo con lo escrito, en que no todos los pacientes presentan sordera, para nuestro estudio se manifestó como hipoacusia neurosensorial en tres casos, uno de ellos en forma severa. En un 29.41% (5 pacientes) hubo alteraciones oculares expresadas como catarata en contraste con lo reportado en otras investigaciones en que dicen que el 50% de los pacientes tienen anomalías oculares; se hace hincapié que todos los pacientes fueron vistos por un servicio de oftalmología pediátrica.

La presencia de crisis convulsivas en dos pacientes no tuvo relación con el Síndrome de Alport aparentemente, pero en la literatura se han encontrado estudios de resonancia magnética con irregularidad y lesiones nodulares en el hipotálamo y ganglios basales, además de retardo en la mielinización de la sustancia blanca sugiriendo una vasculitis intracraneal, en nuestro caso pensamos que la causa de las convulsiones fue el estado urémico en el que se encontraban, ya que no se realizó ningún estudio de imagenología.

El estudio histopatológico aunque no patognomónico si es un punto importante para la base del diagnóstico, ya que también nos permite descartar otro tipo de patologías, en este trabajo 9 pacientes mostraron esos cambios característicos en la MBG, además de ellos en 4 casos no se realizó la biopsia, pero son familiares de los pacientes con este Síndrome a los cuales si se les realizó el estudio histopatológico y presentan alteraciones no solo a nivel renal; 2 de ellos tienen déficit auditivo neurosensorial, uno de los mismos tiene catarata, los otros 2 tienen alteraciones renales antes mencionadas. En el grupo restante de 4 pacientes todos tienen alteraciones inespecíficas en los que la biopsia renal va a ser reprogramada para confirmar el diagnóstico, ya que no tienen alteraciones oculares o auditivas, pero en vista de que 3 de ellos son familiares (3 hermanos) se sospecha una nefropatía hereditaria de este tipo y el otro restante es hermano de un paciente portador comprobado de Síndrome de Alport; como mencione la biopsia de los 4 no reporto hallazgos específicos para el Síndrome (nefritis túbulo intersticial).

Como se dijo en los resultados, el tratamiento fue encaminado al manejo de la insuficiencia renal con medidas higiénico-dietéticas, medicamentos dirigidos a este Síndrome y finalmente con tratamiento sustitutivo ya sea con diálisis peritoneal y/o hemodiálisis y el

transplante renal. Ninguno de los pacientes fue manejado con ciclosporina, por lo que no podríamos hablar con lo que respecta a su uso para el control de la proteinuria, como se hace referencia en la literatura.

Como lo menciona la literatura no hay tratamientos preventivos para la progresión de la enfermedad, pero a pesar de esto creo que es de vital importancia la detección temprana de estos pacientes con el objetivo de retrasar el daño renal y poder prepararlos en una forma ideal para el transplante renal, así mismo ofrecerles un consejo genético.

BIBLIOGRAFIA

IV
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

- 1) T. Martin Barratt, Ewis D. Avner, William E. Harmon; Pediatric Nephrology; Edit. Wilkims, Lippincott, William; 4ª. Edición 1998, pags. 476 – 486.
- 2) G. Gordillo, Paniagua; Nefrologia Pediatrica, Edit Mosby/Doyma, 1996, pags. 123-126.
- 3) Flinter FA, Abbs S, Bobrow M. 1989. Localization of the gene for classic Alport Syndrome Genomics 4:335-338.
- 4) Gregory MC, Terreros D.A. Barker DF, -Fain PN, Denison JC, Atkin CL. Alport Syndrome clinical phenotypes, incidence, and pathology. En: Tryggvaason K (ed) Molecular Pathology and genetics of Alport Syndrome. Contrib Nephrol. Bassel, Laarger. 1996. 117, pp 1-28.
- 5) Pihlajaniemi T. Molecular properties of the glomerular basement membrane. En: Tryggvason K (de). Molecular pathology and genetics of Alport syndrome. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 1996. 117.Pp 46-79.
- 6) Hassted SJ, Atkin CL. 1983. X-Linked inheritance of Alport syndrome: Family P revisited. Am J Hum Genet. 35:1241-1251.
- 7) Barker D, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skoinick MH, Atkin CL, Tryggvason K. 1990. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome, Science. 248: 1224-1227.
- 8) Mochizuki T, Lemmink HH, Maryiama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen C, et al. 1994. Identification of mutations in the alfa3(IV) and alfa4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. Nat Genet 8:77-82.

- 9) Torra R; Badenas C, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: linkage analysis and clinical features in two families. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Mar;14(3):627-30.
- 10) Pihlajaniemi T, Tryggvason K, Myers J, Kurkinen M, Lebo R, Cheung M, Prockop DJ, Boyd CD. 1985. cDNA clones for the pro- α 1 (IV) chain of human type IV procollagen reveal an unusual homology of amino acid sequences in two halves of the carboxyl-terminal domain. *J Biol Chem.* 260:7681-7687.
- 11) Krawczak M, Cooper DN. 1997. The Human Gene Mutation Database. *Trends Genet.* 13:121-122.
- 12) Finielz P; Cartault F; Chuet C; Genin R. 1998. Alport syndrome in Reunion Island: phenotypic heterogeneity of the recessive-autosomal form. *Pediatr Nephrol* 1998 May; 12(\$):269-74.
- 13) Pajari H; Kaariainen H; Muhonen T; Koskimies O. Alport's syndrome in 78 patients: epidemiological and clinical study. *Acta Paediatr* 1996 Nov;85(11):1300-6.
- 14) Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. (Clinical conference). *Kidney int* 1999 Aug;56(2): 760-75.
- 15) Marquez B; Stavrou F; Zouvani Y; Anastasiades E; et al. Thin glomerular basement membranes in patients with hematuria and minimal change disease. *Ultrastruct Pathol* 1999 May-Jun;23(3):149-56.
- 16) Cangioti AM; Sessa A; Meroni M; et al. Evolution of glomerular basement membrane lesions in a male patient with Alport syndrome; ultrastructural and morphometric study. *Nephrol Dial Transplant* 1996 Sep;11(9):1829-34.
- 17) Barten S; Proesmans W. Alport syndrome: clinical experience with 21 paediatric patients. *Eur J Paediatr* 1996 Jan;155(1):49-52.

- 18) Jacobs M; Jeffrey B; Kriss A; et al. Ophthalmologic assessment of young patients with Alport syndrome. *Ophthalmology* 1992 Jul;99(7):1039-44.
- 19) Acke Y; Priem H. Ocular manifestations of Alport's syndrome: a case report. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1992;243:123-8.1
- 20) Rhys C; Snyers B; Pirson Y. Recurrent corneal erosion associated with Alport's syndrome. *Rapid communication. Kidney int* 1997 Jul;52(1):208-11.
- 21) Callis L; Vila A; Carrera M; Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999 Mar;55(3):1051-6.
- 22) Callis L; Vila A; Nieto J; Fortuny G. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992 Mar;6(2):140-4.
- 23) Berardinelli L; Pozzoli E; Raiteri M; Canal R; et al. Renal transplantation in Alport's syndrome. Personal experience in twelve patients.
- 24) *Contrib Nephrol* 1990;80:131-4.
- 25) Cameron JS. Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991 Jul;5(4):412-21.
- 26) Rassoul Z; al-Khader AA; al-Sulaiman M; Dhar JM; Coode P. Recurrent allograft antiglomerular basement membrane glomerulonephritis in a patient with Alport's syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10(1):73-6.
- 27) Scolari F; Valzorio B; Fasciolo F; Carli O; et al. Kidney transplantation in Alport's syndrome. *Contrib Nephrol* 1997;122:140-2.
- 28) Nyberg G; Friman S; Svalander C; Norden G. Spectrum of hereditary renal disease in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(6):859-65.