

# CASO CLINICO



Hospital de niños  
**SOR MARÍA LUDOVICA**  
La Plata - Buenos Aires - Argentina

**Sandy Chaparro León**  
**SERVICIO DE NEFROLOGIA**  
**2020**

Nombre: P. E  
Edad: 2 años  
Previamente sana

Dx: Síndrome Nefrótico primario → Febrero 2019  
Inicia tratamiento habitual con corticoides.  
Sin respuesta → inicia ciclofosfamida

Se realiza biopsia y  
Estudio genético

15 glomérulos por sección,  
7 esclerosis focal y segmentaria en,  
1 de ellos presenta adherencias a la cápsula  
de Bowman. se observan sectores de  
hipertrofia de los podocitos en sectores  
adyacentes a las áreas esclerosadas. No se  
observan membranas glomerulares  
engrosadas ni incremento de la celularidad  
global glomerular.

Sector tubular: fibrosis leve con infiltrado  
inflamatorio linfoplasmocitario focal y  
signos de atrofia tubular leve.

Sector vascular: normal.

IF: negativa.

Dx: **Glomeruloesclerosis focal y  
segmentaria.**

Agosto /19

Cumple 3 meses de ciclofosfamida sin respuesta  
Inicia CICLOSPORINA

Septiembre /19

sin edema  
**Proteinuria negativa**  
Con ciclosporina y corticoide a 16 mg en alterno  
Se plantea descenso

Enero /20

Se interna en anasarca  
Sin respuesta a la ciclosporina luego de 5 meses  
Se inicia RITUXIMAB (4 dosis )  
Con respuesta parcial

Abril/20

Ingresa por anasarca + infección de piel y partes blandas

# Estudio genético

## Resultado general

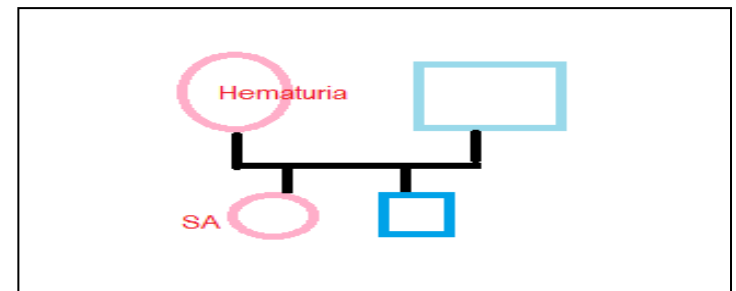
Datos clínicos disponibles: Paciente de 2 años en estudio por sospecha de síndrome nefrótico.

En la paciente en estudio se ha identificado una variante que se detalla a continuación:

GEN (MIM*)	Cambio detectado <sup>1</sup>			Significado clínico <sup>2</sup>	Referencia Frecuencia alélica <sup>3</sup>
	Condición Profundidad (balance alélico %)	RefSeq NM_033380.3	Proteína NP_203699.1		
<b>COL4A5</b> (*303630)	Heterocigosis 368 (0.43)	c.4898C>T	p.Ala1633Val	Probablemente patogénica	rs982188184 ND

## Conclusiones

La paciente arriba indicada es portadora en heterocigosis, en el gen *COL4A5* de una variante clasificada según lineamientos de *ACMG* como probablemente patogénica, que podría ser responsable de sus manifestaciones clínicas, compatible con el diagnóstico de síndrome de Alport 1 ligado al X.



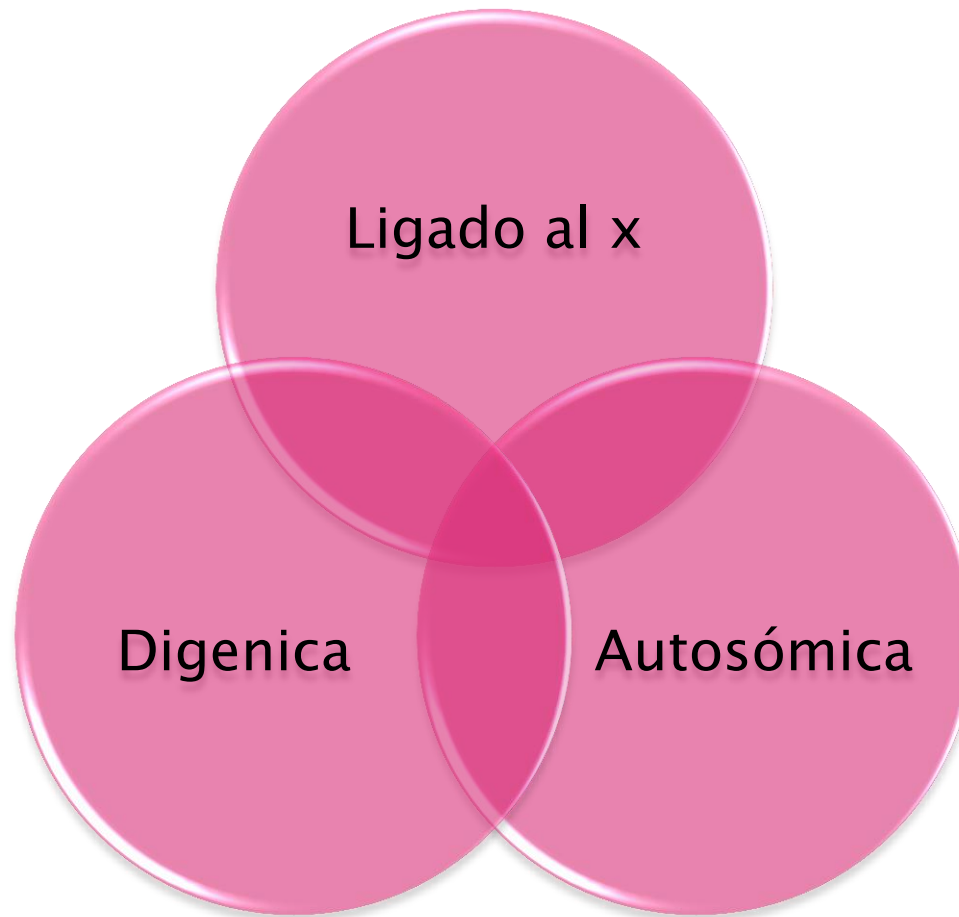
# SINDROME DE ALPORT

Es la nefropatía hereditarias mas conocida

La lesión primaria ocurre en la MBG causada por mutaciones en los genes del colágeno tipo IV

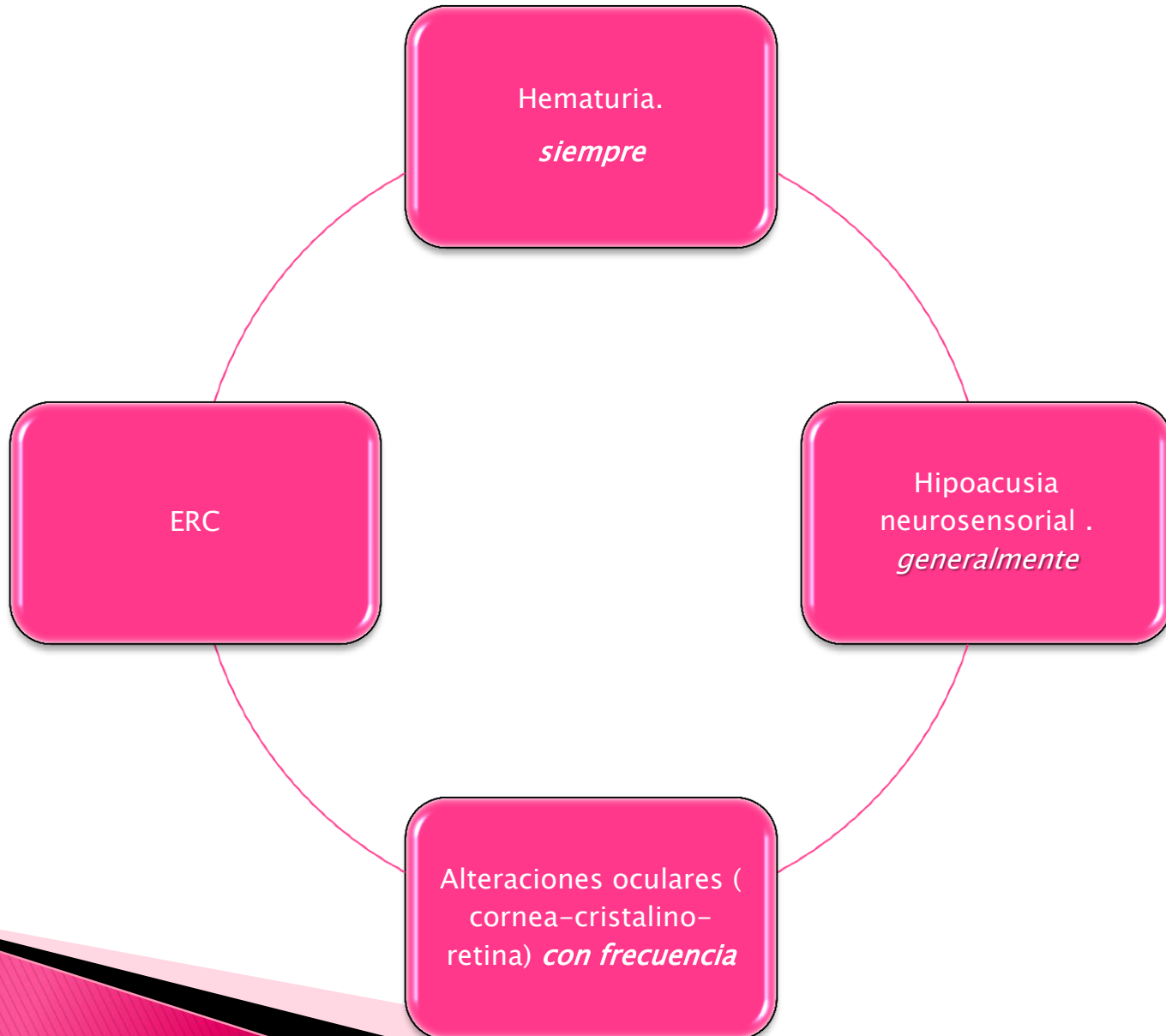
Conduce: proteinuria progresiva, fibrosis y fallo renal

Tiene tres patrones de herencia



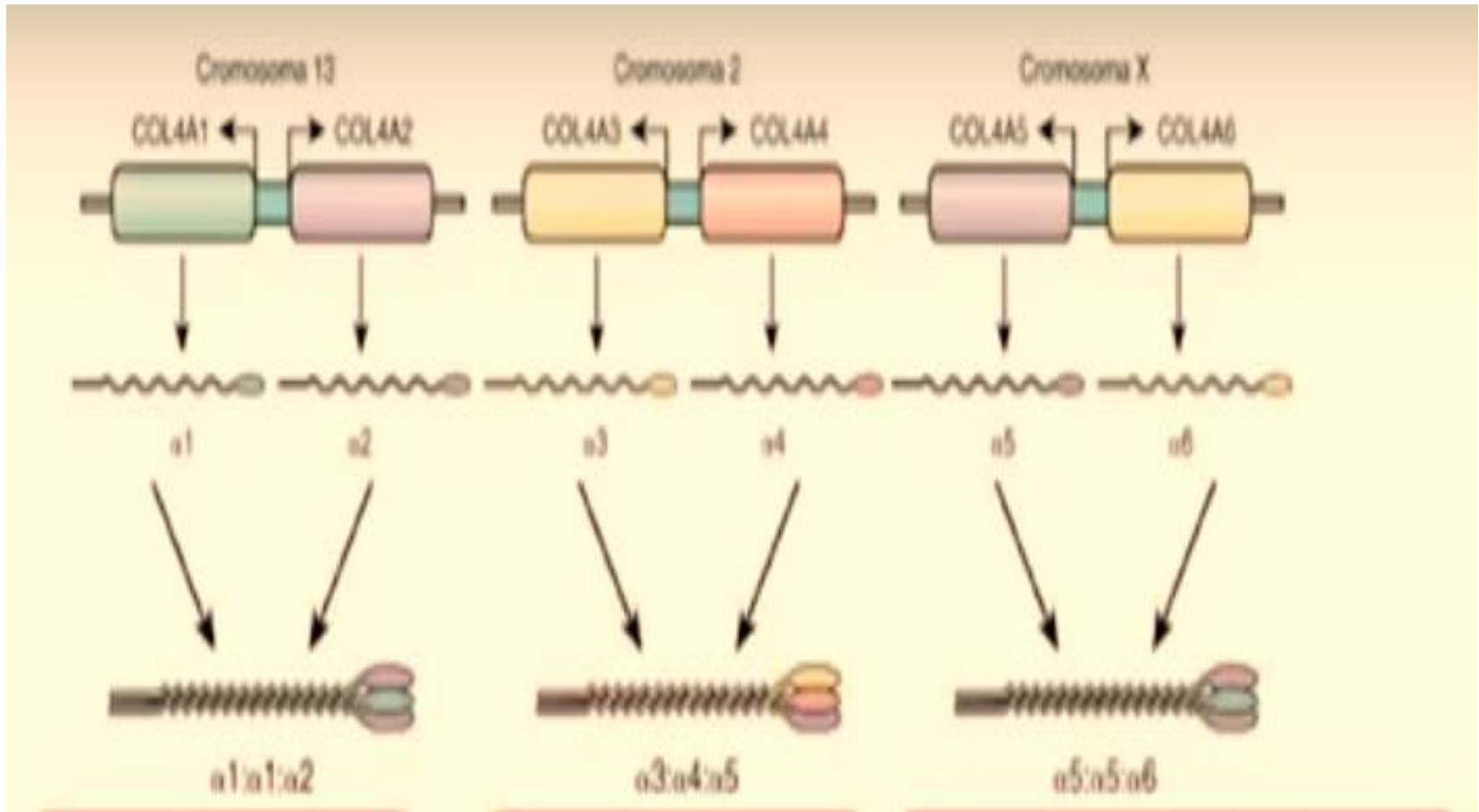
Prevalencia: 1-9/100.000 afecta predominantemente a varones

*Clínicamente se manifiesta con:*



# SINDROME DE ALPORT

Colágeno tipo IV



MBG adulta

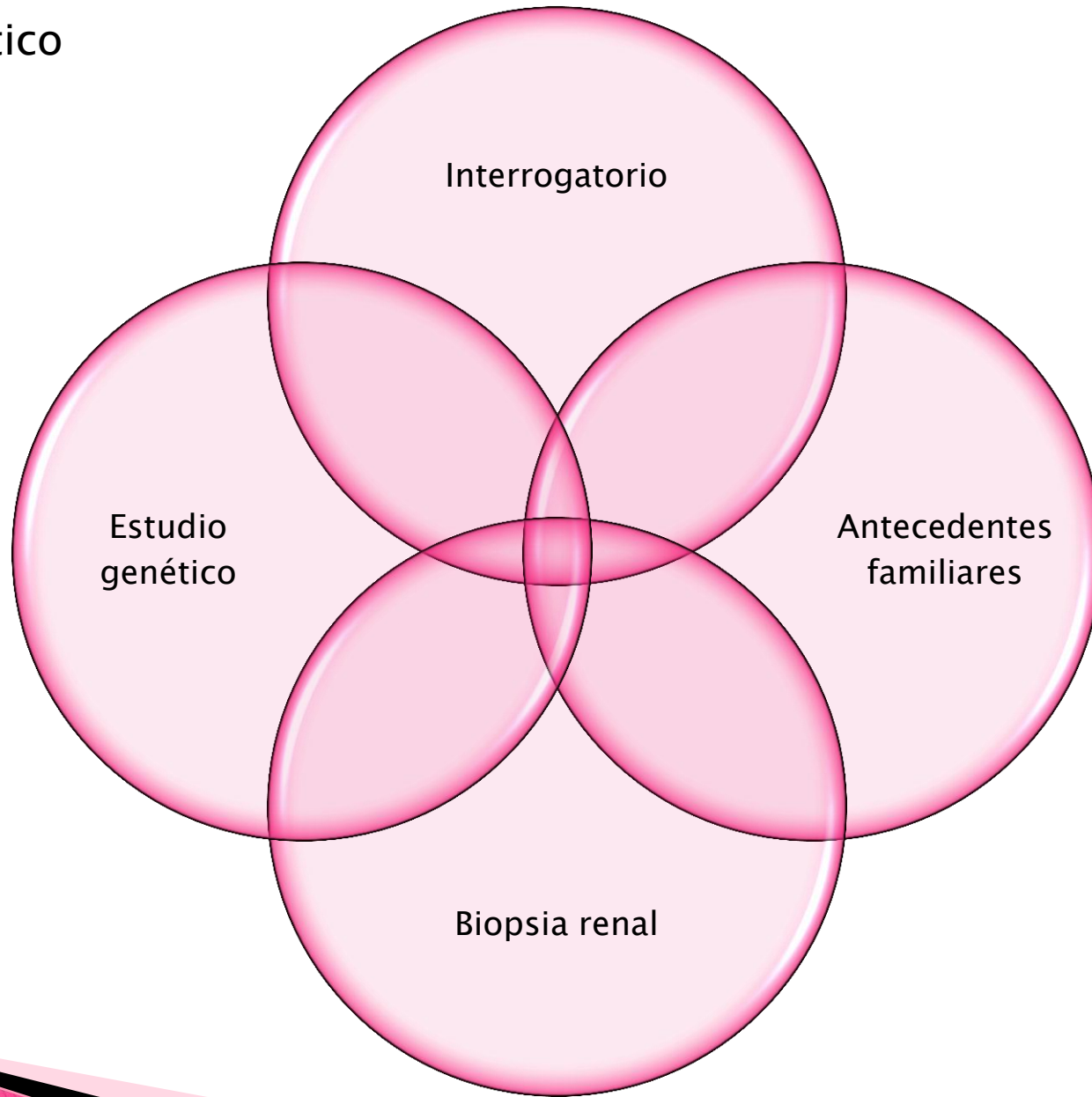


80% tienen la  
forma ligada al  
cromosoma X  
(COL4A5)

El 15% presentan la  
formas ARAS  
(COL4A3-COL4A4)

5% Restante la  
forma ADAS

## □ Diagnòstico



## New therapeutic options for Alport syndrome

Roser Torra and Mónica Furlano

Inherited Renal Disorders, Nephrology Department, Fundació Puigvert, REDINREN, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence and offprint requests to: Roser Torra; E-mail: rtorra@fundacio-puigvert.es; Twitter handle: @torra\_roser

## Clinical Report

### The variable course of women with X-linked Alport Syndrome

Priya Raju<sup>1</sup>, David Cimbalku<sup>2</sup> and Stephen M. Korbet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA and <sup>2</sup>Department of Pathology, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

Correspondence and offprint requests to: David Cimbalku; E-mail: David\_J\_Cimbalku@rush.edu

## CASE REPORT

### Resolution of proteinuria in a patient with X-linked Alport syndrome treated with cyclosporine

THORIR SVAVAR SIGMUNDSSON<sup>1</sup>, RUNOLFUR PALSSON<sup>1,2</sup>, SVERRIR HARDARSON<sup>1,3</sup> & VIDAR EDVARDSSON<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>University of Iceland Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, <sup>3</sup>Department of Pathology and <sup>4</sup>Children's Medical Center, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland

## REVIEW



### Variations of type IV collagen-encoding genes in patients with histological diagnosis of focal segmental glomerulosclerosis

Erol Demir<sup>1</sup> · Yasar Caliskan<sup>1</sup> 

Received: 23 January 2019 / Revised: 1 May 2019 / Accepted: 31 May 2019 / Published online: 28 June 2019  
© IPNA 2019

#### Abstract

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), an important cause of end-stage kidney disease (ESKD), covers a spectrum of clinicopathological syndromes sharing a common glomerular lesion, based on an injury of podocytes caused by diverse insults to glomeruli. Although it is well expressed in many reports that the term FSGS is not useful and applicable to a single disease, particularly in genetic studies, FSGS continues to be used as a single clinical diagnosis. Distinguishing genetic forms of FSGS is important for the treatment and overall prognosis because secondary forms of FSGS, produced by rare pathogenic variations in podocyte genes, are not good candidates for immunosuppressive treatment. Over the past decade, several next-generation

ORIGINAL ARTICLE



# **COL4A3** mutation is an independent risk factor for poor prognosis in children with Alport syndrome

Gulsah Ozdemir<sup>1</sup> · Bora Gulhan<sup>1</sup> · Emine Atayar<sup>2</sup> · Seha Saygılı<sup>3</sup> · Oguz Soylemezoglu<sup>4</sup> · Zeynep Birsin Ozcakar<sup>5</sup> · Fehime Kara Eroglu<sup>6</sup> · Cengiz Candan<sup>7</sup> · Belde Kasap Demir<sup>8</sup> · Alper Soylu<sup>9</sup> · Selçuk Yüksel<sup>10</sup> · Harika Alpay<sup>11</sup> · Ayse Agbas<sup>12</sup> · Ali Duzova<sup>1</sup> · Mutlu Hayran<sup>13</sup> · Fatih Ozaltin<sup>1,2</sup> · Rezan Topaloglu<sup>1</sup> 

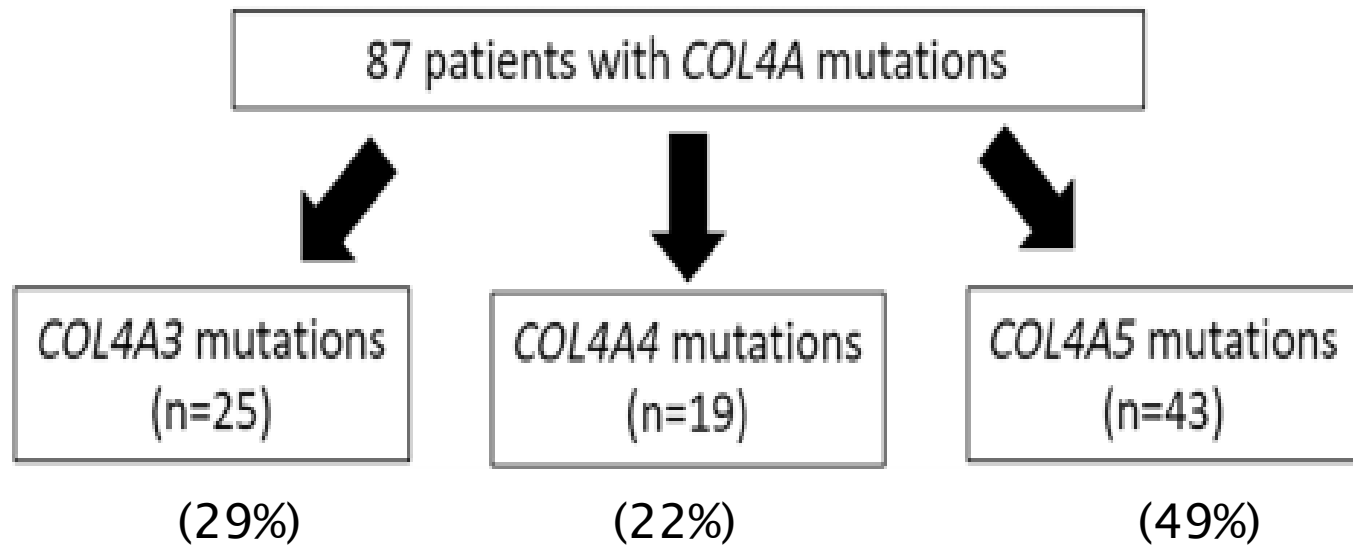
Received: 26 February 2020 / Revised: 3 April 2020 / Accepted: 7 April 2020

© IPNA 2020

**Objetivo** definir características clínicas de niños con mutaciones COL4A3, COL4A4 y COL4A5 para establecer la correlación genotipo-fenotipo y determinar el pronóstico a largo plazo.

**Método**

87 niños con EA genéticamente confirmado de 10 centros de nefrología pediátrica



46 hombres y 41 mujeres

## Resultados

De estos 87 pacientes:

- El 16% ( 11pctes) presentó **síndrome nefrótico**.
- El 38% (6 pctes) presentaron proteinuria sola
- El 62% (10pctes) tuvieron tanto hematuria como proteinuria en el debüt.
- En los pacientes con síndrome nefrótico, el 79% mostraron FSGS en la biopsia renal y las mutaciones COL4A3 fueron la principal anomalía genética (50%).
- El 24% progresó ERC
- Los pacientes con mutación COL4A3 presentaron mayor progresión a ERC.
- El tratamiento con ciclosporina A no mejoró la supervivencia renal.

La proteinuria en rango nefrótico,  
la presentación del SN en la primera visita,  
la hipoacusia,  
la GEFS en la biopsia renal,  
las mutaciones en el gen COL4A3,  
el patrón de herencia ARAS  
el tratamiento con CsA



se asociaron significativamente  
con ERC durante el seguimiento

## Conclusiones

- Las mutaciones COL4A debe considerarse en pacientes con GEFS y síndrome nefrótico resistente a esteroides
- Las mutaciones en las cadenas del colágeno ( COL4A3– COL4A4– COL4A5) que afectan la síntesis, estructura y función de colágeno tipo IV se deben llamar **SINDROME DE ALPORT**
- La historia familiar es fundamental para identificar el patrón de herencia.
- El diagnóstico del Síndrome de Alport se confirma con el estudio genético y ME
- En casos necesarios se debe iniciar el uso de IECA para retrasar la progresión renal crónica.





Gracias