

SÍNDROME DE ALPORT: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

ALPORT SYNDROME: A DIAGNOSTIC CHALLENGE IN PROGRESSIVE KIDNEY DISEASE. CASE REPORT

Valentina Antonia Barrera Meza(1), Jaime Ignacio Torres Oporto(1), Vicente Joaquín Soto Zúñiga(1), Benjamín Enrique Cataldo Rubio(1), Valeria Christina Sánchez Hernández (2).

(1) Interno de Medicina, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

(2) Médica en Etapa de Formación y Destinación (EDF), Servicio de Salud O Higgins, CESFAM Dr. Rienzi Valencia González, Rengo, Chile.

Correspondencia a: valentina.barrera.m@usach.cl

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad genética caracterizada por hematuria, proteinuria progresiva y compromiso multisistémico, causada por mutaciones en COL4A3, COL4A4 y COL4A5. **PRESENTACIÓN DE CASO:** Presentamos el caso de una paciente de 31 años con hipertensión arterial, alteración de creatinina plasmática y proteinuria desde los 12 años, sin seguimiento. A los 18 años presentó baja de peso, equimosis frecuentes y proteinuria, diagnosticándose enfermedad renal crónica, con biopsia renal compatible con glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) corticorresistente con deterioro de la función renal progresiva hasta llegar a etapa 5 en 2024. El estudio genético confirmó mutación en COL4A5, forma ligada al cromosoma X. La paciente inició terapia de reemplazo renal y luego trasplante renal con donante vivo no relacionado siendo exitoso en la evolución clínica global y del injerto. **DISCUSIÓN:** Este caso resalta la importancia del diagnóstico precoz para evitar la progresión a insuficiencia renal el rol del estudio genético como herramienta esencial ante nefropatías crónicas de origen incierto, al ofrecer una mayor precisión diagnóstica y valiosa información pronóstica. Llama la atención la falta de evaluaciones auditivas y oftalmológicas, que son manifestaciones extrarrenales características del SA que se deben buscar activamente. Este caso enfatiza el valor del enfoque genético temprano para mejorar el pronóstico de pacientes con sospecha de enfermedades renales hereditarias.

PALABRAS CLAVE: Nefritis hereditaria; Enfermedad Renal Crónica; Trasplante de Riñón.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alport syndrome (AS) is a hereditary genetic disorder characterized by hematuria, progressive proteinuria, and multisystem involvement, due to mutations in the COL4A3, COL4A4, or COL4A5 genes. **CASE PRESENTATION:** We report the case of a 31-year-old female patient with hypertension and elevated creatinine since the age of 12, who lacked follow-up and treatment. At 18, she developed non-intentional weight loss, frequent bruising, and proteinuria. She was diagnosed with chronic kidney disease (CKD), renal biopsies showed focal segmental glomerulosclerosis, and a progressive decline in renal function, culminating in end-stage renal disease by 2024. Genetic study confirmed a COL4A5 mutation (X-linked AS). She started peritoneal dialysis and underwent a successful kidney transplant from a living unrelated donor. **DISCUSSION:** This case highlights the critical importance of early diagnosis, as a lack of timely intervention prevented the use of therapies that could have slowed disease progression and supports the use of genetic testing in cases of unexp-

lained CKD. Furthermore, the absence of audiologic and ophthalmologic evaluations exemplifies the frequent underdiagnosis of AS-related extrarenal manifestations. Overall, this case reinforces current recommendations for early genetic testing in suspected hereditary nephropathies to enable timely management and improve long-term outcomes.

KEYWORDS: Kidney Transplantation; Nephritis, Hereditary; Chronic Kidney Disease.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad genética hereditaria, caracterizada por enfermedad renal crónica progresiva que puede alcanzar la etapa 5 en adultos jóvenes, asociada clásicamente a hematuria microscópica, trastornos oculares, e hipoacusia neurosensorial¹. Esta patología se origina por mutaciones en los genes que codifican las cadenas alfa del colágeno tipo IV, en particular, COL4A3, COL4A4 y COL4A5. Este síndrome afecta a la membrana basal glomerular del riñón², y puede ser autosómico dominante, autosómico recesivo (COL4A3/COL4A4) o ligado al cromosoma X (COL4A5). El SA autosómico dominante es la patología genética renal más frecuente y severa, con una prevalencia mundial estimada de 1 en cada 2000 personas³, mientras que la forma ligada al cromosoma X es la segunda etiología genética más común de insuficiencia renal². El objetivo principal de este trabajo es presentar el caso clínico con enfoque en los retos diagnósticos y terapéuticos, resaltando el diagnóstico precoz ante la complejidad genotípica de este síndrome, enfocándonos en el rol protagónico del diagnóstico genético y de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) en la ralentización de la progresión de la enfermedad.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 31 años, con antecedente de hipertensión arterial y un episodio de creatinina sérica elevada a los 12 años referido por la propia paciente, sin registros disponibles ni controles posteriores. No recibió tratamiento farmacológico ni presentó hospitalizaciones previas. Niega alergias, antecedentes familiares relevantes o hábitos tóxicos. Nació producto de un embarazo de término, parto vaginal eutócico.

En cuanto a los antecedentes gineco-obstétricos es nuligesta, con menarquia a los 14 años y ciclos menstruales irregulares de 30 días, usuaria de anticonceptivo inyectable trimestral. Posee escolaridad media completa, pertenece a la raza caucásica y se desempeña como dueña de casa.

A los 18 años consulta por baja de peso no intencionada durante el último año, estimada en al menos dos tallas de ropa. Además, refiere equimosis frecuentes ante mínimo trauma y caída de cabello abundante. Al examen físico no se describen hallazgos relevantes. Los exámenes generales confirman creatinina plasmática persistentemente elevada en 1.6 mg/dL, proteinuria de 24 horas de 3 gramos/día y sedimento de orina que evidencia cilindros hialinos. En centro de salud privado se diagnostica enfermedad renal crónica, iniciándose estudio etiológico con descarte de causas secundarias, obteniendo electroforesis de proteínas en suero sin hallazgos patológicos y exámenes inmunológicos (Anticuerpos ANA, perfil anti-ENA y ANCA) negativos. Se lleva a cabo biopsia renal en el año 2011, que informa Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). En 2018 se repite la biopsia renal incluyendo técnica de microscopía electrónica (ME), que revela arquitectura general conservada con fusión segmentaria de pedicelos, degeneración microvellosa aislada y membrana basal glomerular (MBG) de espesor y estructura conservada. No se identificaron cambios respecto a la biopsia previa, concluyendo GEFS con fibrosis intersticial y atrofia tubular mínima. Recibió un primer curso corticoidal, logrando remisión de la proteinuria hasta el año 2018, cuando presenta recidiva y se indica un segundo curso corticoidal con remisión parcial, con proteinuria persistente de 1 gramo/24h y un sedimento de orina sin hematuria. A partir de entonces, se observa un deterioro progresivo de la función renal (Figura 1).

En 2024 alcanza una VFG estimada por CKD-EPI de 10 mL/min/1,73m² con proteinuria de 4.21 gramos/24 hrs y sedimento con cilindros granulados finos. Se indica terapia de reemplazo renal mediante peritoneo diálisis manteniendo diuresis de aproximadamente 2.500 mL diarios, e inicia proceso de estudio para trasplante renal con donante vivo no relacionado.

Durante el estudio pretrasplante se realiza análisis genético excepcional dada la severidad del cuadro, el que no se realiza de rutina en el centro de trasplante, que resultó positivo para variante COL4A5 asociado a Síndrome de Alport, destacando un perfil compatible con metabolizadora lenta de Tacrolimus. En la evaluación pretrasplante se identifica mediante radiografía de cavidades paranasales espolón septal izquierdo no obstructivo, sin embargo, no se realiza audiometría. En el estudio inmunológico pretrasplante, destaca un panel de anticuerpos reactivos (PRA) del 17% por lo que se indica premedicación con timoglobulina (250 mg). El donante no requirió de estudio genético al tratarse de la pareja de la paciente.

En abril de 2025 se realiza trasplante renal donante vivo no relacionado sin incidentes, con tiempos de isquemia fría 33 minutos e isquemia caliente 25 minutos, con evolución favorable postoperatoria y disminución progresiva de la creatinina plasmática. Se mantuvo con inmunosupresión con metilprednisolona 500 mg con reducción gradual de la dosis asociado a tacrolimus 12 mg.

Fue dada de alta con creatinina plasmática de 0.94 mg/dL, VFG estimada por CDK-EPI de 83 mL/min/1.73m², índice proteinuria/creatininuria de 278 mg/g, y hematuria microscópica >30 eritrocitos por campo. Se realizó control imagenológico sin hallazgos patológicos mediante pielot-TAC (Figura 2). En el control ambulatorio a los 7 días de realizado el trasplante, se confirma remisión completa de la hematuria, con creatinina plasmática de 0.99 mg/dL, VFG estimada en 78 mL/min/1.73m² y un índice proteinuria/creatininuria de 119 mg/g.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación del caso clínico y sus imágenes, respetando los principios éticos y la anonimización de los datos personales.

DISCUSIÓN

El SA es una enfermedad infrecuente, con una prevalencia variable entre poblaciones que oscila entre 1 en 5.000 y 1 en 50.000 en estudios en Estados Unidos y países de Europa basados en experiencia clínica⁴. Sin embargo, estudios de cohortes con bases de datos genómicas identificaron variantes patógenas predichas de COL4A5 en aproximadamente de 1 de cada 2.320⁵, lo que sugiere una subestimación de la prevalencia real.

Del caso clínico expuesto, se desprende en base a la evolución clínica que fue compatible con un fenotipo severo de síndrome de Alport (SA), confirmado por la identificación genética de una variante en el gen COL4A5. La presentación de este caso respalda que la forma ligada al cromosoma X, pese a su forma más severa en varones, puede manifestarse de forma significativa en mujeres debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X y su relación con factores epigenéticos y ambientales mediante mecanismos etiopatogénicos aún desconocidos, como ha sido descrito en la literatura². La presentación clínica típica incluye hematuria, insuficiencia renal, anomalías oculares e hipoacusia neurosensorial. En el caso presentado, la paciente cursó con proteinuria desde etapas tempranas, con recurrencia de esta a pesar del tratamiento con corticoides, y evolución hacia terapia de reemplazo renal, es concordante con SA de progresión rápida, los cuales suelen asociarse a mutaciones severas con afectación de dominios críticos del colágeno⁶. No obstante, la literatura describe un espectro clínico amplio, desde personas asintomáticas hasta la insuficiencia renal que no está claramente relacionado con el gen causante ni tipo de variante, lo que contribuye al infra diagnóstico⁶.

En este sentido, la primera biopsia renal mostró una GEFS, un hallazgo inespecífico pero frecuente en pacientes con SA. Se ha reportado que hasta un 32% de los pacientes con SA autosómico dominante presentan GEFS como principal hallazgo histológico⁶. La segunda biopsia repitió el mismo hallazgo, sin embargo, destacó que en la ME no se observaron alteraciones en la membrana basal. Este hallazgo contrasta con lo esperado, ya que en las etapas iniciales es característico

el adelgazamiento y la división de la membrana basal glomerular (MBG), que progresan a un engrosamiento con patrón “tejido en canasta”⁴. Esos resultados reflejan la utilidad limitada de la biopsia renal y refuerzan el valor del estudio genético como herramienta diagnóstica por su alta precisión, que permite un diagnóstico temprano, orientar el pronóstico y guiar decisiones terapéuticas. Además, el estudio genético toma relevancia en los familiares directos de pacientes con SA ligado al cromosoma X, donde se recomienda realizar un estudio en cascada para el diagnóstico precoz en miembros de la familia y el modo de herencia³, adquiriendo un rol fundamental en la prevención y planificación familiar.

Otro aspecto relevante es la ausencia de manifestaciones clínicas extrarrenales. La paciente no presentó hipoacusia ni alteraciones visuales, aunque no se objetivó con estudios audiométricos ni oftalmológicos tras el diagnóstico de SA, momento en el que se debió haber buscado activamente alteraciones extrarrenales para su detección precoz y manejo correspondiente, lo que limitó la valoración integral de esta patología. La hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva de presentación característica en el SA, con prevalencia en adultos de hasta el 70% en algunos subtipos genéticos⁶. Asimismo, llama la atención que no se realizó una evaluación oftalmológica, que constituye otra manifestación relevante del SA descrita en un 15% de los pacientes que incluye cataratas, opacidades corneales, lenticono anterior y anomalías retinianas⁴. La falta de una evaluación completa auditiva y oftalmológica nos presenta una problemática relevante que se puede extrapolar a otros casos de SA; el infra diagnóstico de manifestaciones extrarrenales, por lo que se debe buscar activamente compromiso extrarrenal al momento de la sospecha, considerando que su ausencia no descarta la enfermedad.

El manejo con terapia de reemplazo renal refleja el desenlace habitual en casos que no son tratados precozmente. Es importante destacar que la intervención con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) ha demostrado retrasar la progresión hacia enfermedad renal etapa 5 en pacientes con enfermedad renal

crónica en diversas etiologías cuando se inicia tempranamente. Asimismo, se ha evidenciado beneficio incluso en pacientes con SA en presentaciones severas⁶. Los iSRAA disminuyen la tasa de pérdida de función renal al disminuir o revertir la albuminuria y controlar la presión arterial, estableciendo un efecto nefro protector⁷. En este caso, el retraso diagnóstico impidió iniciar esta terapia de forma oportuna.

El pronóstico del SA en pacientes trasplantados de riñón suele ser favorable, con buenos resultados en la mantención de la funcionalidad renal, ya que la afectación del colágeno tipo IV provocado por esta enfermedad no afectaría al injerto, con altas tasas de supervivencia y bajas tasas de complicaciones en pacientes trasplantados⁸.

El presente caso ilustra la evolución de una paciente con SA diagnosticado tardíamente, en quien la falta de confirmación genética precoz, pese a evidencias tempranas de daño renal, determinó una progresión hacia enfermedad renal crónica etapa 5. Resalta así la importancia de incorporar técnicas de secuenciación genética para el diagnóstico temprano y preciso de SA dado el amplio espectro clínico del síndrome y la inespecificidad de sus manifestaciones histológicas. Si bien la GEFS constituye un hallazgo frecuente, no es patognomónica y debe motivar al clínico a investigar su origen primario. En este contexto, el estudio genético ofrece mayor precisión diagnóstica y permite orientar adecuadamente el manejo y pronóstico. Asimismo, se refuerza la necesidad de considerar el SA dentro del diagnóstico diferencial de GEFS, especialmente cuando hay antecedentes de proteinuria persistente desde edades tempranas incluso en ausencia de manifestaciones extrarrenales.

En conjunto, este caso respalda las recomendaciones actuales de incorporar el diagnóstico genético como herramienta de primera línea ante la sospecha de nefropatías hereditarias, lo cual puede permitir una intervención más temprana y mejorar el pronóstico a largo plazo.

REFERENCIAS

- 1 Kashtan CE. Alport syndrome: Achieving early diagnosis and treatment. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021;77(2):272–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.026>
- 2 Martínez-Pulleiro R, García-Murias M, Fidalgo-Díaz M, García-González MÁ. Molecular basis, diagnostic challenges, and therapeutic approaches of Alport syndrome: A primer for clinicians. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(20):11063. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222011063>
- 3 Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2022;17(1):143–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04230321>
- 4 Gregorio VD, Caparali EB, Shojaei A, Ricardo S, Barua M. Alport syndrome: Clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med* 2023;5:100631. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631>.
- 5 Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Prevalence estimates of predicted pathogenic COL4A3-COL4A5 variants in a population sequencing database and their implications for Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2273–90. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020071065>.
- 6 Furlano M, Martínez V, Pybus M, Arce Y, Crespi J, Venegas MDP, et al. Clinical and genetic features of autosomal dominant Alport syndrome: A cohort study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021;78(4):560–570.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.02.326>
- 7 Egocheaga MI, Drak Y, Otero V. Classical nephroprotection: Renin angiotensin aldosterone system inhibitors. *Semergen* 2023;49 Suppl 1:102018. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102018>.
- 8 Katsuma A, Nakada Y, Yamamoto I, Horita S, Furu-sawa M, Unagami K, et al. Long-term survival in Japanese renal transplant recipients with Alport syndrome: a retrospective study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2018;19(1):249. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-1052-9>

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron financiamiento externo para la elaboración de este caso clínico.

Citar como: Barrera Meza, V., Torres Oporto, J., Soto Zúñiga, V., Cataldo Rubio, B., & Sánchez Hernández, V. Síndrome de Alport: un desafío diagnóstico en Enfermedad Renal Progresiva. *Reporte de un Caso Clínico. Revista Chilena De Estudiantes De Medicina*, 15(1), 39–44. <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2025.78972>

© 2025 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.

ANEXOS

1. FIGURAS

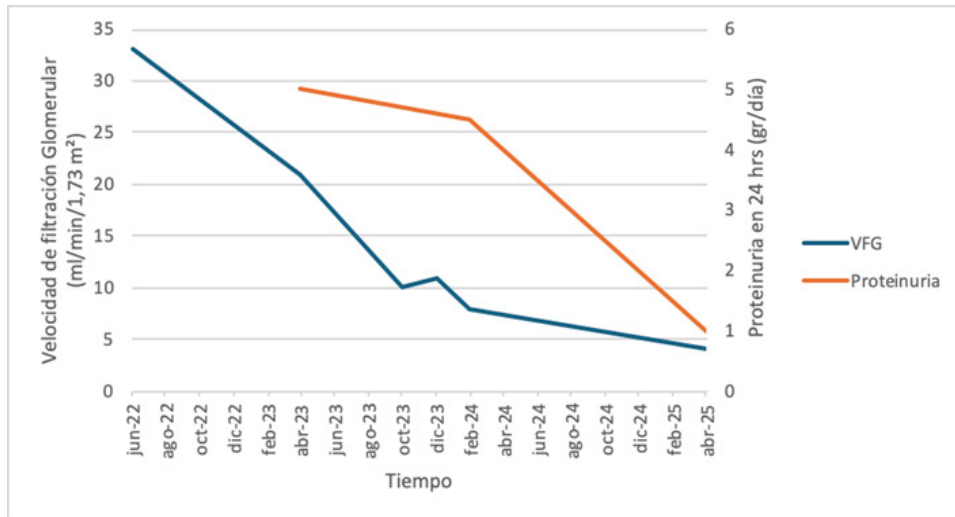


Figura 1. Cambios en proteinuria y VFG. Evolución de proteinuria en 24 horas (gr/día) y velocidades de filtración glomerular (mL/min/1,73m²) calculadas mediante la ecuación CKD-EPI de 2021, desde junio del 2022 hasta abril del 2025.

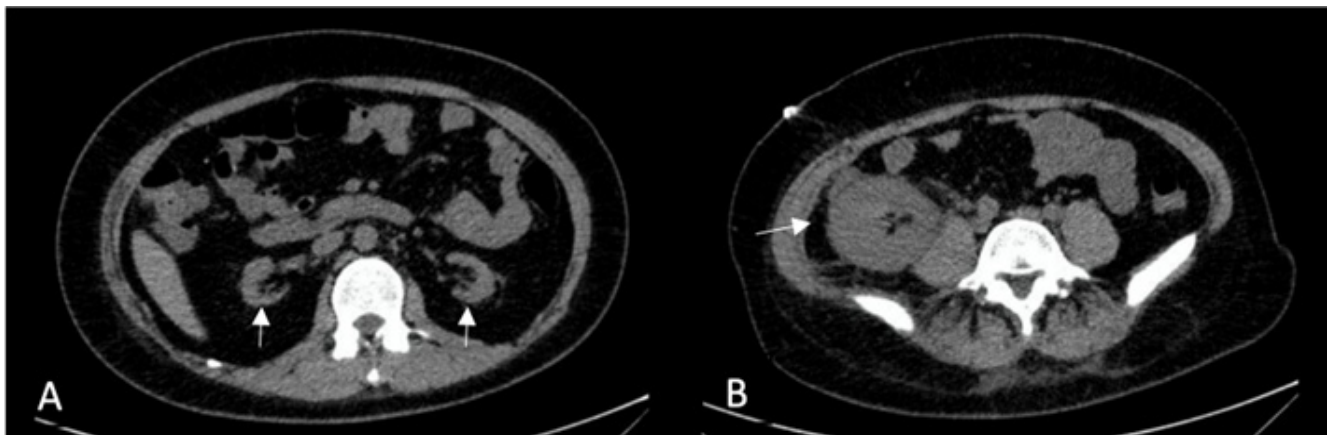


Figura 2. Pielo-TAC 05 de mayo de 2025. A. Corte transversal a nivel de L1-L2. Se observan riñones disminuidos de tamaño de manera simétrica, con adelgazamiento difuso del parénquima. B. Corte transversal a nivel de L5. Riñón trasplantado en fosa iliaca derecha de morfología y tamaño conservados, con parénquima de espesor habitual con aumento de la densidad del tejido adiposo perirrenal