

SÍNDROME DE ALPORT: UN ANÁLISIS INTEGRAL DE SU PATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

López Sántiz, Ángel Ernesto ^{1*}; Villatoro Pérez, Tania Yackelin ¹;
Gutiérrez Maza Yéssica Guadalupe²

1 Estudiante de 7° Módulo la Licenciatura en Médico Cirujano de la Facultad de Medicina Humana, "Dr. Manuel Velasco Suárez", Campus-II, UNACH.

2 Médica Especialista en Nefrología y Catedrática de la Facultad de Medicina Humana, "Dr. Manuel Velasco Suárez", Campus-II, UNACH

* Autor de correspondencia: angel.lopez36@unach.mx

RESUMEN

Objetivo: Realizar un análisis integral del Síndrome de Alport, tomando en cuenta la patogenia, diagnóstico y tratamiento.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed y Google académico. Se usaron los siguientes descriptores: "Síndrome de alport", "manifestaciones renales", "manifestaciones oculares", "manifestaciones auditivas", "enfermedad renal hereditaria", "diagnóstico" y "tratamiento". Se encontraron 50 artículos de los cuales se incluyeron 34 para la realización de este trabajo.

Resultados: El Síndrome de Alport (SA) es una enfermedad genética que se caracteriza por la afectación de las membranas basales, debido a mutaciones en los genes del colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4 y COL4A5). Esta patología se manifiesta clínicamente con hematuria, proteinuria, desarrollar insuficiencia renal progresiva y en algunos tipos de mutaciones genéticas, se puede desarrollar la pérdida auditiva neurosensorial y anomalías oculares. El diagnóstico se basa en el uso de pruebas genéticas y biopsias renales pero debido a las limitaciones de nuestro país, la biopsia renal bajo microscopio electrónico es más accesible. Las pautas terapéuticas actuales recomiendan el uso de fármacos como IECA o ARA II. En la actualidad, nuevos tratamientos curativos se encuentran en desarrollo a la espera de datos más sólidos sobre su uso.

Conclusión: A lo largo del texto, se presenta una revisión exhaustiva de la literatura existente, abordando aspectos clave como la patogenia, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad genética. A través de un análisis de 34 artículos seleccionados.

Palabras Clave: Síndrome de Alport; colágeno tipo IV; hematuria; anomalías oculares; sordera neurosensorial.

Recibido: 08 de marzo de 2025

Aceptado: 20 de abril de 2025

Publicado: 05 de mayo de 2025

DOI: <https://doi.org/10.31644/AMU.V04.N01.2025.A03>

Citar como: López Sántiz AE, Villatoro Pérez TY, Gutiérrez Maza YG. Síndrome de Alport: Un análisis integral de su patogenia, diagnóstico y tratamiento. AMU. 2025;4(1):22-32. Doi: [10.31644/AMU.V04.N01.2025.A03](https://doi.org/10.31644/AMU.V04.N01.2025.A03)

ALPORT SYNDROME: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

López Sántiz, Ángel Ernesto ^{1*}; Villatoro Pérez, Tania Yackelin ¹;
Gutiérrez Maza Yéssica Guadalupe²

1 7th Module student of the Médico Cirujano Bachelor's Degree at the Faculty of Human Medicine, "Dr. Manuel Velasco Suárez," Campus II, UNACH.

2 Specialist in Nephrology and Professor at the Faculty of Human Medicine "Dr. Manuel Velasco Suárez", Campus II, UNACH

* Corresponding author: angel.lopez36@unach.mx

ABSTRACT

Objective: To conduct a comprehensive analysis of Alport Syndrome, considering its pathogenesis, diagnosis, and treatment.

Materials and methods: A bibliographic review was carried out in the PubMed and Google Scholar databases. The following descriptors were used: "Alport Syndrome", "renal manifestations", "ocular manifestations", "auditory manifestations", "hereditary kidney disease", "diagnosis", and "treatment". Fifty articles were found, of which only 34 were included for this work.

Results: Alport Syndrome (AS) is a genetic disease characterized by the involvement of basement membranes due to mutations in type IV collagen genes (COL4A3, COL4A4, and COL4A5). This pathology clinically manifests with hematuria, proteinuria, and progressive renal failure. In some genetic mutations, it can also lead to neurosensory hearing loss and ocular anomalies. Diagnosis is based on genetic tests and renal biopsies; however, due to limitations in our country, renal biopsy under electron microscopy is more accessible. Current therapeutic guidelines recommend the use of drugs such as ACE inhibitors or ARBs. New curative treatments are currently under development, awaiting more solid data on their use.

Conclusions: Throughout the text, an exhaustive review of existing literature is presented, addressing key aspects such as the pathogenesis, diagnosis, and treatment of this genetic disease through the analysis of 34 selected articles.

Key Words: Alport syndrome; type IV collagen; hematuria; ocular anomalies; sensorineural deafness.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades renales hereditarias (ERH) son una causa frecuente de enfermedad renal crónica (ERC). Las ERH más frecuentes son la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) y el síndrome de Alport (SA) ¹.

El SA es una enfermedad glomerular hereditaria que afecta a las membranas basales. Se produce por mutaciones en los genes que codifican la síntesis de una de las proteínas estructurales, las cadenas alfas del colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4 y COL4A5), siendo el principal componente de las membranas basales maduras en el glomérulo, la cóclea, la córnea, el cristalino y la retina ^{2,3}.

El nombre principal de la enfermedad, «Alport», procede del Dr. Cecil Alport, médico sudafricano que identificó los síntomas hereditarios en una familia británica en 1927⁴, y que lo describe como una nefritis hemorrágica hereditaria familiar congénita ⁵, en el cual informó sobre una familia donde varios miembros padecían hematuria y sordera, señaló que las mujeres se veían menos afectadas por la sordera que los hombres y estos tenían mayores tasas de mortalidad, aunque era más probable que el trastorno fuera transmitido por ellas^{6,7}. Se diagnosticaron más casos, y en 1961 se aprobó el SA como epónimo ⁷.

Se puede decir que la era moderna del SA comenzó en la década de 1970 con informes de anomalías ultraestructurales únicas en las membranas basales glomerulares de pacientes con la enfermedad. Estas observaciones fundamentales iniciaron una cascada de investigación que condujo a la identificación del colágeno IV como el locus proteico del SA⁸.

Dado lo anterior, este artículo tiene como objetivo revisar la literatura existente sobre el SA para conocer sobre su patogenia, diagnóstico y tratamiento. A través de un análisis exhaustivo, se espera proporcionar

una visión clara sobre esta patología, así como los avances en futuros tratamientos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed y Google Académico. Se usaron los siguientes descriptores: “Síndrome de alport”, “manifestaciones renales”, “manifestaciones oculares”, “manifestaciones auditivas”, “enfermedad renal hereditaria”, “diagnóstico” y “tratamiento”. Se encontraron 50 artículos, en los cuales se determinaron criterios de inclusión y exclusión que permitieron seleccionar estudios relevantes publicados entre 2021 y 2024 de los cuales solo se incluyeron 34 para la realización de este trabajo.

La extracción de datos se realizó utilizando una tabla de Excel estandarizada que recopiló información sobre parámetros clave, tales como definición, epidemiología, tipo de mutación genética, manifestaciones clínicas y enfoques terapéuticos. El análisis se llevó a cabo utilizando métodos estadísticos descriptivos para resumir los hallazgos más relevantes.

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Alport es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, incluso más que la poliquistosis renal autosómica dominante ⁹.

La epidemiología varía en diferentes fuentes de información, pero un estudio estimó las frecuencias de las variantes patogénicas predichas de COL4A3–COL4A5 en bases de datos de secuenciación de poblaciones sin enfermedad renal conocida. Los resultados mostraron que las variantes COL4A5 patogénicas (ligada al cromosoma X) previstas se dieron en al menos uno de cada 2320 individuos. Las variantes heterocigotas COL4A3 o COL4A4 (autosómica dominante) afectaron a uno de cada 106; las variantes heterocigotas compuestas COL4A3 o COL4A4 (autosómica recesiva) afectaron a uno de cada 88 866 y las

variantes digénicas en al menos uno de cada 44 793 ¹⁰.

FISIOPATOLOGÍA

La barrera de filtración está compuesta por el glucocálix que reviste las células endoteliales, las fenestraciones de la capa endotelial de los capilares glomerulares, las tres capas de la membrana basal glomerular, las hendiduras de filtración entre los pedicelos adyacentes de las células epiteliales viscerales (podocitos) que rodean a los capilares y el diafragma de hendidura de filtración que se extiende a lo largo de las hendiduras de filtración y que conecta pedicelos adyacentes para formar la barrera final de filtración ¹¹.

La membrana basal glomerular (MBG) está compuesta fundamentalmente de colágeno de tipo IV, laminina, endógeno (entactina) y proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG)¹¹. El colágeno tipo IV es crucial en la estabilidad de la membrana basal y comprende aproximadamente el 50 % de la masa proteica total ².

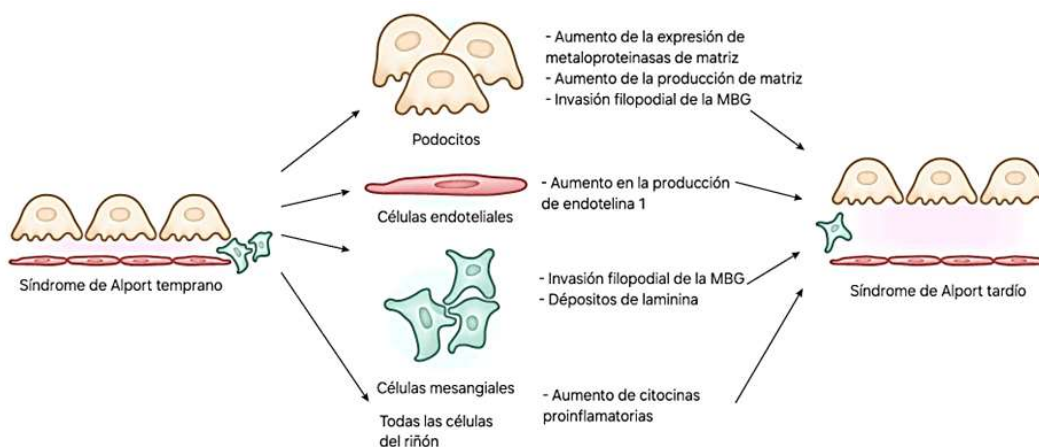
Existen seis genes del colágeno de tipo IV (COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5 y COL4A6), que codifican seis cadenas alfa únicas de colágeno de tipo IV ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) ⁷. Estas cadenas se ensamblan para formar 3 heterotrímeros distintos: $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ y $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ ¹².

El síndrome de Alport es causado por mutaciones en los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5, que codifican respectivamente las cadenas $\alpha 3$,

$\alpha 4$ y $\alpha 5$ del colágeno tipo IV ¹³. Las mutaciones más comunes en estos genes son mutaciones de sentido erróneo (missense), en la que una glicina del dominio colágeno es sustituida por otro aminoácido ¹⁴. Los genes COL4A3 y COL4A4 se encuentran en el cromosoma 2 y el gen COL4A5 en el cromosoma X ¹⁵. Estos genes codifican las cadenas $\alpha(IV)$ de la MBG madura y las membranas basales de la cóclea y del ojo (córnea, cristalino y la retina), dando lugar a una triple hélice $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, lo que explica la afectación multisistémica de órganos que se observa en la enfermedad ^{16, 17}.

Debido a estas mutaciones, los pacientes con SA tienen una sobreexpresión de las cadenas $\alpha 1(IV)$ y $\alpha 2(IV)$ ¹⁴. La MBG con una red predominantemente $\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2(IV)$ es más distensible, lo que conduce a una tensión biomecánica en la MBG. Este estrés lleva a las células endoteliales y podocitos a producir metaloproteinasas de matriz y citocinas inflamatorias y a las células endoteliales a liberar endotelina-1. A su vez, la activación de los receptores de endotelina tipo A en las células mesangiales conduce a una invasión filopodial mesangial de la MBG y con un depósito de lamininas aberrantes. En consecuencia, la combinación de la tensión biomecánica y la comunicación celular anormal resulta en un engrosamiento de la MBG a lo largo del tiempo, causado por la acumulación de matriz producida tanto por podocitos como por células mesangiales (*Figura 1*) ¹⁸.

Figura 1. Patogenia del síndrome de Alport y progresión de la enfermedad renal.



Abreviaturas: MBG= Membrana basal glomerular.

Fuente: Quinlan, C., & Rheault, M. N. (2021). Genetic basis of type IV collagen disorders of the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(7), 1101-1109. https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2021/07000/genetic_basis_of_type_iv_collagen_disorders_of_the.19.aspx.

Además, mutaciones en cualquiera de los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 pueden afectar la micromecánica coclear dando como resultado una hipoacusia neurosensorial ¹⁹.

Por último, el síndrome de Alport a menudo causa anomalías oculares porque la red de colágeno tipo IV $\alpha3\alpha4\alpha5$ está presente en membranas basales oculares como la membrana de Bowman y la membrana de Descemet de

la córnea, la cápsula anterior del cristalino, la membrana limitante interna y la membrana de Bruch de la retina ²⁰.

TIPOS DE HERENCIA

El síndrome de Alport puede ser ligado al cromosoma X (SALX), autosómica dominante (SAAD), autosómico recesivo (SAAR) o digénico (*Tabla 1*) ²¹.

Tabla 1. Clasificación del Síndrome de Alport

Tipo de herencia	Mutaciones	Patrones hereditarios	Prevalencia	Pronóstico en TSR
Digénico	COL4A3, COL4A4 y COL4A5	Variantes en COL4A3 y en COL4A4 en trans		Hasta 100%
		Variantes en COL4A3 y COL4A4 en cis	1 de cada 44 793 personas	Hasta 20%
		Variantes en COL4A5 y en COL4A3 o COL4A4		Hasta 100% (varones afectados)
Ligado al cromosoma X	COL4A5	Hemicigoto (varones)	1 de cada 2320 personas	100%
		Heterocigoto (mujeres)		25%
Autosómico	COL4A3 o COL4A4	Recesivo (homocigoto o heterocigoto com-puesto)	1 de cada 88 866 personas	100%
		Dominante	1 de cada 106 personas	20% o más si cuentan con factores de riesgo y <1% si no cuentan con factores de riesgo

Nota: Clasificación del síndrome de Alport, incluyendo información sobre los tipos de herencia, mutaciones en el colágeno, patrones hereditarios, la prevalencia y el pronóstico de iniciar terapia renal sustitutiva (TRS).

Fuente: Elaboración propia (2024) a partir de datos obtenidos de Furlano et al. (2021) ²¹ y Gibson et al (2021) ¹⁰.

La más frecuente (alrededor del 80-85%) es la ligada al cromosoma X dominante y originada por mutaciones en el gen COL4A5 ²². Si los hijos varones heredan la enfermedad, transmiten la variante a sus hijas, pero no a sus hijos varones ²³. En una mujer portadora, sus hijos tienen un 50% de posibilidades de padecer la enfermedad y el 50% de las mujeres de ser portadoras ¹⁴. Debido a que el gen COL4A5 se encuentra en el cromosoma X, los pacientes varones con síndrome de Alport ligado al cromosoma X (SALX) suelen presentar síntomas más graves que las mujeres con SALX ²⁴.

El 15% se hereda de forma autosómica recesiva (SAAR) y el 5% restante, de forma autosómica dominante (SAAD) ^{2, 13}. Las mutaciones en los genes COL4A3 o COL4A4 son la principal causa de SA autosómica recesiva (SAAR) o autosómica dominante (SAAD) ⁷. En el caso del SAAR, la falta de expresión de la red $\alpha3\text{-}\alpha4\text{-}\alpha5(\text{IV})$ de colágeno en las membranas basales se asocia con un fenotipo severo de aparición temprana que afecta por igual a ambos sexos ¹³.

El síndrome de Alport también puede seguir la herencia digénica, que es la presencia de 2

variantes patogénicas en diferentes genes de colágeno tipo IV¹⁷. Esto se ha encontrado en un número muy pequeño de pacientes con un diagnóstico clínico dentro del espectro de SA²⁴. La forma más común del síndrome de Alport digénico tiene tanto una variante patogénica COL4A3 como COL4A4 y puede mostrar un fenotipo clínico más grave que el encontrado con una sola variante⁹. También se ha descrito como resultado de mutaciones en COL4A5 más variantes patogénicas en COL4A3 o COL4A4⁷.

En aproximadamente el 15% de los casos se presentan con variantes de novo sin antecedentes familiares².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existe una tríada clásica, en la que los pacientes experimentan una pérdida progresiva de la función renal, pérdida auditiva neurosensorial y anomalías oculares¹³. Dependiendo de los genes se presenta las manifestaciones clínicas; en el caso del patrón ligado al cromosoma X, en hombres hay daño renal progresivo hasta ERC antes de los 40 años y en mujeres se puede presentar solo hematuria y no progresar a ERC o, por el contrario, presentar una forma severa muy temprano²⁵.

Los individuos con SAAR presentan características clínicas similares a las de los varones con SALX⁷. Sobre la autosómica dominante, progresa muy lento con aparición incluso luego de la quinta década de la vida y con rara afectación ocular o auditiva²⁵.

Manifestaciones clínicas renales

Se observa hematuria microscópica desde el nacimiento o en los primeros meses de vida²⁶. A medida que estos pacientes crecen, empiezan a mostrar signos adicionales de enfermedad renal, como proteinuria e hipertensión arterial²⁷. En algunos pacientes se produce hematuria visible, a menudo episódica²⁸. En cuanto a la proteinuria se desarrolla en todos los varones afectos con herencia ligada al cromosoma X y en varones y mujeres con herencia autosómica recesiva y puede evolucionar a síndrome nefrótico¹⁴.

Manifestaciones clínicas oculares

Las manifestaciones oculares son raras en la infancia y aumentan en frecuencia y gravedad con la edad. Los tipos de defectos oculares descritos afectan principalmente al cristalino y a la retina, siendo menos probable que afecten a la córnea²⁷. Las anomalías oculares características incluyen opacidades corneales, lenticono anterior, cataratas y anomalías retinianas¹⁷.

En las personas con síndrome de Alport, especialmente en los varones, la cápsula del cristalino se debilita y carece de la fuerza estructural necesaria para conservar la forma típica. Como consecuencia, con el tiempo, la parte central del cristalino se abulta hacia la cámara anterior del ojo, una afección conocida como lenticono anterior²³. Se produce en aproximadamente el 15% al 20% de los pacientes con síndrome de Alport ligado al cromosoma X y autosómico recesivo²⁷, considerado patognomónico de la enfermedad^{14,27}. Suele ser bilateral y se produce una pérdida gradual de la agudeza visual²⁸. Esto también puede provocar la formación de cataratas, que ocurren después de la curación de pequeñas divisiones parciales que se rompen del lenticono²⁹.

Las retinopatías que se observan comúnmente en el Síndrome de Alport incluyen retinopatías de manchas centrales y retinopatías de manchas periféricas que tienen poco o ningún efecto en la agudeza visual y no requieren tratamiento²⁹. En raras ocasiones, los pacientes también pueden presentar distrofia corneal polimorfa posterior y agujeros maculares gigantes que afectan a la visión²⁷.

Manifestaciones clínicas auditivas

La afectación en el oído es de tipo neurosensorial, se produce una pérdida de audición simétrica y bilateral para los sonidos de alta frecuencia, generalmente a partir de los 10 años de vida^{5,16}, y muy raramente progresa a una sordera completa¹⁹. Aproximadamente el 12% de las mujeres y el 90% de los hombres con SALX presentan pérdida de audición a los 40 años, lo que contrasta con el SAAD, en el que la sordera

es menos frecuente ¹⁷.

El síndrome de Alport tiene manifestaciones atípicas como: leiomiomatosis, anomalías vasculares (aneurismas aórticos) y agujeros retinianos gigantes². La leiomiomatosis se da principalmente en el esófago, que puede provocar dolor retroesternal o epigástrico, disfagia, vómitos postprandiales, pero también puede ocurrir en el árbol traqueobronquial²⁶ y ocurre en casos raros de SALX ⁴.

DIAGNÓSTICO

El síndrome de Alport en adultos es una causa importante de enfermedad renal, y a menudo hay antecedentes familiares de enfermedad renal y potencialmente también de sordera y problemas oculares ⁴.

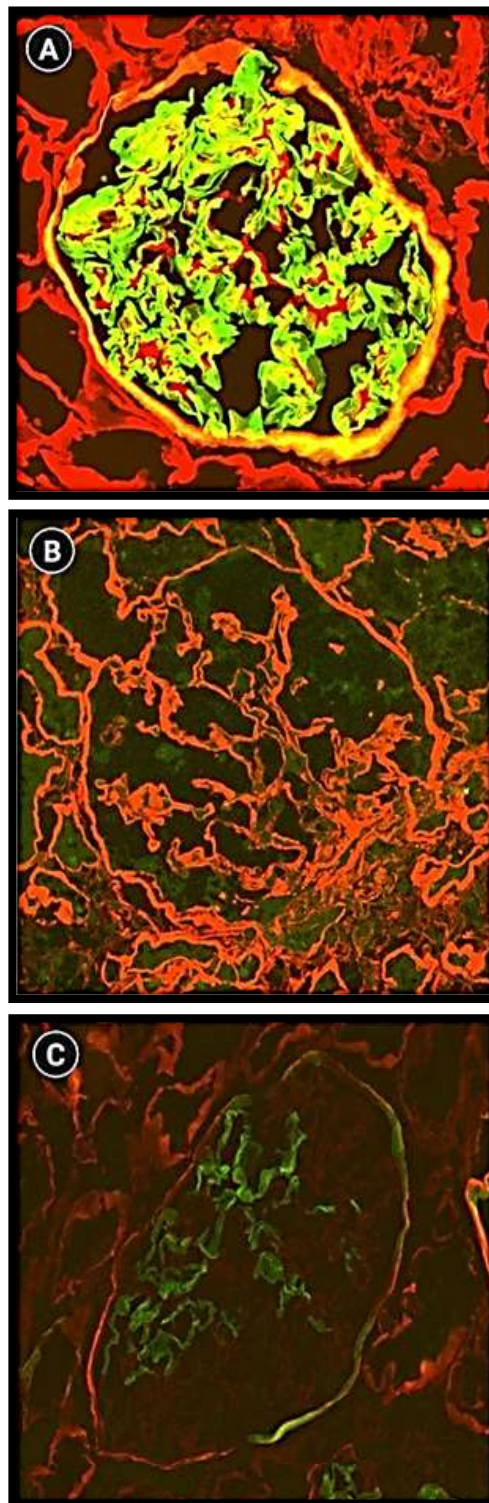
Las pruebas genéticas de secuenciación masiva son el método de elección para el diagnóstico de esta patología ¹³. Se deben estudiar los 3 genes implicados, es decir, COL4A3, COL4A4 y COL4A5; sin embargo, dada la dificultad para acceder a estas pruebas genéticas en nuestro país, se puede recurrir a la biopsia renal.

En estadios tempranos puede no haber hallazgos en la microscopía óptica de luz ²⁵. Con la progresión de la enfermedad, las asas capilares glomerulares se vuelven irregularmente gruesas y se produce una glomeruloesclerosis segmentaria o global ³⁰. También se puede encontrar proliferación celular endocapilar/mesangial difusa ³¹.

En la inmunofluorescencia, inicialmente, no se encuentran complejos inmunes. Con el tiempo se pueden observar depósitos granulares de C3, IgM y C1q en los glomérulos con lesiones segmentarias ²⁵. Sin embargo, estos datos no son concluyentes, por lo que se puede usar la inmunofluorescencia de la cadena $\alpha 5$ tipo IV.

La tinción inmunofluorescente de colágeno $\alpha 5$ tipo IV puede ayudar al diagnóstico, ya que su ausencia es común en ciertos pacientes, especialmente varones con la forma ligada al cromosoma X (las mujeres pueden mostrar una tinción irregular debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X) (*Figura 2*) ²⁸.

Figura 2. Tinción inmunofluorescente del colágeno IV ($\times 200$).



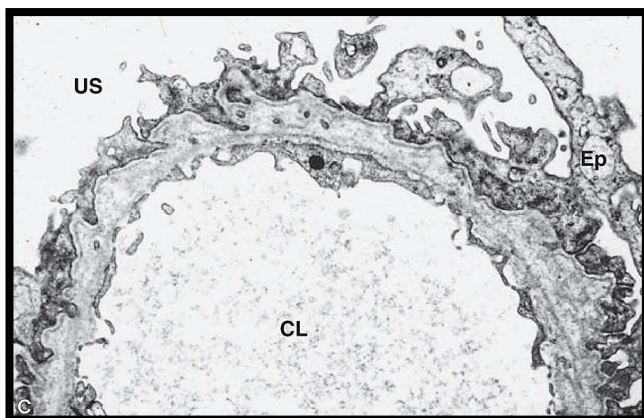
Notas: El tejido de control normal revela tanto la tinción de la cadena $\alpha 2$ (rojo) como la tinción de la cadena $\alpha 5$ (verde) a lo largo de la membrana basal glomerular y la cápsula de Bowman (A). El síndrome de Alport ligado al cromosoma X masculino revela una pérdida completa de la cadena $\alpha 5$ (B), mientras que el síndrome de Alport heterocigoto femenino muestra una pérdida parcial de la cadena $\alpha 5$ (C).

Fuente: Lee, K. B., Jung, M., & Lim, B. J. (2024). Pathological diagnosis of Alport syndrome. *Kidney Research And Clinical Practice*.

<https://www.krcp-ksn.org/journal/view.php?doi=10.23876/j.krcp.24.063>

Estos datos en ocasiones pueden generar dudas en el diagnóstico o no llegar con certeza, y muchas veces los cambios estructurales de la MBG solamente pueden ser observados con el microscopio electrónico. El adelgazamiento y engrosamiento con aspecto laminar de la MBG es un hallazgo típico descrito en la microscopía electrónica¹⁵. El engrosamiento de la MBG puede seguir el patrón clásico de tejido en cesta o canasta, en el que fragmentos cortos de fibrillas se orientan perpendicularmente a la MBG¹⁷. 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 (*Figura 3*)²¹.

Figura 3. Microscopía electrónica en un paciente con Síndrome de Alport.



Notas: Las membranas basales glomerulares en pacientes con síndrome de Alport ligado al cromosoma X muestran fragmentación o «astillamiento» de la lámina densa; esta lesión suele observarse en pacientes con proteinuria creciente y enfermedad renal progresiva.

Abreviaturas: CL=lumen capilar; Ep=célula epitelial; US=espacio urinario.

Fuente: G. Rennke, H & M. Denker, B. (2014). Renal pathophysiology: the essentials. Wolters Kluwer.

El diagnóstico puede apoyarse o confirmarse por la presencia de pérdida de audición o hallazgos oculares patognomónicos en algunos pacientes²⁸.

TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe una cura para el SA y solo hay medidas para retrasarla, por lo que se recomienda el uso de fármacos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) para bloquear el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)³². Estos medicamentos reducen la

proteinuria y parte del proceso de fibrosis renal⁶, así como la tensión biomecánica en la MBG anormal¹¹. Las recomendaciones terapéuticas actuales sugieren iniciar el tratamiento con un IECA en el momento del diagnóstico en aquellos con síndrome de Alport ligado al cromosoma X y en todos los pacientes con síndrome de Alport autosómico recesivo¹⁸. Los pacientes con SAAD y las mujeres con SALX deben ser tratados con IECA o ARA-II tras la aparición de albuminuria¹⁵.

Los individuos que tienen variantes patogénicas digénicas COL4A3 y COL4A4, deben ser tratadas con bloqueo del sistema SRAA desde el momento del diagnóstico por su riesgo de insuficiencia renal y, así como los individuos con una patogenia heterocigótica COL4A3 o COL4A4. Estas recomendaciones son las mismas para niños y adultos⁹.

En etapas avanzadas, cuando la función renal está gravemente afectada, se pueden considerar opciones de terapia de reemplazo renal, como diálisis o trasplante de riñón, como un enfoque de tratamiento²³.

La audición y la visión deben ser evaluadas de manera anual o bianual en niños, desde los 7 a 8 años, sobre todo en los varones. Si el paciente presenta lenticono puede ser corregido con reemplazo del cristalino²⁵. En cuanto al agujero macular existen técnicas quirúrgicas, como la vitrectomía vía pars plana (VPP) mínimamente invasiva combinada con el pelado de la membrana limitante interna, que hoy en día es la técnica más popular para el tratamiento del agujero macular²²; pero en general se usan las medidas de apoyo para la pérdida auditiva y la discapacidad ocular en pacientes afectados¹⁴. Los audífonos y los implantes cocleares son intervenciones eficaces²⁸.

FUTUROS TRATAMIENTOS

- **Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2):**

Un pequeño estudio piloto con dapagliflozina en cinco pacientes pediátricos con SA dio como resultado una reducción del 22% de la proteinuria tras 12 semanas de tratamiento³³. Se observó que una dosis media de dapagliflozina reducía la proteinuria en tres

pacientes con SAAR y disminución de la función renal³⁴. Se necesitan ensayos más amplios con un mayor número de pacientes con síndrome de Alport para determinar si los iSGLT2 aportarán beneficios clínicos a estas personas, aunque su uso se está popularizando cada vez más a la espera de datos más sólidos¹⁷.

- **Metformina:**

En un modelo de ratón con SA, el uso de metformina redujo la proteinuria y mejoró la progresión de la enfermedad renal. La metformina suprimió la inflamación renal, la fibrosis y la lesión glomerular¹².

- **Chaperonas:**

Las mutaciones sin sentido pueden dar lugar a la producción de proteínas mal plegadas, que quedan retenidas en el retículo endoplasmático¹⁸.

El plegamiento incorrecto de proteínas en el retículo endoplasmático (RE) conduce a la pérdida de la función o a un efecto tóxico denominado estrés del RE en enfermedades genéticas causadas por mutaciones genéticas¹². Las chaperonas podrían conducir a la estabilización de la formación de triple hélice seguida de una formación de una MBG estable¹⁵. El tratamiento de modelos celulares del síndrome de Alport con la chaperona sodio-4-fenilbutirato ha mostrado una reducción del estrés del retículo endoplasmático y puede facilitar el transporte extracelular de la cadena $\alpha 5$ ¹⁸.

- **Terapia de edición genómica:**

Es una técnica experimental que tiene como objetivo corregir genes defectuosos para curar una enfermedad. Si el gen normal sustituye al alelo anormal, habrá proliferación de estas nuevas células modificadas que pueden generar la proteína deseada en cantidades suficientes para restablecer un fenotipo normal¹².

Otro enfoque de la edición génica que puede explorarse en el síndrome de Alport es la reactivación del cromosoma X. Dado que el fenotipo de las mujeres con síndrome de Alport ligado al cromosoma X puede variar en función de la lionización del cromosoma X, un posible tratamiento del síndrome de Alport ligado al cromosoma X en las mujeres podría ser la

reactivación de la copia sana del gen COL4A5 en el cromosoma X inactivado¹⁸.

PRONÓSTICO

En la enfermedad recesiva, la insuficiencia renal será clínicamente relevante al final de los 20 años, para ambos sexos. En cuanto a la enfermedad ligada al cromosoma X, la mayoría de los hombres (90%) desarrollan un cuadro clínico de insuficiencia renal a los 40 años, mientras que las mujeres tienen entre un 15-30% de riesgo de desarrollar insuficiencia renal a los 60 años. Sin embargo, a pesar del tratamiento temprano con estos fármacos, todavía hay una caída residual y progresiva en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de aproximadamente 4 ml/min por año¹⁶. Aunque el 0.3 y el 2.3% de los casos requieren terapia de reemplazo renal⁵.

DISCUSIÓN

El Síndrome de Alport es una enfermedad genética, con la mayoría de la literatura clasificándose en tres modos de herencias, pero los autores de este artículo han añadido un cuarto: el digénico, mencionado en bibliografías más recientes.

Se observa una discrepancia entre lo dicho en epidemiología y lo dicho en tipos de herencia, esto es porque se llevó a cabo un estudio en población sin enfermedad renal conocida, y los resultados mostraron que SALX se dio en al menos uno de cada 2320 individuos. El SAAD afecta a uno de cada 106, el SAAR afecta a uno de cada 88 866 y las variantes digénicas en al menos uno de cada 44 793¹⁰. Sin embargo, se dice que la más frecuente (alrededor del 80-85%) es la ligada al cromosoma X²², que el 15% se hereda de forma autosómica recesiva (SAAR) y el 5% restante, de forma autosómica dominante (SAAD)^{2, 13} y que solo unos pocos tienen la variante digénica²⁴. Esto es debido a que ese es el orden en el que se presentan manifestaciones clínicas, pasando muchas de ellas desapercibidas por la falta de signos y síntomas.

Las manifestaciones clínicas inician con hematuria desde la infancia, y dependiendo del tipo de herencia, pueden desarrollar manifestaciones auditivas y oculares, aunque en una edad más avanzada.

Sobre el diagnóstico, dadas las limitaciones de conseguir pruebas genéticas en nuestro país, se puede recurrir a la biopsia renal, siempre enfatizando que la mayoría de los datos para su diagnóstico se observan bajo el microscopio electrónico.

Es importante el diagnóstico temprano para iniciar un tratamiento con un IECA o un ARA-II, además de un seguimiento para las complicaciones oculares y auditivas en caso de ser necesario.

Se están investigando nuevos tratamientos para el síndrome de Alport que sean curativos, aunque existe un largo camino para que sea una realidad.

CONCLUSIONES

A lo largo del texto, se presenta una revisión exhaustiva de la literatura existente, abordando aspectos clave como la patogenia, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad genética. A través de un análisis de 34 artículos seleccionados, se destaca que el SA es una de las enfermedades renales hereditarias más comunes, con manifestaciones que incluyen hematuria, proteinuria, pérdida auditiva neurosensorial y anomalías oculares, derivadas de mutaciones en los genes del colágeno tipo IV.

Los hallazgos sugieren que el diagnóstico se basa en pruebas genéticas y biopsias renales, aunque el acceso a estas puede ser limitado en algunas regiones. Las recomendaciones actuales apuntan al uso de Inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y Antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARA II) como tratamientos efectivos para manejar la enfermedad y retrasar su progresión. Sin embargo, aún no existe una cura definitiva, lo que subraya la necesidad de continuar investigando nuevos enfoques terapéuticos.

Este artículo resalta la complejidad del Síndrome de Alport y la importancia de un enfoque multidisciplinario en su diagnóstico y tratamiento. La identificación temprana y un manejo adecuado son esenciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y mitigar las complicaciones asociadas con esta enfermedad. La investigación continua es crucial para el desarrollo de tratamientos más efectivos

y potencialmente curativos en el futuro.

REFERENCIAS

- Galán, I., Galbis, L., Martínez, V., Roca, S., Ramos, F., González, J., Piñero, J. & Guillén, E. (2024). El manejo multidisciplinar mejora el diagnóstico genético de las enfermedades renales hereditarias en la era de next generation sequencing (NGS). *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*, 44 (1), 69-76. <https://www.revistanefrologia.com/es-el-manejo-multidisciplinar-mejora-el-articulo-S021169952200176X>
- Rivero, W; Camelo, G; Augusto, C & Gamboa, G. (2022). Síndrome de Alport: una genómica para tener presente. *Revista Peruana de Ciencias de la Salud*, 4(2), 103-106. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8581029>
- Blázquez Gómez, C. J., Díaz Anadón, L. R., Pérez Pérez, A., Ordóñez Álvarez, F. A., & Santos Rodríguez, F. (2022). Fenotipos inesperados en el síndrome de Alport: La necesidad del estudio genético. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 120(6), e268-e271. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/v120n6a14.pdf>
- Mabillard, H., Ryan, R., Tzoumas, N., Gear, S., & Sayer, J. A. (2024). Explaining Alport syndrome—lessons from the adult nephrology clinic. *Journal Of Rare Diseases*, 3(1). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11088994/>
- Agresott-Mancera, E. C., Cetina-Beltrán, E. D., Amador-Canals, A. C., Vargas-Rodríguez, L. J., Solano-Jaimes, I. K., & Fuentes-Rodríguez, N. (2024). Síndrome de Alport. *Medicina Interna de México*, 40(1), 78-82. <https://medicinainterna.org.mx/article/sindrome-de-alport/>
- Barreto, H., Magalhães de Freitas Dutra, V., Maciel, L., Machado de Araújo, W., Ribeiro, E., Rosauro de Mello, C., Rangel, R., Smit, G., Rocha de Oliveira, A., Costa de Barros, M., Dos Santos Neto, C., Oliveira de Freitas, C., Silva, L., Barbosa, M., Lopes, L., Ribeiro, G & Santiago, I. (2024). Síndrome de Alport: manejo terapêutico atualizado. *Journal of Medical and Biosciences Research*, 1(3), 731 – 736. <https://journalmbr.com.br/index.php/jmbr/article/view/153>
- Mahrous, N. N., Jamous, Y. F., Almatrafi, A. M., Fallatah, D. I., Theyab, A., Alanati, B. H., Alsagaby, S. A., Alenazi, M. K., Khan, M. I., & Hawsawi, Y. M. (2023). A Current Landscape on Alport Syndrome Cases: Characterization, Therapy and Management Perspectives. *Biomedicines*, 11(10). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10604007/>
- Kashtan, C. E. (2021). Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *American Journal Of Kidney Diseases*, 77(2), 272-279. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(20\)30734-4/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(20)30734-4/fulltext)
- Savige, J., Lipska-Zietkiewicz, B. S., Watson, E., Hertz, J. M., Deltas, C., Mari, F., Hilbert, P., Plevova, P., Byers, P., Cerkauskaite, A., Gregory, M., Cerkauskiene, R., Ljubanovic, D. G., Becherucci, F., Errichiello, C., Massella, L., Aiello, V., Lennon, R., Hopkinson, L., ..., Flintner, F. (2022). Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(1), 143-154. https://journals.lww.com/cjasn/abstract/2022/01000/guidelines_for_genetic_testing_and_management_of.24.aspx
- Gibson, J; Fieldhouse, R; Chan, M; Sadeghi-Alavijeh, O; Burnett, L; Izzi, V; Persikov, A; Gale, D; Storey, H; Savige, J. (2021). Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3–COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *JASN* 32(9):p 2273-2290. https://journals.lww.com/jasn/abstract/2021/09000/prevalence_estimates_of_predicted_pathogenic.21.aspx
- Yu, A. S. L., Chertow, G. M., Luyckx, V., Marsden, P. A., Skorecki, K., & Taal, M. W. (2021). *Brenner y Rector. El riñón*. Elsevier Health Sciences.
- Chávez, E., Rodríguez, J., Drexler, Y & Fornoni, A. (2022). Novel Therapies for Alport Syndrome. *Frontiers en Medicina*, 9. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.848389/full>

13. Sienes Bailo, P., Bancalero Flores, J., Lahoz Alonso, R., Santamaría González, M., Gutiérrez Dalmau, A., Álvarez de Andrés, S. & Izquierdo Álvarez, S. (2021). Nueva variante en el gen COL4A3: etiología de un síndrome de Alport tipo 2 en varón de 38 años con sospecha de nefritis hereditaria. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(3), 457-462. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/almed-2021-0027/html>
14. Lorenzo, M., Fraile, M. & Macías, J. (2021). *Nefrología y Urología*. Ediciones Universidad Salamanca. <https://eusal.es/eusal/catalog/book/978-84-1311-481-1>
15. Reiterová, J., & Tesař, V. (2023). Current and Future Therapeutical Options in Alport Syndrome. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(6), 5522. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5522>
16. Santos, GFS, Costa, KO, Lopes, LB, Almeida, MELS de, Machado, MA da SL, Farias, QCS, & Franco, SA de S. (2024). La importancia del diagnóstico precoz y de las intervenciones terapéuticas en el síndrome de Alport. *Revista Brasileira de Revisión de la Salud*, 7 (4), 01-12. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/71674>
17. De Gregorio, V., Caparali, E. B., Shojaei, A., Ricardo, S., & Barua, M. (2023). Alport syndrome: Clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Medicine*, 5(5), 100631. [https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595\(23\)00040-7/fulltext](https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595(23)00040-7/fulltext)
18. Quinlan, C., & Rheault, M. N. (2021). Genetic basis of type IV collagen disorders of the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(7), 1101-1109 https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2021/07000/genetic_basis_of_type_iv_collagen_disorders_of_the.19.aspx
19. Moscoso Castañeda, D. P., y Moreno Patiño, D. F. (2023). Hipoacusia neurosensorial en el Síndrome de Alport: una revisión sistemática. *Areté*, 23(1), 43-51. <https://arete.iberu.edu.co/article/view/art.23105>
20. Jang, Y & Ho Jung, J. (2024). Alport syndrome and eye. *Kidney Research and medical practice*. <https://krpc-ksn.org/journal/view.php?doi=10.23876/j.krpc.24.080>
21. Furlano, M., Pybus, M., Ars, E & Torra, M. (2021). Síndrome de Alport: respuestas clave para la práctica clínica en nefrología. *NefroPlus*; 13 (1), 1-9. <https://revistanefrologia.com/es-sindrome-alport-respuestas-clave-practica-articulo-X1888970021009720>
22. López, J. M & Irós, M. (2021). Agujero macular bilateral en síndrome de Alport. *Oftalmología Clínica y Experimental*, 14(1), 42-48. <https://revistaoce.com/index.php/revista/article/view/46>
23. Adone, A., & Anjankar, A. (2023). Alport Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*, 15 (10), e47129. <https://www.cureus.com/articles/176310-alport-syndrome-a-comprehensive-review#!/>
24. Puapatanakul, P., & Miner, J. H. (2024). Alport syndrome and Alport kidney diseases – elucidating the disease spectrum. *Current Opinion In Nephrology and Hypertension*, 33(3), 283-290. https://journals.lww.com/co-nephrol/hypertens/fulltext/2024/05000/alport_syndrome_and_alport_kidney_diseases__3.aspx
25. Courville, K., Núñez-Samudio, V., & Landires, I. (2021). Síndrome de Alport: una actualización en fisiopatología, genética, diagnóstico y tratamiento. *Revista De Nefrología, Diálisis y Trasplante*, 41(1), 62-71. <http://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/619>
26. Elamide, BC et al. Síndrome de Alport: Relato de caso. *Revista do Hospital Universitário Getúlio Vargas*, 10(2), 35-38. <https://periodicos.ufam.edu.br/index.php/revistahugv/article/view/9705>
27. Sargazi, M., Dehghani, S., Dahmardeh, M., & Mohammadi, S. O. (2023). Ocular Manifestations of Alport Syndrome: Report and Comparison of Two Cases. *Cureus*. <https://www.cureus.com/articles/193882-ocular-manifestations-of-alport-syndrome-report-and-comparison-of-two-cases#!/>
28. Hou-Xuan, H., I-Jung, T., & Greenbaum, L. A. G. (2024). Alport syndrome: Expanding diagnosis and treatment. *Pediatrics & Neonatology*, [https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572\(24\)00191-8/fulltext](https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572(24)00191-8/fulltext)
29. Ramakrishnan, R., Shenoy, A., & Meyer, D. (2022). Ocular Manifestations and Potential Treatments of Alport Syndrome: A Systematic Review. *Journal of ophthalmology*, 9250367. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/9250367>
30. Lee, K. B., Jung, M., & Lim, B. J. (2024). Pathological diagnosis of Alport syndrome. *Kidney Research And Clinical Practice*. <https://www.krpc-ksn.org/journal/view.php?doi=10.23876/j.krpc.24.063>
31. Sánchez, M & Guerrero, G. (2022). Glomerulonefritis C3 en un paciente con Síndrome de Alport: un caso raro. *Revista Colombiana De Nefrología*, 9 (1), e491. <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/491>
32. Martínez-Martínez, F. M., Rodríguez-Martínez, Y. S., López-Pacheco, D. J., Pérez-Hernández, J. A., & Sánchez-Martínez, D. V. (2024). Síndrome de Alport. *TEPEXI Boletín Científico De La Escuela Superior Tepeji Del Río*, 11(21), 26-28. <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/tepexi/article/view/11609>
33. Liu, J., Cui, J., Fang, X., Chen, J., Yan, W., Shen, Q., & Xu, H. (2021). Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Inherited Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study. *Kidney International Reports*, 7(3), 638-641. [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(21\)01609-0/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(21)01609-0/fulltext)
34. Song, Z., Li, Y., Zhou, X., & Zhang, H. (2022). Efficacy of Dapagliflozin in Adult Autosomal Recessive Alport Syndrome. *Kidney International Reports*, 7(9), 2116-2117. [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(22\)01474-7/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(22)01474-7/fulltext)

Citar como: López Sántiz AE, Villatoro Pérez TY, Gutiérrez Maza YG. Síndrome de Alport: Un análisis integral de su patogenia, diagnóstico y tratamiento. *AMU*. 2025;4(1):22-32. Doi: [10.31644/AMU.V04.N01.2025.A03](https://doi.org/10.31644/AMU.V04.N01.2025.A03).