



VNiVERSIDAD
D SALAMANCA

Facultad de Medicina

Grado en Medicina

Correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Alport ligado a X

Memoria del Trabajo Fin de Grado

Tipo de trabajo: revisión bibliográfica

Estudiante: Irene Hernández Pinto

Tutor: Dra. María Carla Criado Muriel

2024

Agradecimientos

No hubiera sido posible sin la inestimable experiencia, ayuda y confianza de mi tutora Carla.

A mis padres, Jesús y Puerto, por apoyarme y guiarme a cada paso.

A mis padrinos, Simón y Mercedes, por confiar en mí y acompañarme siempre.

A mi hermano Javier por enseñarme a ser lo que soy hoy.

A Jaime, por darme la mano y caminar conmigo.

A mis amigas María, Cristina y Lucía que han hecho que estos años sean maravillosos.

Sin todos ellos no estaría aquí.

Índice general

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Resumen | 1 |
| 2 | Abstract | 3 |
| 3 | Introducción | 5 |
| 3.1 | Conceptos básicos de genética | 5 |
| 3.2 | Correlación genotipo – fenotipo | 6 |
| 3.3 | Síndrome de Alport | 6 |
| 3.4 | Correlación genotipo – fenotipo en el síndrome de Alport | 7 |
| 4 | Justificación | 9 |
| 5 | Objetivos | 11 |
| 6 | Material y Método | 13 |
| 7 | Resultados | 15 |
| 7.1 | Género | 15 |
| 7.2 | Mosaicismo | 16 |
| 7.3 | Tipo de variante | 16 |
| 7.4 | Variante «missense» | 17 |
| 7.5 | Posición de la variante dentro del gen | 17 |
| 7.6 | Variantes concretas | 17 |
| 7.6.1 | Variante G624D | 17 |
| 7.6.2 | Variante L1649R | 18 |
| 7.6.3 | Variante P628L | 19 |
| 7.6.4 | Otras | 19 |
| 7.7 | Casos | 20 |
| 7.7.1 | Caso 1 | 20 |
| 7.7.2 | Caso 2 | 21 |
| 8 | Discusión | 23 |

| | |
|------------------------|-----------|
| 9 Conclusiones | 25 |
| 10 Bibliografía | 27 |
| 11 Anexos | 31 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| 1 Diagrama de Flujo | 14 |
| 2 Curva de Kaplan-Meier desarrollo de ERT | 18 |
| 3 Curva de Kaplan-Meier desarrollo de ERT según variante | 19 |
| 4 Tabla de Variantes | 20 |
| 5 Variante caso 1 | 21 |
| 6 Variante caso 2 | 22 |
| 7 Informe favorable CEIm | 32 |

Resumen

El síndrome de Alport es la segunda enfermedad renal hereditaria más frecuente. Se produce por variantes en los genes del colágeno IV y afecta a las membranas basales, causando problemas renales, oculares y auditivos.

Existen distintos tipos según la herencia, con manifestaciones de distinta severidad en cada uno. Nos hemos centrado en la correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Alport ligado a X (SALX), revisando 34 artículos al respecto. Posteriormente hemos aplicado la información obtenida a los casos de pacientes con SALX de la consulta de nefrología pediátrica.

Se ha confirmado que el sexo del enfermo y la variante causante de la enfermedad influyen en la gravedad de la clínica: el sexo femenino, las variantes «missense», las pequeñas deleciones y la localización de la variante más alejada del extremo 5' del gen confieren una mejor evolución clínica. Actualmente en la consulta de pediatría se sigue a dos pacientes con SALX, ambos con variantes «missense», que son las más frecuentes.

Dada la elevada prevalencia de este síndrome y las actuales posibilidades de realizar análisis genéticos en los centros sanitarios, es importante establecer la correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Alport y su posible impacto en el seguimiento y asesoramiento genético de los pacientes.

Palabras clave: síndrome de Alport, correlación genotipo-fenotipo.

Abstract

Alport syndrome is the second most common inherited kidney disease. It is caused by variants in the collagen IV genes, which affect basement membranes, resulting in renal, ocular, and hearing problems.

This illness has different clinical manifestations according to the modes of inheritance. We have focused our project on genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome (XLAS). We studied 34 articles, and then we reviewed nephrology pediatric patient records suffering from XLAS and made an estimated prognosis of their illness.

We confirmed that the patient's sex, the variant, and its location in the gene also have an impact on the clinical course: female sex, missense variants, small deletions, and the variant being further from the 5' end of the gene have the mildest manifestations. Nowadays, there are two patients with XLAS being followed up in the pediatric clinic, both with missense variants, which are the most frequent.

Due to the high prevalence of Alport syndrome and the current possibility of ordering genetic tests, we found it relevant to do further research on genotype-phenotype correlation in this syndrome. Furthermore, this could also influence patient follow-up and genetic counselling.

Key words: Alport syndrome, genotype-phenotype correlation.

Introducción

El síndrome de Alport es una enfermedad genética que afecta a las membranas basales y sus efectos tienen especial relevancia en el riñón. Tiene una prevalencia de 1:50 000 (1), aunque se estima que está infradiagnosticado y que esta prevalencia sería aún mayor.

3.1. Conceptos básicos de genética

Una variante genética es un cambio permanente en la secuencia de ADN. Puede afectar a un nucleótido (SNV), o a un segmento de ADN y producir un cambio en el número de copias (CNV).

Las variantes también pueden clasificarse en:

- «Missense» o de cambio de sentido: una base es sustituida por otra. Así, cambia el nucleótido, y por tanto el triplete y el aminoácido al que codifica. La proteína puede mantener su función.
- Nulas o truncantes: dan lugar a una parada prematura en la traducción. Así, la proteína no se sintetiza en su totalidad y pierde su función. Estas variantes pueden ser «nonsense» (produce un codón de stop) o «frameshift» (cambia el marco de lectura debido a la ganancia o pérdida de bases, por lo que cambian todos los aminoácidos desde ese momento y acaba generando un codón de stop prematuro).
- Sinónimas: se sustituye un nucleótido por otro que codifica el mismo aminoácido. La proteína no cambia.
- No codificantes: la variante está en una zona del ADN que no codifica proteína, pero puede afectar a su síntesis si se encuentra en una zona reguladora (en el lugar de splicing por ejemplo, que marca el fin de un exón y principio de un intrón).

3.2. Correlación genotipo – fenotipo

El genotipo es el conjunto de genes de un organismo. El fenotipo es la forma en la que se expresan esos genes.

La correlación genotipo – fenotipo estudia cómo se expresan los genes y cómo ciertos factores modifican dicha expresión. Distintas variantes de un gen dan lugar a diferentes fenotipos (2). También factores como la edad o la alimentación pueden modificar la expresión génica sin que haya un cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN (esto lo estudia la epigenética).

Analizar esta correlación puede permitirnos hacer predicciones sobre las manifestaciones clínicas y la progresión que pueda tener una enfermedad genética. Y viceversa: ante un fenotipo característico podemos orientar mucho mejor los estudios genéticos.

3.3. Síndrome de Alport

El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad genética que afecta a las membranas basales del riñón, ojos, y oídos (3,4). Es la segunda enfermedad renal hereditaria más frecuente, sólo precedida por la poliquistosis renal autosómica dominante (5,6).

Se produce por variantes en los genes del colágeno IV: COL4A3, COL4A4 o COL4A5, que codifican las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ del colágeno IV, respectivamente (1,7–13). Estas variantes causan alteraciones anatomofisiológicas en las membranas basales, pues el colágeno tipo IV es uno de sus principales componentes (1,13). En concreto, estas cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ forman parte de las membranas basales del glomérulo, la cóclea, la córnea, la cápsula del cristalino y la retina (14,15), lo que explica la clínica.

La clínica es muy variable, pudiendo aparecer: afectación renal (hematuria que puede progresar a proteinuria y a enfermedad renal crónica), auditiva (hipoacusia neurosensorial) y ocular (lenticono anterior, cataratas...) (3–5,7,12,13,16–18). Menos comunes son la leiomiomatosis y los aneurismas aórticos (3,4,18,19).

En función del tipo de herencia, esta enfermedad se clasifica en:

- Síndrome de Alport ligado a X (SALX). Es el tipo más frecuentemente hallado en los estudios genéticos (85 %) (1,7,9,10,16,17,20). Afecta al gen COL4A5, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (3,7,10,12,17).

Los hombres presentan una clínica más agresiva, con aparición de hipoacusia en la infancia o adolescencia, y necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS) en la adultez temprana (el 90 % antes de los 40 años) (1,4,5).

Las mujeres tienen una clínica más variable y leve (4,7). Las portadoras pueden encontrarse asintomáticas, con microhematuria o tener algún episodio de hematuria macroscópica.

La proteinuria es inusual, y en todo caso aparece en edades más avanzadas, necesitando el 12 % de las pacientes TRS antes de los 40 años (4).

- Síndrome de Alport autosómico recesivo (SAAR). Se ven afectados los genes COL4A3 o COL4A4, que se encuentran en el cromosoma 2 (1,4,7,11–13). Para que el individuo padezca la enfermedad, es necesario que haya al menos una variante en cada alelo del gen.

Se suele necesitar TRS en la adultez temprana y es frecuente la hipoacusia (5).

- Síndrome de Alport autosómico dominante (SAAD). Es el menos relevante (9). Se ven afectados los genes COL4A3 o COL4A4 (1,5,7). Para que el individuo padezca la enfermedad, es suficiente con que haya una variante genética en un alelo del gen.

La clínica es mucho más leve que en los otros dos tipos. Las manifestaciones extrarrenales son extremadamente inusuales. Los pacientes suelen permanecer asintomáticos o presentar microhematuria. En caso de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), lo hacen tardíamente (5). Se cree que está infradiagnosticado, y últimamente existe cierta controversia en torno a si considerarlo una enfermedad o simplemente un factor de riesgo.

3.4. Correlación genotipo – fenotipo en el síndrome de Alport

Se ha descubierto que la variabilidad fenotípica de este síndrome no solo depende del gen afectado y del tipo de herencia, sino que también es clave el tipo de variante y su localización en el gen.

Justificación

La recomendación de las “Guías de expertos en el diagnóstico y manejo del síndrome de Alport” es que debe hacerse un estudio genético a todo sujeto con sospecha clínica de padecer este síndrome (21). Optimizar el diagnóstico y el seguimiento podría tener un gran impacto en la población, ya que tiene una elevada prevalencia. Nos centraremos en el estudio del síndrome de Alport ligado a X (SALX), ya que es el tipo de herencia más relevante.

El SALX se diagnostica cada vez en fases más precoces (la mayoría en edad pediátrica, sobre todo si hay antecedentes familiares), por lo que es interesante tener unos sólidos conocimientos sobre su correlación genotipo-fenotipo para poder informar correctamente a los padres, y hacer un buen seguimiento y asesoramiento genético. Esto es clave en su diagnóstico, ya que cuanto más firmes sean las correlaciones que se hagan, mejor podremos predecir la evolución de la enfermedad, y esto podría añadir más valor pronóstico a las pruebas genéticas. Además, este pronóstico nos permitiría programar un seguimiento dirigido y unas actividades preventivas determinadas. También es importante la correlación genotipo-fenotipo en el asesoramiento genético, ya que no tendría la misma trascendencia heredar una variante asociada a una clínica grave que otra asociada a síntomas leves.

Objetivos

Objetivo principal:

- Analizar los conocimientos actuales sobre la correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Alport ligado a X (SALX).

Objetivos secundarios:

- Analizar los diferentes pronósticos del SALX en función del genotipo.
- Analizar la correlación en los niños diagnosticados de SALX en la consulta de pediatría.

Material y Método

Este trabajo es una revisión bibliográfica sobre la correlación genotipo-fenotipo del síndrome de Alport ligado a X (SALX), realizado entre septiembre de 2023 y abril de 2024.

Los artículos empleados se han obtenido principalmente de la base de datos PubMed. Para llevar a cabo la búsqueda se han usado los términos MeSH (Medical Subject Headings): alport syndrome; alport syndrome, x linked; associations, genotype phenotype; analysis, genetic linkage; hereditary nephritis. Se han utilizado los operadores booleanos “AND” y “OR”. Así, obtuvimos 2196 resultados.

Aplicamos los siguientes filtros: “free full text” y “publicado en los últimos 30 años”. Así, nos quedamos con 554 artículos. Después, aplicamos unos criterios de inclusión:

- Casos clínicos.
- Ensayos clínicos.
- Artículos de revisión.

También aplicamos unos criterios de exclusión:

- Estudios que no sean sobre seres humanos.
- Artículos que no estén en inglés o español.

Así, nos quedamos con 179 artículos. De estos, seleccionamos los más relevantes para nuestra investigación y nos quedamos con 31 artículos.

Además, hemos obtenido información complementaria de otras fuentes sin usar los filtros y criterios previamente mencionados, sino buscando información específica necesaria para el trabajo. Estas fuentes son: el tratado electrónico “Nefrología al día”, el diccionario de genética del Instituto Nacional del Cáncer y la base de datos genética “Franklin by genoox”. Con ellas contamos con cinco artículos más. A parte de los artículos, se ha empleado información de los videos de las últimas “Jornadas de Nefropatías Hereditarias” (2023).

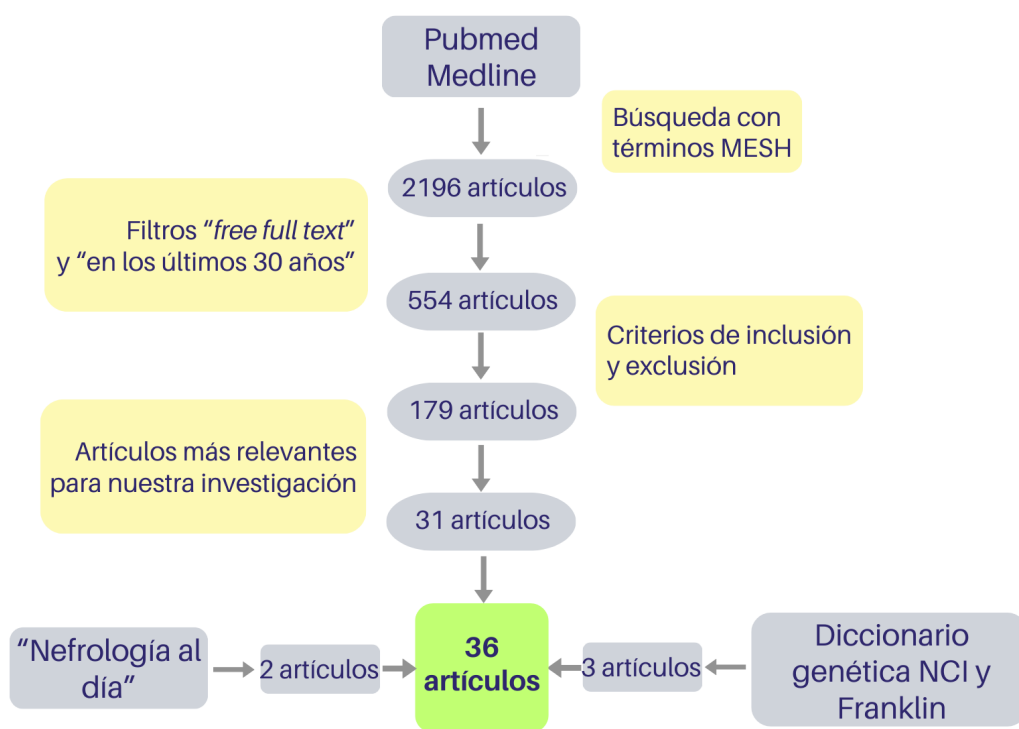


Figura 1: Diagrama de flujo

Resultados

Las investigaciones sobre la correlación genotipo-fenotipo en el SALX comenzaron en los años noventa (11,22,23). Estudiar esta correlación es muy complejo debido a la gran variabilidad genética y clínica de este síndrome. Por ejemplo, ciertas variantes pueden presentarse sin afectación auditiva u ocular, o incluso sin progresión a enfermedad renal terminal (ERT) (8,17,19).

La variabilidad clínica dificultó también la identificación de pacientes, ya que en las formas más leves no se consideraba el síndrome de Alport como una de las primeras posibilidades diagnósticas (7,17). Se solían catalogar estos casos como hematuria benigna familiar (término que ha quedado obsoleto) o como enfermedad de la membrana basal delgada (ahora se considera un concepto histológico más que una entidad clínica) (5,7,10). Actualmente, se cree que la hematuria benigna familiar y el síndrome de Alport podrían pertenecer a diferentes zonas del espectro de una misma enfermedad genética (7).

Los nuevos conocimientos y avances técnicos en el campo de la genética han permitido realizar cada vez más estudios con resultados más concluyentes. A día de hoy se conocen miles de variantes diferentes de los genes que codifican las cadenas del colágeno IV del cromosoma X (COL4A5 y COL4A6) (4,13,17). Vamos a analizar las distintas formas en las que se puede presentar el SALX según: género, mosaicismo, tipo de variante, variante missense, posición de la variante y variantes concretas.

7.1. Género

En el SALX, las variantes se encuentran en el cromosoma X, y siguen una herencia ligada a X, con las peculiaridades que esto conlleva. Como las mujeres tienen dos cromosomas X, suelen tener un alelo sano, y por ello expresar fenotipos muy leves y ser portadoras. Por el contrario, los hombres suelen presentar una clínica más grave, transmiten la enfermedad a sus hijas y nunca la transmiten a sus hijos varones (24).

El primer gran estudio sobre la correlación genotipo-fenotipo en mujeres con SALX se llevó a cabo en 2003. Confirmó que la evolución de esta enfermedad era mucho más variable en mujeres, y encontró microhematuria en el 95'5 % de las pacientes (4).

Un artículo de 2018 (25) pone de manifiesto la controversia en torno a si denominar a las mujeres con SALX heterocigotas como portadoras, ya que este término define clásicamente a un individuo que, teniendo la variante genética, no padece ningún síntoma, y a pesar de que las manifestaciones suelen ser mucho más leves en las mujeres, tienen un alto riesgo de que aparezcan.

El amplio espectro fenotípico de las mujeres con SALX se debe también a la lionización (1,4,19). Esto es un proceso por el que uno de los cromosomas X de cada célula se inactiva de forma aleatoria, dando lugar a un mosaico. Así, si hay un mayor número de células con el cromosoma X mutado inactivado, la clínica será más leve (1,4,19). De hecho, un estudio observó en una mujer con Alport grave que el 90 % de los cromosomas X con el alelo COL4A5 normal estaban inactivados en el riñón (23).

7.2. Mosaicismo

Algunos estudios demuestran que la amplia variabilidad fenotípica del síndrome de Alport puede deberse en algunos casos a un mosaicismo (12). Esto puede ocurrir por una mutación somática durante el desarrollo embrionario que da lugar a poblaciones celulares con distinto genotipo. De esta manera, cuantas más células sanas porte el individuo, menores y más leves manifestaciones clínicas tendrá (26,27).

7.3. Tipo de variante

En los últimos años, se han publicado numerosos artículos que señalan una relación entre el tipo de variante y las distintas manifestaciones y evolución del síndrome de Alport (3,16–18,20,25).

Las variantes «missense» son las más frecuentes (1,16,20). Se ha demostrado que los pacientes con variantes «missense» tienen el menor riesgo de desarrollar ERT (4).

Varios estudios indican que los grandes reordenamientos cromosómicos, deleciones e inserciones (que provocan cambios en la fase de lectura) y variantes «nonsense» se relacionan con síntomas más graves (16,17,20,28,29) y un riesgo de progresión a ERT del 90 % a los 30 años (3,30).

Por el contrario, las pequeñas deleciones y las variantes «missense» se relacionan con un fenotipo más leve (15–17,20) y solo la mitad de los sujetos desarrollan ERT a los 30 años (3,30).

Además, algunos estudios afirman que los sujetos con variantes «nonsense» tienen el doble de probabilidades de sufrir daños oculares que aquellos con variantes «missense» (3,31). Los sujetos con variantes «missense» también tienen menos probabilidades de sufrir afectación auditiva (3,30).

7.4. Variante «missense»

Son las variantes más frecuentes (1,16,20). Un estudio de 2016 demostró que, si el cambio de un nucleótido por otro da lugar a un cambio de un aminoácido por otro, la gravedad de los síntomas depende también de cuál es el nuevo aminoácido. En concreto, Alanina es el que menos cambios provoca en la proteína final y, por tanto, el que se asocia a una clínica más leve (20).

Otras investigaciones señalan que, si el aminoácido sustituido es una Glicina del dominio colágeno, las manifestaciones son también más leves (7,16).

7.5. Posición de la variante dentro del gen

Varios estudios relacionan la posición de la variante con la clínica del SALX. Se observa que las variantes más alejadas del extremo 5' del gen dan lugar a un fenotipo más leve que aquellas que se encuentran al principio de la cadena de nucleótidos (3,16,20). Esto se debe a que, cuanto más alejada de 5' esté la variante, mayor será la parte de la proteína que sea idéntica a la nativa.

Las deleciones que incluyen el extremo 5' del gen se relacionan con mayores tasas de leiomiomatosis esofágica (30).

La afectación ocular y auditiva es más frecuente en los sujetos con variantes más cercanas al extremo 5' del gen (3).

Los pacientes con variantes localizadas en el lugar de splicing presentan manifestaciones más graves (20).

También se concluyó que la ERT aparecía significativamente antes si se veía afectado el péptido señal (primeros aminoácidos de una proteína, que señalizan su ruta) frente a cuando se afectaba el dominio colágeno (3).

7.6. Variantes concretas

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la posible relación de ciertas variantes con fenotipos leves de esta enfermedad renal (7,8,10,17,22,28,32).

7.6.1. Variante G624D

Es una variante «missense» que consiste en un cambio de guanina por adenina en la posición 1871 del gen, lo que se traduce en un cambio de una glicina por aspartato en el aminoácido 624 (G624D) de las cadenas $\alpha 5$ del colágeno IV (7). Desde el comienzo de siglo se han realizado

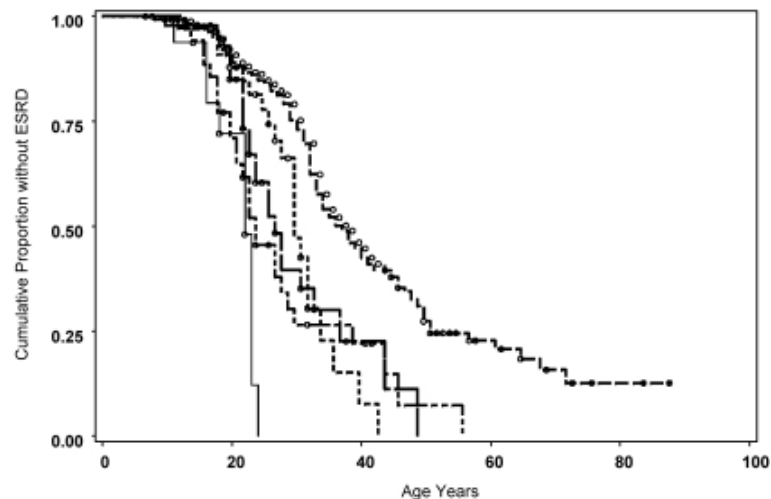


Figura 2: Proporción de sujetos sin ERT según la edad. De izquierda a derecha: línea continua = gran deleción; línea de puntos = variante en lugar de splicing; línea de guiones y puntos = pequeña deleción; línea continua = nonsense; línea de guiones = missense (3). Fuente: Genotype-Phenotype Correlation in X-Linked Alport Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010 May;21(5):876.

numerosas investigaciones sobre esta variante. Todas ellas la relacionan con ERT tardía (en torno a los 40 años en adelante) o inexistente, y manifestaciones extrarrenales presentes en muy pocos pacientes (7,10,17,28).

Un estudio de cohortes llevado a cabo en 2021 en niños polacos (8) estudió una muestra de sujetos con esta variante. Los resultados fueron estadísticamente significativos y concluyeron que la mayoría de los niños con G624D solo padecían hematuria intermitente o de bajo grado. Además, muy pocos niños con esta variante desarrollaban proteinuria o afectación auditiva.

El 29 % de los varones adultos G624D progresan a ERT, frente al 91 % de los que tienen otras mutaciones (8). Aunque los pacientes con esta variante tienen un fenotipo mucho más leve, también tienen riesgo de desarrollar fallo renal en la edad adulta, solo que unos 27 años más tarde que aquellos que presentan otras variantes (3,20).

En mujeres en la mayoría de los casos apenas existen manifestaciones, y el riesgo de progresión a ERT es extremadamente bajo. Esta variante se encuentra en una interrupción natural de COL4A5, lo cual podría explicar los síntomas, ya que no modificaría apenas la formación de la triple hélice (28).

7.6.2. Variante L1649R

Esta variante se asocia a una clínica leve, con desarrollo de ERT a los cuarenta o cincuenta años en varones, y comienzo de la afectación auditiva años después (22).

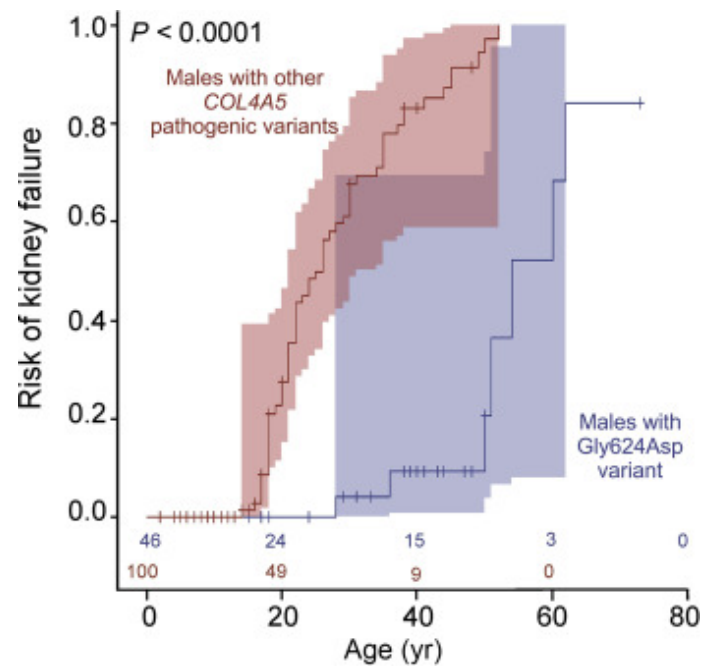


Figura 3: Riesgo de ERT en varones con G624D (en azul) y con otras variantes (en rojo) (8). Fuente: Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1451–8.

7.6.3. Variante P628L

Se trata de una de las más estudiadas junto con la G624D. Varias publicaciones la relacionan con manifestaciones clínicas leves y establecimiento de ERT en la adultez tardía, siendo extremadamente inusual el fallo renal (10,17,28). Además, los sujetos que la presentan no suelen padecer afectación extrarrenal (17).

Esta variante se encuentra en una interrupción natural de COL4A5, lo cual podría explicar los síntomas (10,28).

7.6.4. Otras

Otras variantes menos estudiadas, como G156A, C1638Y y G1000V dan lugar a manifestaciones leves de SALX (17,33).

Una publicación de 2020 que estudió distintas variantes concluyó que Gly1143Ser se relaciona con una clínica leve: aproximadamente la mitad de los varones estudiados sufrían hematuria y prácticamente ninguno sufría proteinuria (34).

En ese mismo artículo aparece el caso de un varón con la variante Gly869Arg (34) diagnosticado en la infancia y que sufría hematuria y proteinuria, por lo que podría relacionarse esta variante con una clínica más florida.

| X-linked COL4A5 Mutations | Clinical findings and patients' characteristics | References |
|----------------------------|--|---|
| C1564S L1649R R1677Q | The three most common "benign" "adult type" X-linked COL4A5 mutations in Utah/USA. Delayed or absent ESKD with only late neurosensory deafness | Barker et al, 1996 ⁷ Pont-Kingdon et al, 2009 ⁶ Martin et al 1998 ¹⁰ |
| G624D P628L | Benign familial hematuria & diffuse thinning of the GBM. Benign clinical course with absence of or late ESKD Absent ocular complications and no neurosensory deafness | Martin et al, 1998 ¹⁰ Slajpah et al, 2007 ¹¹ Demosthenous et al, 2012 ¹³ |
| G156A | A Chinese family with TBMN and only microscopic hematuria | Chen et al, 2001 ⁸ |
| C1638Y | A large family in New Zealand. Only 3 out of 8 males progressed to ESKD. No ocular problems or deafness | Wilson et al, 2007 ¹² |
| G1000V | A Japanese family with only benign familial hematuria | Kaneko et al, 2010 ⁹ |

Figura 4: Variantes del XLAS que presentan un fenotipo leve (sin afectación ocular y con nula o tardía afectación auditiva y ERT) (17). Emplea algunos conceptos obsoletos como hematuria benigna familiar y enfermedad de la membrana basal delgada. Fuente: X-linked, COL4A5 hypomorphic Alport mutations such as G624D and P628L may only exhibit thin basement membrane nephropathy with microhematuria and late onset kidney failure. Hippokratia 2013 Jul;17(3):207–13.

7.7. Casos

En la consulta de nefrología pediátrica se realiza una búsqueda de casos con SALX. Encontramos dos casos, y hacemos una revisión de la historia clínica de ambos, razonando cada uno con los conocimientos que hemos recopilado sobre este síndrome.

7.7.1. Caso 1

Paciente varón. Primera visita a la edad de 1 mes porque la madre había sido diagnosticada de SALX. Se le hizo un estudio genético al paciente y se encontró que tenía la misma variante. Tiene dos hermanos varones no afectados y un abuelo (materno) afecto, con trasplante renal y ligera hipoacusia. Nuestro paciente tiene actualmente 3 años y está asintomático. Se realizan controles periódicos.

La variante encontrada en los estudios genéticos es NM_033380 c.3427G>A p.Gly1143Ser, que significa que en el gen COL4A5 en la posición 3427 hay un cambio de una guanina por una adenina, que se traduce en un cambio de glicina por serina en el aminoácido 1143.

Es una variante «missense», que son las más frecuentes y de clínica más leve. Esto nos hace pensar que el paciente tendrá una evolución relativamente leve, siendo extrañas las afectaciones auditiva y ocular. Como vimos en el apartado 6.6.4. esta variante concreta se asocia con un curso clínico favorable. Aun así, dada la herencia ligada a X y el sexo masculino del paciente, cabe esperar que presente progresiva afectación renal. Gracias al diagnóstico precoz y con un seguimiento estrecho, podríamos aspirar a minimizar la progresión de ERT.

Si el sujeto quisiera tener descendencia con una mujer no portadora, deberíamos informarle de que ninguno de sus hijos varones tendrá la variante, y todas sus hijas serán portadoras. Podría plantearse la selección de embriones.

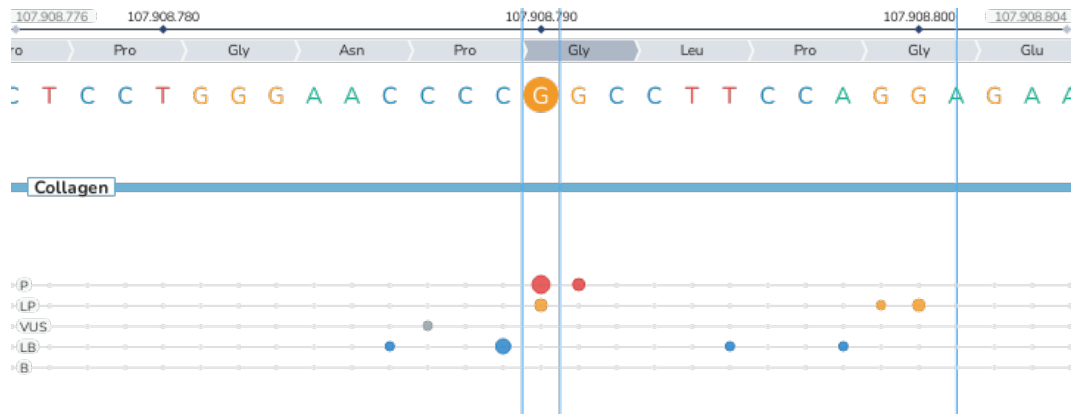


Figura 5: Variante del gen COL4A5 (35) que presenta el paciente del caso 1. Fuente: franklin.genoox.com

7.7.2. Caso 2

Paciente de sexo femenino. Primera visita a los 7 años por proteinuria persistente con hematuria macroscópica de probable origen glomerular. Se le hizo una biopsia renal que apuntaba a una enfermedad del colágeno IV, por lo que se le realizaron estudios genéticos a ella y a sus progenitores. Se encontró una variante de novo en COL4A5 en la niña. Actualmente, la paciente tiene 12 años y está en tratamiento con IECA con proteinuria controlada y función glomerular normal.

La variante es NM_033380 c.2605G>A p.Gly869Arg, que significa que en el gen COL4A5 en la posición 2605 hay un cambio de una guanina por una adenina, que se traduce en un cambio de glicina por arginina en el aminoácido 869.

También es una variante «missense», pero se encuentra más cerca del extremo 5' del gen, lo que se relaciona con una clínica más grave. Como vimos en el apartado 6.6.4. esta variante concreta se asocia con hematuria y proteinuria a temprana edad. Sin embargo, el hecho de que sea una mujer heterocigota para una variante en el cromosoma X, favorece su pronóstico respecto al de un varón en sus mismas condiciones.

En cuanto al asesoramiento genético, al ser la variante de novo en la niña, podríamos informar a los progenitores de que, en caso de tener más hijos, las probabilidades de que padezcan la enfermedad son extremadamente bajas. En cuanto a la niña, el 50% de sus descendientes tendrán la variante, con pronósticos diferentes en función del sexo. Podría plantearse selección de embriones.

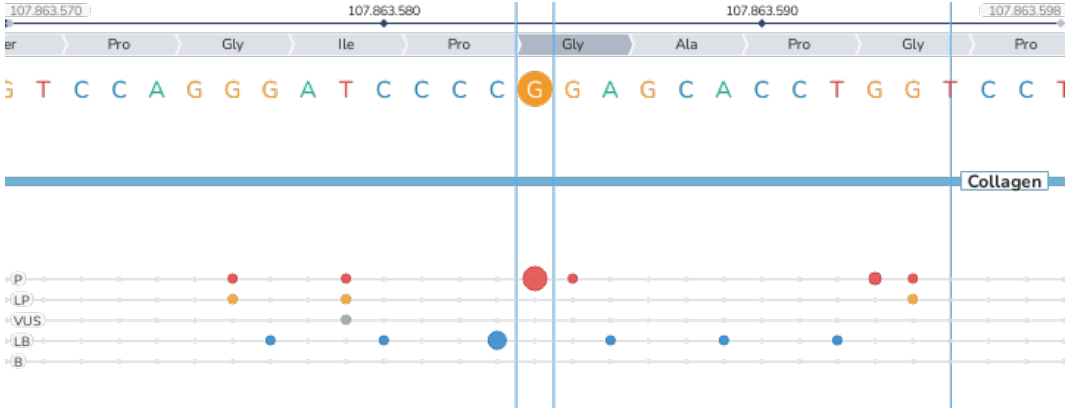


Figura 6: Variante del gen COL4A5 (36) que presenta la paciente del caso 2. Fuente: franklin.genoox.com

Discusión

La correlación genotipo-fenotipo es fundamental en todas las enfermedades genéticas, especialmente para informar del pronóstico, programar el seguimiento y hacer un buen asesoramiento genético. Respecto al SALX, estudiar esta relación es complicado por la gran variabilidad genética y fenotípica.

El tipo de variante y su localización en el gen tienen un valor predictivo significativo en el SALX en concreto (16). Las variantes «missense» son las más frecuentes y, al igual que las pequeñas deleciones, dan una clínica leve (3). En las variantes «missense» hay un cambio de un aminoácido y en las pequeñas deleciones se pierde un pequeño fragmento del gen, así que en ambos casos la proteína resultante es similar a la nativa y tendrá función, causando una clínica leve.

Entre las variantes «missense», las más estudiadas son G624D y P628L, que son hipomórficas, lo que significa que originan una proteína con menor función que la original, pero funcional (17). En estos pacientes podríamos aspirar a evitar el desarrollo de ERT adecuando un seguimiento y manejo individualizados.

Las variantes «nonsense», los grandes reordenamientos cromosómicos y los cambios en la fase de lectura dan una clínica más grave. Esto es porque en estos casos se pierde o cambia una gran cantidad de material genético, por lo que la proteína resultante será muy diferente a la nativa y mucho menos funcional. Esto da lugar a membranas basales muy defectuosas, lo que justifica una clínica más florida.

Las variantes más cercanas al extremo 5' del gen dan una clínica más grave por el mismo motivo: cuanto más cerca estén del principio del gen, mayor será la parte del gen alterada (en las variantes truncantes por ejemplo), y la proteína resultante será muy diferente a la nativa, por lo que tendrá menos función.

Los casos con manifestaciones leves podrían explicar un infradiagnóstico del SALX. Esto es importante en el asesoramiento genético porque, aunque no sufran un fenotipo grave, pueden transmitir la enfermedad a sus descendientes, y estos sí pueden en algunas ocasiones presentar una clínica grave.

Los casos revisados en la consulta, aunque solo fueran dos, resultan muy interesantes porque vemos las manifestaciones en ambos sexos. Además, los dos casos presentan variantes «mis-

sense», lo cual tiene sentido porque son las más frecuentes. La escasa clínica del caso 1 podría explicar que se haya tardado en diagnosticar a la familia. Es interesante ver en los familiares del niño las manifestaciones para una misma variante según el sexo.

La genética marca la evolución del SALX, pero no hemos encontrado estudios que consideren otros condicionantes como la adherencia al tratamiento y el seguimiento médico.

Conclusiones

La correlación genotipo-fenotipo es clave en todas las patologías genéticas y conlleva dilemas éticos y legales. En el caso del SALX, la enorme variabilidad clínica dificulta establecer esta correlación.

En el SALX, las variantes «missense» son las más frecuentes, y junto con las pequeñas deleciones son las que tienen un mejor pronóstico.

En el SALX, las variantes «nonsense», los grandes reordenamientos cromosómicos y los cambios en la fase de lectura se asocian a una peor evolución clínica.

En el SALX, las variantes más alejadas del extremo 5' del gen tienen una mejor evolución clínica.

Los dos casos revisados sufren SALX y presentan variantes «missense» con manifestaciones acordes al tipo y localización de la variante y al sexo del paciente. Ambas familias han recibido consejo genético.

Bibliografía

1. Torra R. Síndrome de Alport y nefropatía del colágeno IV (alfa3/alfa4). *Nefrología*. 2011 May;2.
2. Bernal Villegas J. Inheritance of common diseases. *Biomedica*. 2022 May 1;42(Sp. 1):5–7.
3. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, et al. Genotype–Phenotype Correlation in X-Linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Oct 13];21(5):876. Available from: /pmc/articles/PMC2865738/
4. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked alport syndrome: Natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: A “European community alport syndrome concerted action” study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 [cited 2024 May 1];14(10):2603–10. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2003/10000/x_linked_alport_syndrome__natural_history_and.21.aspx
5. Furlano M. Síndrome de Alport y Hematurias Familiares. *Nefrología al día*. 2022 Nov 23;
6. Grünfeld JP, Joly D. [Hereditary kidney diseases in adults]. *Rev Prat*. 1997 Sep 15;47(14):1566–9.
7. Šlajpah M, Gorinšek B, Berginc G, Vizjak A, Ferluga D, Hvala A, et al. Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. *Kidney Int*. 2007 Jun;71(12):1287–95.
8. Żurowska AM, Bielska O, Daca-Roszak P, Jankowski M, Szczepańska M, Roszkowska-Bjanid D, et al. Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney Int*. 2021 Jun;99(6):1451–8.
9. Van Der Loop FTL, Heidet L, Timmer EDJ, Van Den Bosch BJC, Leinonen A, Antignac C, et al. Autosomal dominant Alport syndrome caused by a COL4A3 splice site mutation. *Kidney Int*. 2000 Nov;58(5):1870–5.

-
10. Deltas C, Voskarides K, Demosthenous P, Papazachariou L, Ziropiannis P, Pierides A. The Power of Molecular Genetics in Establishing the Diagnosis and Offering Prenatal Testing: The Case for Alport Syndrome. In: *Diseases of Renal Parenchyma*. InTech; 2012.
 11. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, et al. Identification of mutations in the $\alpha 3(\text{IV})$ and $\alpha 4(\text{IV})$ collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nature Genetics* 1994 8:1 [Internet]. 1994 [cited 2024 Jan 2];8(1):77–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng0994-77>
 12. Funk SD, Lin MH, Miner JH. Alport Syndrome and Pierson Syndrome: Diseases of the Glomerular Basement Membrane. *Matrix Biol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Feb 19];71–72:250. Available from: </pmc/articles/PMC6146048/>
 13. Quinlan C, Rheault MN. Genetic Basis of Type IV Collagen Disorders of the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Feb 19];16(7):1101. Available from: </pmc/articles/PMC8425620/>
 14. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome, and Type IV Collagen. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 19;348(25):2543–56.
 15. Miner JH. Pathology versus molecular genetics: (re)defining the spectrum of Alport syndrome. *Kidney Int* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2024 Feb 19];86(6):1081. Available from: </pmc/articles/PMC4246419/>
 16. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Meta-analysis of genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2023 Oct 14];17(7):1218–27. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.7.1218>
 17. Pierides A, Voskarides K, Kkolou M, Hadjigavriel M, Deltas C. X-linked, COL4A5 hypomorphic Alport mutations such as G624D and P628L may only exhibit thin basement membrane nephropathy with microhematuria and late onset kidney failure. *Hippokratia*. 2013 Jul;17(3):207–13.
 18. 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 Oct 1 [cited 2024 Feb 19];22(20):11063. Available from: </pmc/articles/PMC8541626/>
 19. Savige J, Colville D, Rheault M, Gear S, Lennon R, Lagas S, et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep 7;11(9):1713–20.

20. Savige J, Storey H, Cheong H Il, Kang HG, Park E, Hilbert P, et al. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Oct 13];11(9):e0161802. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161802>
21. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Mar;24(3):364–75.
22. Barker DF, Pruchno CJ, Jiang X, Atkin CL, Stone EM, Denison JC, et al. A mutation causing Alport syndrome with tardive hearing loss is common in the western United States. *Am J Hum Genet*. 1996 Jun;58(6):1157–65.
23. Guo C, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Devriendt K, Cassiman JJ, Marynen P. Severe alport phenotype in a woman with two missense mutations in the same COL4A5 gene and preponderant inactivation of the X chromosome carrying the normal allele. *Journal of Clinical Investigation*. 1995 Apr 1;95(4):1832–7.
24. Definición de herencia recesiva ligada al cromosoma X - Diccionario de genética del NCI - NCI [Internet]. [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/herencia-recesiva-ligada-al-cromosoma-x>
25. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018 May 1;93(5):1045–51.
26. Plant KE, Boye E, Green PM, Vetrie D, Flinter FA. Somatic mosaicism associated with a mild Alport syndrome phenotype. *J Med Genet* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jan 2];37(3):238–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10777371/>
27. Krol RP, Nozu K, Nakanishi K, Iijima K, Takeshima Y, Fu XJ, et al. Somatic mosaicism for a mutation of the COL4A5 gene is a cause of mild phenotype male Alport syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2024 Jan 2];23(8):2525–30. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn005>
28. Demosthenous P, Voskarides K, Stylianou K, Hadjigavriel M, Arsali M, Patsias C, et al. X-linked Alport syndrome in Hellenic families: Phenotypic heterogeneity and mutations near interruptions of the collagen domain in COL4A5. *Clin Genet*. 2012 Mar 13;81(3):240–8.
29. Gong WY, Liu FN, Yin LH, Zhang J. Novel Mutations of COL4A5 Identified in Chinese Families with X-Linked Alport Syndrome and Literature Review. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 19];2021. Available from: [/pmc/articles/PMC7943288/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/343288/)

-
30. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi MDE, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype- phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2000 [cited 2024 May 1];11(4):649–57. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2000/04000/x_linked_alport_syndrome__natural_history_in_195.7.aspx
 31. Tan R, Colville D, Wang YY, Rigby L, Savige J. Alport Retinopathy Results from “Severe” COL4A5 Mutations and Predicts Early Renal Failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Jan;5(1):34–8.
 32. Martin P, Heiskari N, Zhou J, Leinonen A, Tumelius T, Hertz JM, et al. High mutation detection rate in the COL4A5 collagen gene in suspected Alport syndrome using PCR and direct DNA sequencing. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 1998 [cited 2023 Dec 31];9(12):2291–301. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/1998/12000/high_mutation_detection_rate_in_the_col4a5.12.aspx
 33. Wilson JC, Yoon HS, Walker RJ, Eccles MR. A novel Cys1638Tyr NC1 domain substitution in 5(IV) collagen causes Alport syndrome with late onset renal failure without hearing loss or eye abnormalities. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 Mar 8;22(5):1338–46.
 34. Kamura M, Yamamura T, Omachi K, Suico MA, Nozu K, Kaseda S, et al. Trimerization and Genotype-Phenotype Correlation of COL4A5 Mutants in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2020 May;5(5):718–26.
 35. Franklin [Internet]. Genoox.com. [cited 2023 May 13]. Available from: <https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chrX-107908790-G-A>
 36. Franklin [Internet]. Genoox.com. [cited 2023 May 13]. Available from: <https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chrX-107863584-G-A>

Anexos

DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Doña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión del 29/04/2024 CEIm Ref. 2024/05 ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

Correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Alport ligado a X

Código CEIm: PI 2024 04 1579 - TFG

del que es Investigador Principal Dña Irene Hernández Pinto
del Servicio de Pediatría

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 29 de abril de 2024

Firmado digitalmente por TURRIÓN
GÓMEZ MARIA DE LA CONCEPCION
-07986126C

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Jefe de Servicio de Asesoría Jurídica y responsable de seguridad y protección de datos)

Vicepresidente: Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña.

Ascensión Hernández Encinas (Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. M^º Teresa Arias Martín

(Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Ética Asistencial); Dña. M^º del Carmen Arias de la Fuente (Técnico

Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaechea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez

(Jefa Unidad de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio

Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco

(Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la

Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca), Dña. Belén Vidriales Vicente (Jefa de Sección.Hematología)