



## Promoción del diagnóstico y el tratamiento precoces del síndrome de Alport

Clifford E. Kashtan, MD

Antes (en los años 1990 y principios de los 2000) no se aceptaba universalmente la idea de que el síndrome de Alport debía diagnosticarse al principio de la vida. “¿Por qué hacer el diagnóstico?” me preguntarían mis colegas. “No puedes hacer nada al respecto, los padres se asustarán y la familia nunca tendrá un seguro de salud”. Pasemos a 2019: puede que el diagnóstico del síndrome de Alport siga siendo aterrador, pero ahora sabemos que la intervención precoz puede retrasar la progresión a IRT (Gross *et al*, *Kidney Int* 2012;81:494-501; Temme *et al*, *Kidney Int* 2012;81:779-783), y la Affordable Care Act (Ley de Asistencia Asequible), al menos por ahora, prohíbe que las compañías de seguros médicos nieguen cobertura a las personas con síndrome de Alport o les cobren primas más altas. ¿Cómo pueden los nefrólogos aprovechar mejor estas oportunidades para atender a las personas con síndrome de Alport?

El primer paso consiste en crear un marco diagnóstico inclusivo que favorezca el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento profiláctico eficaz. Este fue el motivo que nos impulsó a crear un Grupo de Trabajo de Clasificación del Síndrome de Alport, que elaboró un informe titulado “Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha$ 345” (Kashtan *et al*, *Kidney Int* 2018;93:1045-1051, PMID 29551517). Proponemos aplicar el diagnóstico de síndrome de Alport a las personas con cualquier mutación genética que interfiera en la síntesis, el depósito y el funcionamiento normales de la red de colágeno IV  $\alpha$ 345 de las membranas basales. Según este esquema, el fenotipo de Alport varía desde un trastorno renal no progresivo hasta una enfermedad multisistémica progresiva, con un espectro genético que incluye una herencia ligada al cromosoma X, autosómica recesiva, autosómica dominante y digénica.

Herencia	Genes afectados	Estado genético
Ligada al cromosoma X	COL4A5	Hemicigoto (varón) Heterocigoto (mujer)
Autosómica recesiva	COL4A3 o COL4A4	Homocigoto o heterocigoto compuesto
Autosómica dominante	COL4A3 o COL4A4	heterocigoto
Digénica	COL4A3, COL4A4 o COL4A5	Mutaciones de COL4A3 y COL4A4 en <i>trans</i> Mutaciones de COL4A3 y COL4A4 en <i>cis</i> Mutaciones en COL4A5 y COL4A3 o COL4A4

Este enfoque se basa principalmente en los resultados de la secuenciación génica, y hace menos hincapié en signos y síntomas extrarrenales específicos y hallazgos anatomopatológicos renales que los esquemas de clasificación anteriores. Además, este enfoque modifica algunas de las formas de pensar en las personas con mutaciones que afectan a la red de colágeno IV  $\alpha$ 345 en términos de diagnóstico y evolución del paciente:

- Las mujeres con mutaciones heterocigotas en *COL4A5* no son “portadoras” del síndrome de Alport ligado al cromosoma X; tienen síndrome de Alport ligado al cromosoma X y corren riesgo de nefropatía progresiva.
- De manera análoga, los pacientes con mutaciones heterocigotas en *COL4A3* o *COL4A4* no son “portadoras” de un síndrome de Alport autosómico recesivo; tienen un síndrome de Alport autosómico dominante y corren riesgo de nefropatía progresiva.
- Los pacientes con debilitamiento de la membrana basal glomerular y una mutación en *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5* tienen síndrome de Alport, con el resultado de que se elimina como diagnóstico “nefropatía por membrana basal fina” (una descripción patológica en lugar de una entidad patológica diferenciada).
- Los pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria focal (GESF) en la biopsia y mutación en *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5* tienen síndrome de Alport, no una forma genética de GESF.

La aplicación de este enfoque tiene múltiples ventajas:

- El establecimiento del diagnóstico de síndrome de Alport determina que una persona tiene una enfermedad hereditaria que conlleva el riesgo de progresión a IRT, lo que debe dar lugar a una estrecha supervisión del paciente y la evaluación de familiares en riesgo.
- El diagnóstico precoz del síndrome de Alport facilita la monitorización de la aparición de albuminuria y proteinuria, las indicaciones actuales para iniciar el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II (Kashtan *et al*, *Pediatr Nephrol* 2013;28:5-11).
- Un diagnóstico de síndrome de Alport permite la conexión con grupos fuertes de defensa y apoyo de pacientes como la Alport Syndrome Foundation.

El diagnóstico precoz (quizá una palabra mejor sea “acelerado”) es importante tanto en adultos como en niños. Cuanto mayor es la filtración glomerular cuando se inicia el tratamiento, más se retrasa la IRT (véase Gross *et al*, anteriormente citado). Además, el diagnóstico en adultos, incluso en los que ya han avanzado a IRT, brinda la oportunidad de establecer el diagnóstico en adultos y niños relacionados.

Este enfoque también afronta algunos obstáculos. La cobertura de seguro para la secuenciación genética es variable y el costo puede superar los medios financieros de una familia. Algunas mutaciones en *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5* no se detectan mediante métodos de secuenciación actuales. Las personas pueden temer volver a los días previos a la ley ACA, cuando a quienes tenían afecciones preexistentes se les podía negar el seguro de salud o cobrarles enormes primas. Cuando no es posible

establecer un diagnóstico genético, el médico sigue las recomendaciones terapéuticas publicadas si sospecha la presencia de síndrome de Alport. Todos podemos contribuir a mejorar los resultados en los pacientes con síndrome de Alport mediante un diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento, si puede ser antes de que la función renal empiece a deteriorarse.

*En el momento de la publicación de este artículo, el Dr. Kashtan era profesor de pediatría en la División de Nefrología del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota. El Dr. Kashtan tenía relaciones de consulta con Regulus Therapeutics, Reata Pharmaceuticals, Retrophin, Boehringer-Ingelheim y Daiichi Sankyo. Había sido investigador de centro en los ensayos CARDINAL (Reata) y HERA (Sanofi-Genzyme) y anteriormente había recibido financiación para investigación del Novartis Institute for Biomedical Research. El Dr. Kashtan se jubiló de la práctica clínica en diciembre de 2020. Sigue formando parte del Comité Médico Asesor de la Alport Syndrome Foundation.*