

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DE UN PACIENTE PORTADOR DE SÍNDROME DE ALPORT

L. López^{1*}, R. Bacallao², L. González¹, Y. Chávez¹, M. Matos³, F. Reinol⁴, M. Benchimol⁴

1 Instituto Nacional de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”, Departamento de Patología, La Habana, Cuba.

2 Instituto Nacional de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”, Departamento de Clínica, La Habana, Cuba.

3 Laboratorio de Microscopía Electrónica, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, La Habana, Cuba.

4 Laboratorio de Ultraestructura Celular, Universidad de Santa Úrsula, Río de Janeiro, Brasil.

* Autor de Correspondencia, e-mail: laura.lopez@infomed.sld.cu, tlf: +53 7 833 0221

Recibido: Marzo 2012. Aprobado: Octubre 2012.

Publicado: Diciembre 2012.

RESUMEN

Se muestran los hallazgos de histopatología renal y el pronóstico de la enfermedad renal crónica de un portador de síndrome de Alport, trastorno hereditario progresivo que se produce por la alteración de la síntesis del colágeno y afecta el funcionamiento del riñón, la audición y la visión. Caso clínico: Hombre joven, color de piel blanca, antecedentes de hipertensión arterial desde hace tres años, hospitalizado por una emergencia hipertensiva, que además refería orinas espumosas, edemas y sospecha de glomerulopatía. Los estudios de laboratorio revelaron proteinuria de 8.7 g/día, hematuria glomerular y elevación de la creatinina plasmática. Se obtuvo una biopsia renal y se realizaron técnicas especiales, inmunofluorescencia y estudios ultraestructurales. Se presenta un paciente portador de un síndrome de Alport con patrón de glomerulosclerosis segmentaria y focal. Se encontró la presencia de esta enfermedad en otros miembros de la familia. El estudio histológico permitió determinar el pronóstico desfavorable de la enfermedad renal crónica en el paciente.

Palabras claves: Síndrome de Alport, nefropatía hereditaria, glomerulosclerosis segmentaria y focal.

CLINICAL AND PATHOLOGICAL PRESENTATION OF AN ALPORT SYNDROME CARRIER PATIENT

ABSTRACT

Renal histopathological findings and prognosis of chronic kidney disease of an Alport syndrome carrier patient is shown. Alport syndrome is an inherited disorder caused by progressive alterations of collagen synthesis and affects kidney function, hearing and vision. Case: Young man, caucasian, history of hypertension for three years, hospitalized for a hypertensive emergency, also referred foamy urine and edema, suspected glomerulopathy. Laboratory analysis revealed proteinuria of 8.7 g/day, glomerular hematuria and elevated serum creatinine. Renal biopsy was obtained and special techniques, immunofluorescence and ultrastructural studies were performed. A patient with an Alport syndrome with a pattern of focal segmental glomerulosclerosis is presented. The presence of this disease in other family members was found. The histological study allowed us to determined the unfavorable prognosis of chronic kidney disease in this patient.

Keywords: Alport syndrome, hereditary nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Alport es un trastorno hereditario, progresivo, en el cual existe una nefropatía hematúrica y está caracterizado por anormalidades de la membrana basal glomerular con defectos auditivos frecuentes y anormalidades oculares. Fue inicialmente identificado en 1927 por el médico británico Cecil A. Alport, quien describió una familia en la que muchos miembros

desarrollaban enfermedades renales, donde encontró que los hombres afectados en la familia morían, mientras que las mujeres estaban menos afectadas [1, 2].

Los pacientes con Síndrome de Alport pueden evolucionar a la enfermedad renal crónica en edades tempranas de la vida. Su pronóstico varía según el tipo de herencia, la forma clínica de presentación, el tiempo de

evolución, el patrón histopatológico, el estado del túbulo-intersticio, entre otros factores [3].

El tiempo de evolución corto con deterioro funcional motivó realizar el estudio histopatológico para conocer su patrón y el posible pronóstico.

Presentación de caso

Paciente masculino, color de piel blanca, de 30 años de edad, con antecedentes familiares de Enfermedad Renal Crónica y antecedentes patológicos personales de asma bronquial, episodios frecuentes de amigdalitis, disminución de la audición desde hace cinco años, hipertensión arterial desde hace tres años, tratado con atenolol y enalapril.

Fue hospitalizado durante el último año, por una emergencia hipertensiva, tensión arterial de 240/120 mm de Hg; orinas espumosas y edemas en miembros inferiores. Al examen físico se constata disminución de la audición, peso de 65 kg, talla de 171 cm, índice de masa corporal de 22,2kg/m² y tensión arterial de 140/90 mm de Hg.

Al examen oftalmológico se observaron medios (córnea, cristalino, humor vítreo) transparentes, sin alteraciones, oftalmoscopia y visión en lámpara de hendidura y fondo de ojo normal. En el estudio audiométrico se detectó hipoacusia neurosensorial bilateral de ligera a moderada.

Análisis de laboratorio

Conteo de Addis (Proteínas 4.8 mg/min, Leucocitos 24000/min y Hematíes 8000/min). Morfología de los hematíes (hematuria dismórfica con cilindros hemáticos) y Proteinuria de 24 h (8.7 g), además de Glicemia: 3.4 mMol/L, Proteínas totales: 72.9 g/L, Albúmina: 34.5 mMol/L, Colesterol: 4.43 mMol/L, Triglicéridos: 2.4 mMol/L, Creatinina: 239.7 μMol/L, Ácido Úrico: 361 μMol/L, Urea: 13.88 mMol/L, Transaminasa Glutámico Oxaloacética: 28 U/L, Transaminasa

Glutámico Pirúvica: 16 U/L, Calcio: 2.18 mMol/L, Fósforo: 1.18 mMol/L, Fosfatasa Alcalina: 139 U/L. Hemograma con diferencial (Hb: 127 g/L, L: 9 x10⁹/L, P-0.62 L-0.32 M-0.06) y una Velocidad de eritrosedimentación de 32 mm/h. En cuanto al coagulograma resultó ser normal. Se determinó el Filtrado Glomerular por la fórmula MDRD (120ml/mto, 1.73m² superficie corporal) por lo que el paciente se encontraba en Estadio I de Enfermedad Renal Crónica.

Se realizó ultrasonido siendo el riñón derecho de 102 mm con ligero aumento de su ecogenicidad, parénquima de 11.5 mm. No presentaba dilatación, ni litiasis y el riñón izquierdo de 105 mm con ligero aumento de su ecogenicidad, parénquima de 12 mm. No dilatación, ni litiasis.

Por la historia familiar de enfermedad renal y auditiva, se realizó un árbol genealógico en el cual se evidenció que por vía materna, la bisabuela, la tía abuela y la abuela eran sordas, además cuatro tíos abuelos padecían de enfermedad renal crónica, uno de ellos trasplantados (Fig. 1).

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la toma de la muestra se empleó Trócar de Menghini y se realizó con ayuda del equipo de ultrasonido.

Para el estudio con microscopia de luz se fijó primeramente en formol tamponado durante 1 hora. Se realizó el procesamiento de tejidos en un equipo automático Sakura. Se procedió a la inclusión en parafina y al corte de 2μm de grosor en un micrótopo vertical marca Leitz 1512. Se realizaron las tinciones con hematoxilina y eosina (HE) y además se hicieron tinciones especiales de Ácido peryódico de Schiff (PAS), Tricrómica de Masson (TM) y Plata Metenamina (PM).

Para el estudio de inmunofluorescencia se introdujo el tejido fresco en nitrógeno líquido, se cortó en un criostato Microns y se procedió a aplicar los antisueros IgA, IgG,

IgM, C1q, C3 y fibrinógeno. Se empleó un microscopio de inmunofluorescencia Nikon eclipse 50i, para realizar la interpretación de la biopsia.

Para el estudio ultraestructural el tejido se fijó en glutaraldehído al 3.2%, pH 7.2, en buffer de cacodilato de sodio 0.1 M y se realizó técnica general de inclusión y

corte para Microscopia Electrónica de Transmisión. Se obtuvieron cortes de 50 nm de grosor con cuchillas de diamante y se realizaron las observaciones en un microscópico electrónico JEM 1200X de la Jeol con cámara digital acoplada.

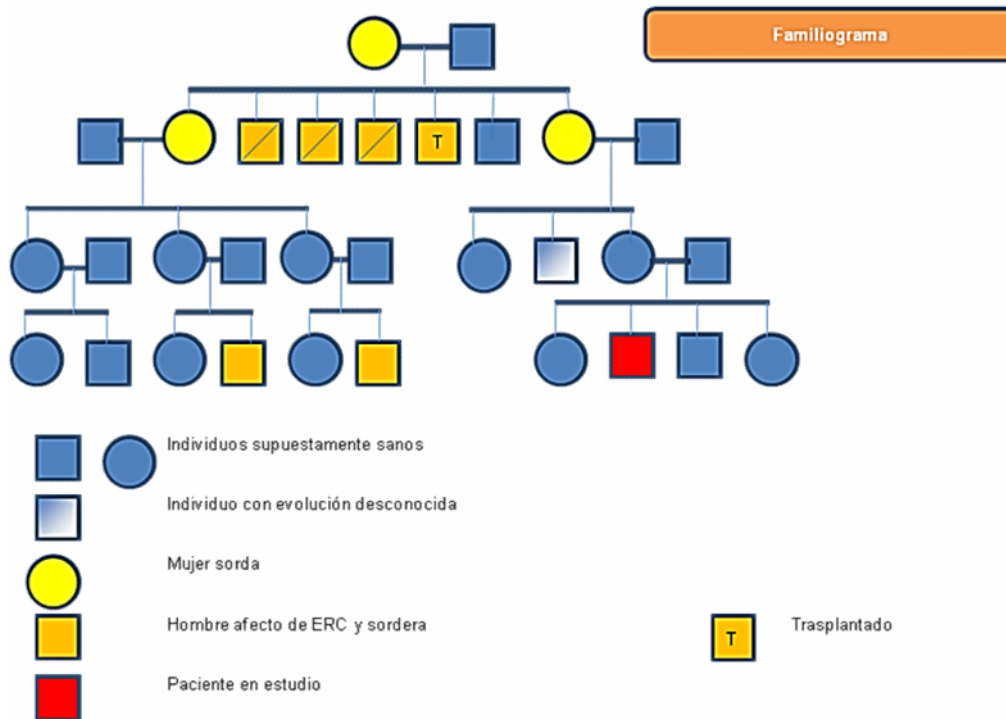


Fig. 1. Familiograma en el que se evidencia bisabuela, tíaabuela y abuela sordas además de cuatro abuelos con Enfermedad Renal Crónica, uno de ellos trasplantados.

HALLAZGOS PATOLÓGICOS

La biopsia renal fue representativa y estaba compuesta por 25 glomérulos, siete de ellos esclerosados completamente (28% de esclerosis), en cinco glomérulos se observaron lesiones de esclerosis segmentaria positivas para las coloraciones de PAS y PM (20 % de esclerosis segmentaria). En 5 glómérulos había adherencias del penacho a la cápsula. Se observaron podocitos con hipertrofia ligera. El resto de los glomérulos no tenía engrosamiento de la membrana basal, las luces estaban patentes, no había proliferación

mesangial ni endocapilar así como tampoco de células epiteliales (crecientes). Se evidenciaron áreas de atrofia tubular con engrosamiento marcado de la membrana basal de los túbulos y disminución de la luz. Había bandas de fibrosis intersticial moderada y focos de infiltrado inflamatorio linfomonocítico en relación a los glomérulos esclerosados. Los vasos no tenían alteraciones histopatológicas. La íntima y la media aparentaban el grosor normal, no había depósitos, ni infiltrado inflamatorio en la pared del mismo (Fig. 2).

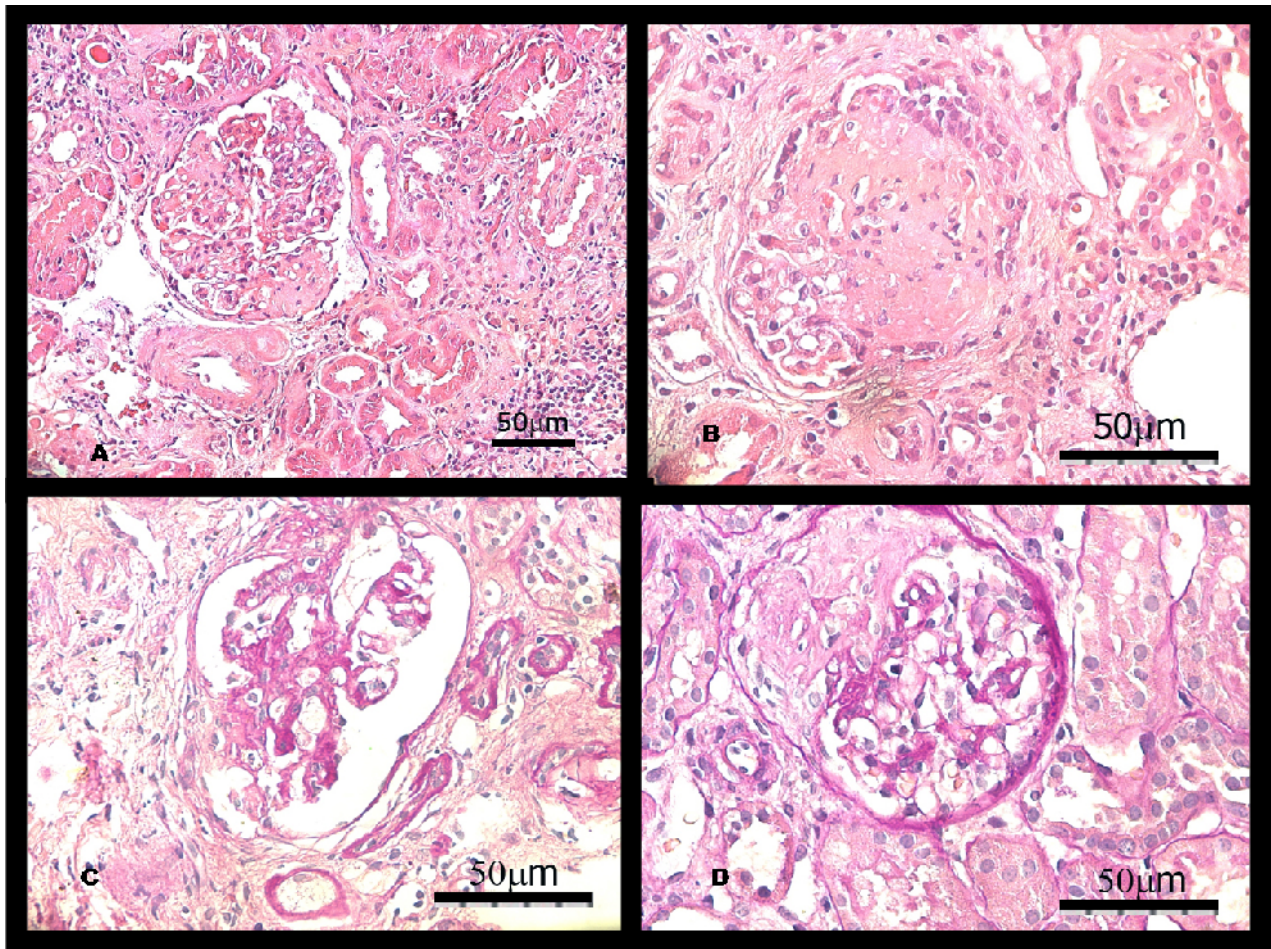


Fig. 2. **A.** Glomérulo con dos zonas de esclerosis segmentaria (Tinción de HE). **B.** Glomérulo con esclerosis global, que ocupa más del 50% del ovillo glomerular, Fibrosis pericapsular (Tinción de HE). **C.** Glomérulo con área de sinequia y atrofia tubular (Tinción de PAS). **D.** Glomérulo con área de esclerosis segmentaria (Tinción de PAS).

En el estudio con inmunofluorescencia se observaron 6 glomérulos, dos de ellos con depósitos de IgM, segmentarios, gruesos y de gran intensidad que estaban atrapados en las lesiones de esclerosis (Fig. 3). Para el resto de los antiseros como IgA, IgG, c1q, C3 y fibrinógeno el estudio fue negativo.

Al microscopio electrónico en el mesangio de los glomérulos afectados se encontraron zonas de hiper celularidad e incremento de la matriz mesangial con depósitos electrón densos pequeños (Fig. 4A), podocitos con marcadas alteraciones nucleares como forma

irregular y cromatina condensada en grumos. Se observaron además alteraciones citoplasmáticas, como un gran desarrollo del retículo endoplásmico con cisternas muy dilatadas y fusión de los pedicelos muy marcada en algunas zonas y ligera en otras. Se observó además gran vacuolización (Fig. 4D).

La membrana basal glomerular mostró un grosor irregular en diferentes zonas (Fig. 4C) con fragmentación y laminación de la lámina densa, pérdida de la arquitectura normal y microesférulas electrón densas dispersas, de diferentes diámetros (Fig. 4D).

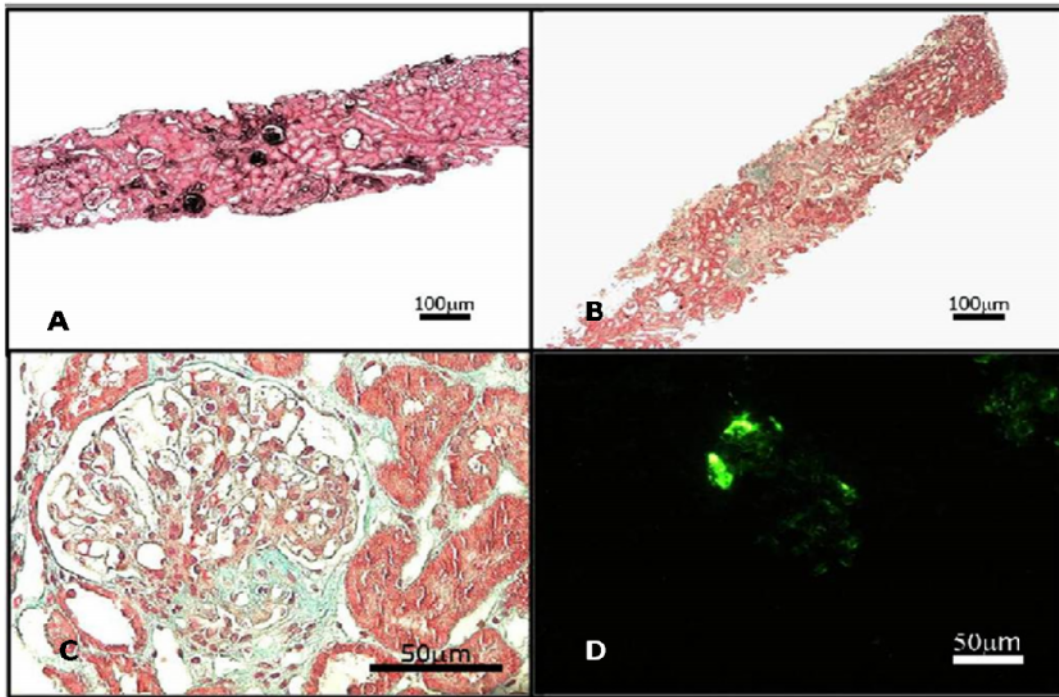


Fig. 3. A. Siete glomérulos, tres de los cuales están esclerosados completamente, zona de atrofia tubular (Tinción PM). B. Seis glomérulos, uno completamente esclerosado, otro con un área de esclerosis segmentaria, zona de fibrosis intersticial (Tinción TM) C. Glomérulo con área de esclerosis segmentaria perihiliar y adherencias finas del penacho a la cápsula (Tinción TM) D. Técnica de inmunofluorescencia con depósitos de IgM+++ gruesos y segmentarios.

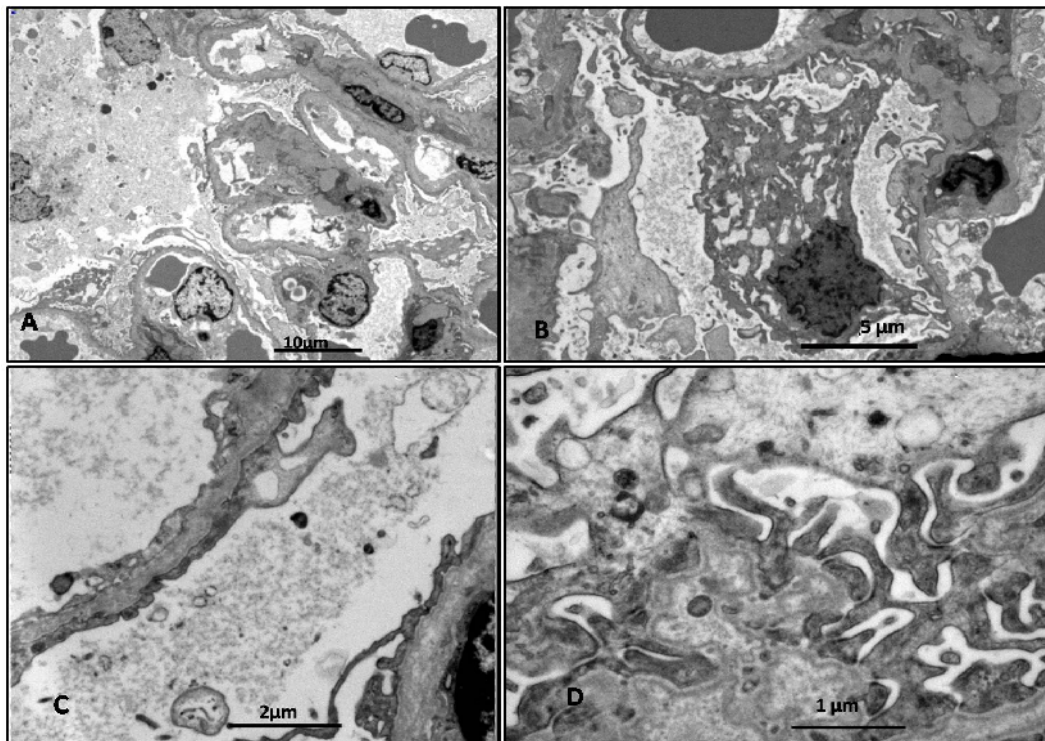


Fig. 4. A. Hipercelularidad e incremento de la matriz mesangial. Hematíes en la luz. Dos capilares casi obliterados. B. Podocito con marcadas alteraciones nucleares y citoplasmáticas. C. Intensa fusión de los pedicelos. Membrana basal glomerular de diferente grosor. D. Membrana basal glomerular con fragmentación y laminación de la lámina densa.

Se diagnosticó finalmente como Síndrome de Alport con un patrón de glomeruloesclerosis segmentaria y focal. El paciente tiene un pronóstico desfavorable por las lesiones crónicas que se evidencian en el estudio de la biopsia, como la esclerosis glomerular, los glomérulos obsoletos, la fibrosis intersticial y las áreas de atrofia tubular. Lo anterior y los depósitos de IgM se relacionan con un síndrome de Alport avanzado.

DISCUSIÓN

En el paciente estudiado no existen hallazgos patognomónicos al estudio de la biopsia por microscopía de luz.

En los primeros estadios de la enfermedad, los glomérulos suelen aparecer sin alteraciones. Un incremento del número de glomérulos fetales (inmaduros) se observa en biopsia de niños con diagnóstico de síndrome de Alport. Esto sugiere un defecto en la maduración glomerular [4].

Las alteraciones glomerulares incluyen un ensanchamiento mesangial ligero, debido al incremento de células mesangiales, al incremento de la matriz o a ambas. Además se observan irregularidades focales ligeras en cuanto al grosor de la membrana basal glomerular, en algunas zonas se ve más gruesa y en otras más fina, así como laminación segmentaria de la misma. En los segmentos más finos la membrana basal glomerular se encuentra pobremente teñida. Los podocitos aparecen ligeramente hipertrofiados con prominentes cuerpos celulares. Mientras la enfermedad progresa habrá una evolución a un patrón de esclerosis segmentaria y focal o glomeruloesclerosis global con sinequias focales. Las sinequias son raramente descritas [4].

Al inicio de la enfermedad puede haber eritrocitos en la luz de los túbulos. Las células espumosas intersticiales son muy comunes aunque su presencia no se correlaciona

con la proteinuria nefrótica. Las células del túbulo proximal pueden contener numerosas gotetas de proteínas y lípidos debido a la reabsorción. Con el desarrollo de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal o global existe una progresión a la atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis inespecífica. La severidad de la infiltración intersticial se correlaciona con la función renal [5].

Los estudios de inmunofluorescencia fueron típicamente negativos para inmunoglobulinas y complemento. Por lo tanto el papel fundamental de la inmunofluorescencia es el de excluir una enfermedad glomerular causada por depósitos inmunes.

Al comienzo de la enfermedad algunos pacientes muestran positividad para C3 en la membrana basal pero esto corresponde a tinciones inespecíficas en áreas de membrana basal engrosada y laminada. En los estadios más avanzados se observa positividad para IgM y C3 con un patrón granular que corresponde a atrapamiento de los mismos en zonas esclerosadas [4].

En los estudios con microscopía electrónica, al inicio aparece adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular con menos de 150 nm de grosor. Más tarde hay engrosamiento progresivo y laminación de la membrana basal glomerular produciendo una apariencia de fragmentación y división. Las áreas de laminación pueden ser segmentadas al afectar solo algunos capilares o una porción de la circunferencia de un capilar. La laminación afecta la lámina densa, así como la lámina rara interna y externa. En las formas más desarrolladas hay un engrosamiento completo de la membrana basal glomerular casi siempre producido por irregularidad del contorno externo de la misma. Esta laminación engloba zonas electrón lúcidas que pueden contener granulaciones electrón densas microesféricas de 20 a 90 nm de diámetro. La ruptura focal de la membrana basal glomerular puede ser detectada en segmentos finos y

laminados. La pérdida de los pies de los podocitos comúnmente ocurre en áreas más engrosadas y laminadas. Depósitos electrón densos pequeños paramesangiales son detectados en la periferia de la pared de los capilares glomerulares, sin embargo no se observan depósitos típicos de inmunoglobulinas. En casos raros hay algunos depósitos electrón densos pequeños intramembranosos que corresponden a proteínas atrapadas [6].

La enfermedad está asociada a mutaciones en el gen que codifica la cadena alfa 3, alfa 4 y alfa 5 del colágeno tipo IV, específicamente COL4A3 o COL4A4 en formas autosómicas de la enfermedad y Col4A5, que es la más frecuente en la variedad ligada al cromosoma X [7].

Algunas investigaciones han demostrado que el mosaicismo somático para COL4A5 es responsable de una mutación del gen que causa un fenotipo diferente en varones con Síndrome de Alport ligado al cromosoma X que tiene un patrón de tinción diferente de la cadena alfa 5 [8,9].

El caso presentado se puede incluir en el grupo de las lesiones difusas y severas [10], también clasificadas como severas [11]. La presencia de alteraciones histopatológicas de diferentes grados de severidad con presencia de glomerulos normales es indicativa de que las lesiones son progresivas.

CONCLUSIONES

El caso que se presenta se concluye como un Síndrome de Alport avanzado o severo.

El estudio histopatológico determinó lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal crónicas con daño túbulo intersticial severo lo que contribuye a establecer el pronóstico desfavorable de la enfermedad renal de este paciente.

REFERENCIAS

- [1] Alport A.C. (1927) "Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis" *Br. Med.* 1:504–506.
- [2] Kashtan C.E. (1998) "Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease" *J. Am. Soc. Nephrol.* 9:1736–1750.
- [3] Kashtan C.E., Michael A.F. (1996) "Alport syndrome" *Kidney Int.* 50:1445–1463.
- [4] Appel G.B., Radhakrishnan J., D'Agati V. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's the Kidney*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 31.
- [5] Jedlicka J., Soleiman A., Draganovici D., Mandelbaum J., Ziegler U., Regele H., Wüthrich R., Gross O., Anders H., Segerer S. (2010) "Interstitial inflammation in Alport syndrome" *Human Pathol.* 41:582–593.
- [6] D' Agati V.D, Jennette J.C., Silva F.G. (2005) "Non Neoplastic Kidney diseases", Editorial American Registry of Pathology Books, pp. 79-85
- [7] Heidet L. Gubler M. (2009) "The renal lesions of Alport Syndrome" *J. Am. Soc. Nephrol.* 20:1210-1215.
- [8] Krol R.P., Nozu K., Nakanishi K., Iijima K., Takeshima Y., Fu X.J., Nozu Y., Kaito H., Kanda K., Matsuo M., Yoshikawa N. (2008) "Somatic mosaicism for a mutation of the COL4A5 gene is a cause of mild phenotype male Alport syndrome" *Nephrol. Dial. Transpl.* 23:2525-2530.
- [9] Kharrat M., Makni S., Makni K., Kammoun K., Charfeddine K., Azaeiz H., Jarraya F., Ben Hmida M., Gubler M.C., Ayadi H., Hachicha J. (2006)

"Autosomal dominant Alport's syndrome: study of a large Tunisian family" *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 17:320-325.

[10] Gubler M., Levy M., Broyer M., Naizot C., Gonzales G., Perrin D., Habib R.. (1981) "Alport's syndrome: A report of 58 cases and a review of the literature" *The American Journal of Medicine* 70:493–505.

[11] Wei G., Zhihong L., Huiping C., Caihong Z., Zhaohong C., Leishi L. (2006) "Spectrum of clinical features and type IV collagen alpha-chain distribution in Chinese patients with Alport syndrome" *Nephrol. Dial. Transplant.* 21:3146-3154.