

GLOMERULOPATÍAS HEREDITARIAS

DR. HERNAN TRIMARCHI


HOSPITAL BRITANICO
DE BUENOS AIRES

SINDROME DE ALPORT

MEMBRANA BASAL DELGADA

SINDROMES DE LA CADENA PESADA IIA DE LA MIOSINA NO MUSCULAR (MYHIIA)

ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL PODOCITO

GLOMERULOPATIA POR IgA FAMILIAR

OTRAS: SM UÑA-RÓTULA

**SINDROME DE ALPORT
(NEFRITIS HEREDITARIA)**

SINDROME DE ALPORT

**GLOMÉRULOPATIA PROGRESIVA ASOCIADA EN GRAL
CON HIPOACUSIA Y ANOMALÍAS OCULARES**

1 EN 50000 NACIMIENTOS

**TRASTORNO PRIMARIO DE LA
MEMBRANA BASAL GLOMERULAR (MBG)**

**MUTACIONES EN GENES QUE CODIFICAN
DISTINTOS TIPOS DE COLÁGENO TIPO IV**

ENFERMEDAD GENÉTICAMENTE HETEROGÉNEA

VARIANTES LIGADA AL SEXO

AUTOSÓMICA RECESIVA

AUTOSÓMICA DOMINANTE

80% DE LOS CASOS SON LIGADOS AL CROMOSOMA X

COL4A5

NO EXISTE LA TRANSMISIÓN PADRE (Y) - HIJO (XY)

LAS MUJERES CON SM DE ALPORT LIGADO AL X SON TRANSPORTADORAS DE LA MUTACIÓN DE LA ENFERMEDAD (XX), Y CASI NINGUNA DESARROLLA IRC

15% AUTOSÓMICA RECESIVA

TANTO HOMBRES COMO MUJERES

COL4A3 COL4A4

CROMOSOMA 2

5% AUTOSÓMICA DOMINANTE

IDEM AUTOSÓMICA RECESIVA

DETERIORO RENAL MÁS LENTO

PATOGENIA

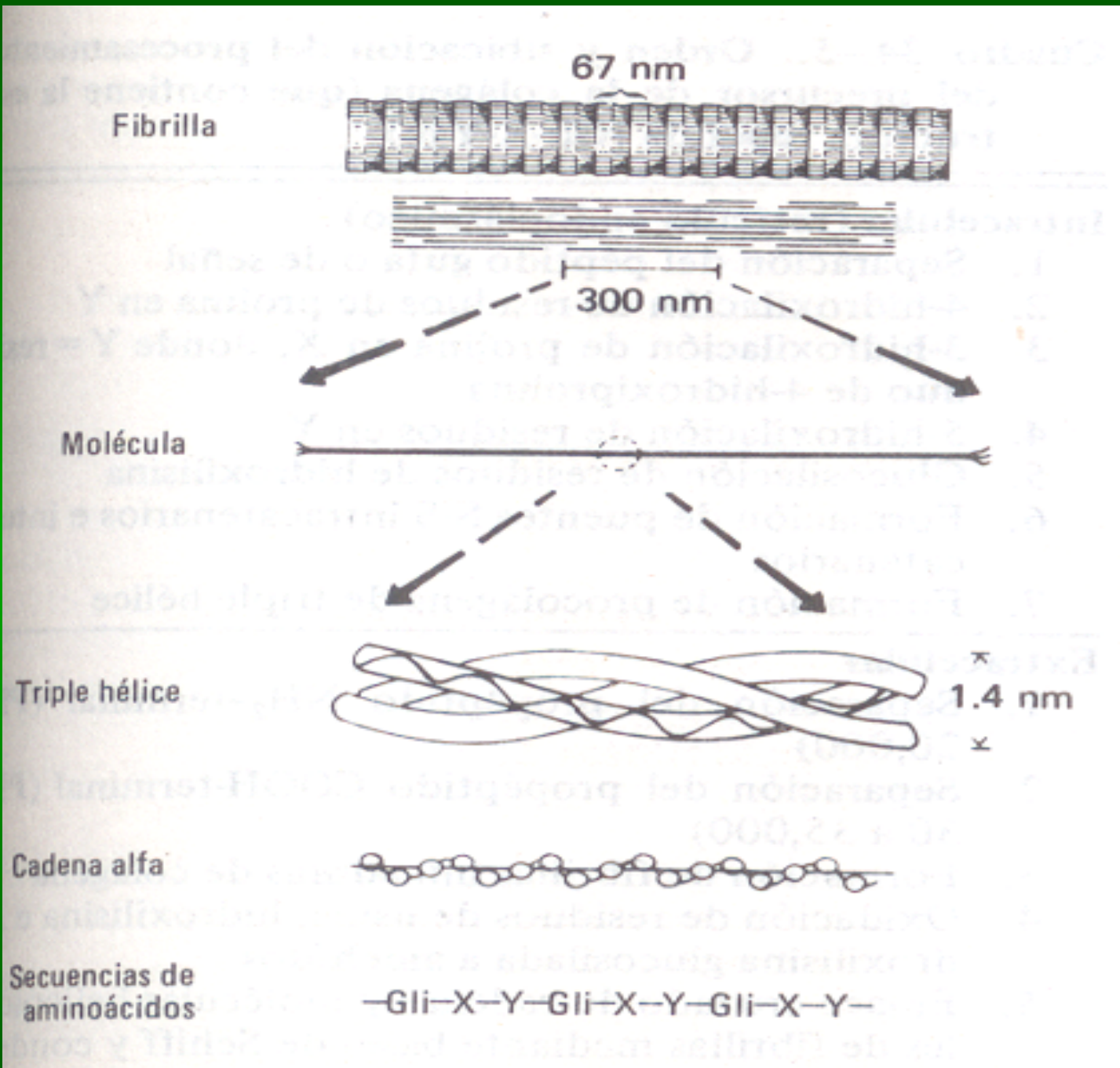
**LA ANORMALIA PRIMARIA ESTÁ EN EL COLÁGENO
TIPO IV**

**EL CONSTITUYENTE COLAGENOSO PREDOMINANTE
DE LAS MEMBRANAS BASALES**

ALPORT LIGADO AL X MUTACIONES EN COL4A5

**ALPORT RECESIVO MUTACIONES EN COL4A3
MUTACIONES EN COL4A4**

**ALPORT DOMINANTE MUTACIONES EN COL4A3
MUTACIONES EN COL4A4**



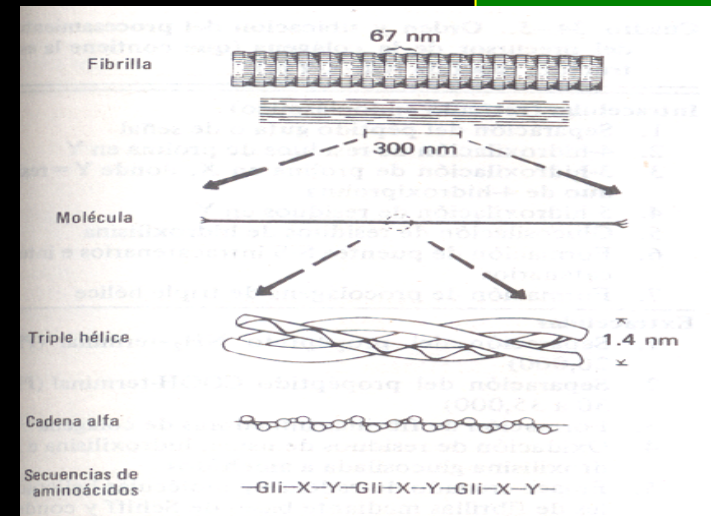
ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE EL COLÁGENO

5 TIPOS DE COLÁGENO

**TRIPLE HÉLICE:
ESPIRAL ENROLLADA DE 3
SUBUNIDADES POLIPEPTÍDICAS
LLAMADAS CADENAS ALFA**

**ESTAS MOLÉCULAS HELICOIDALES
SE ASOCIAN ENTRE SÍ FORMANDO
FIBRILLAS (TIPO 1 Y 2) O MEMBRANAS BASALES**

GLICOPROTEÍNA



TIPO III, IV Y V: MBG

CÁPSULA DE BOWMAN

MB TUBULAR DISTAL Y COLECTORA

MB COCLEAR

MB CRISTALINO

LAS CADENAS 3, 4 Y 5 ESTÁN DISTRIBUÍDAS

EN FORMA HOMOGÉNEA EN EL GLOMÉRULO,

Y FORMAN UN COLÁGENO TIPO IV QUE ES DISTINTO

DEL QUE FORMAN LAS CADENAS 1 Y 2

UNA ANOMALÍA EN LA CADENA ALFA 5, PUEDE LIMITAR EL ENSAMBLAJE DE LAS CADENAS 3 Y 4

LO MISMO PUEDE OCURRIR CON ANOMALÍAS ORIGINADAS EN LAS CADENAS 3 O 4

SI HAY UNA MUTACIÓN EN LA CADENA ALFA 5, EN LAS MBG NO HAY CADENAS 3, 4 NI 5

SIN EMBARGO, LA TRANSCRIPCIÓN DE LAS CADENAS 3 Y 4 NO SE INTERRUMPE...PROBLEMA DE ENSAMBLAJE

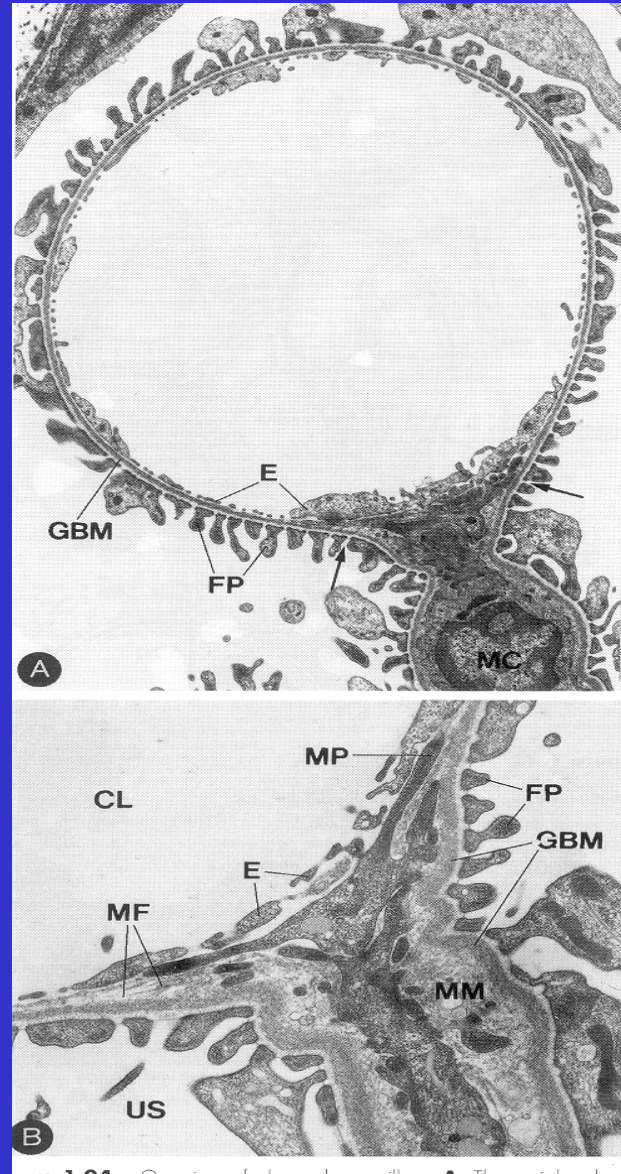
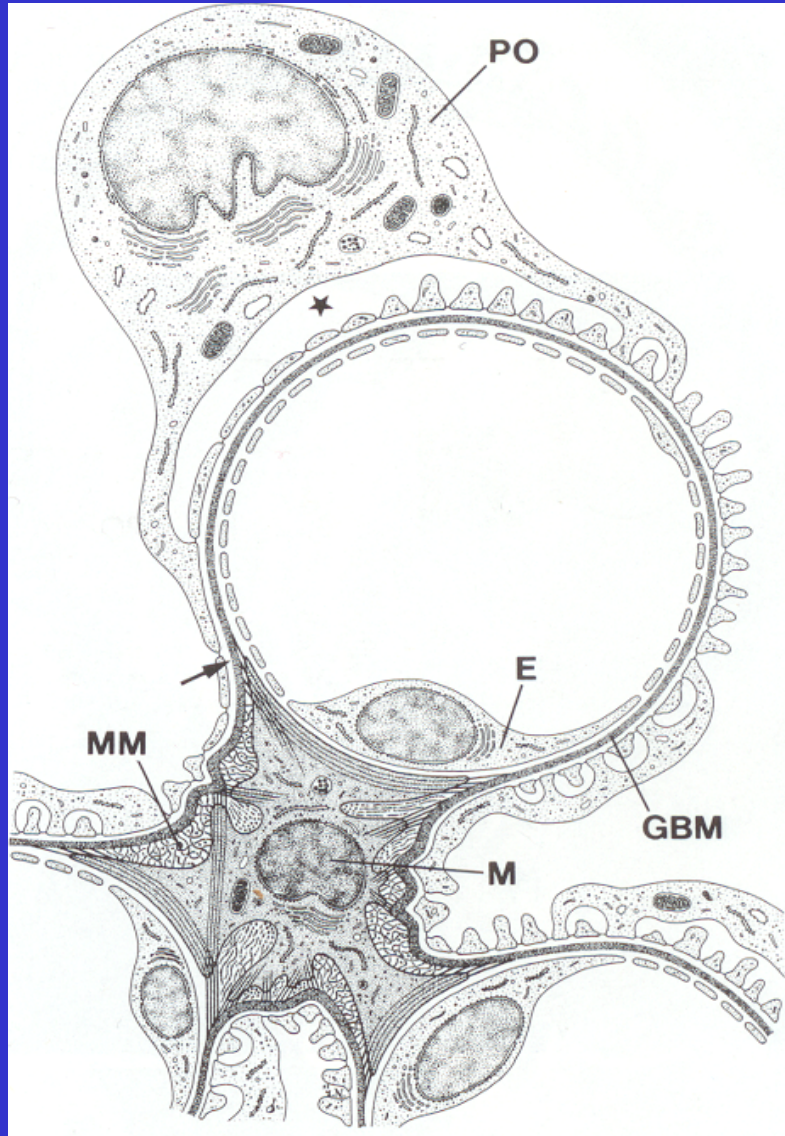
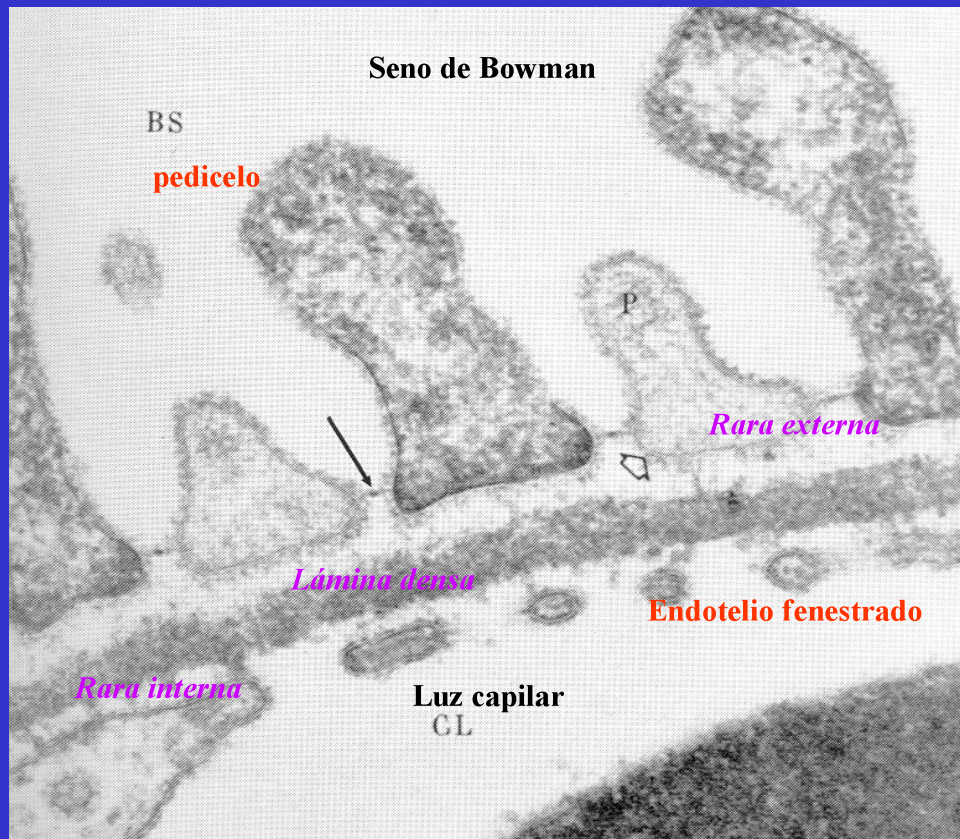
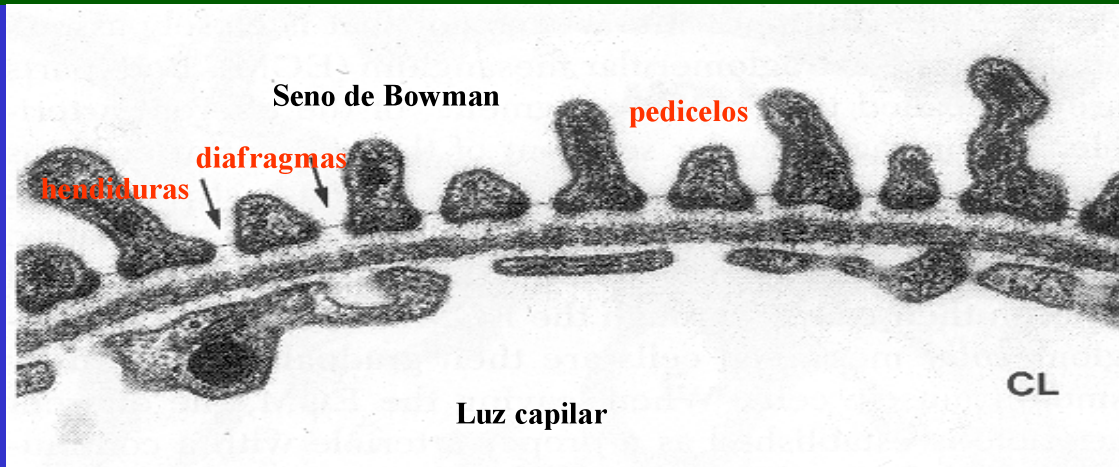


Figure 1.24. Glomerular capillary wall. A: The capillary wall.



MECANISMO DE INJURIA GLOMERULAR

LA CADENA ALFA 5 SE LIMITA EN EL RIÑÓN A LA MBG

**MUTACIONES EN ESTA CADENA LLEVAN
A UNA ESTRUCTURA ALTERADA**

**SE PIENSA QUE LA SÍNTESIS DEFECTUOSA
DE LA CADENA ALFA 5 PUEDE PROMOVER LA SÍNTESIS
DE OTROS TIPOS DE COLÁGENO, QUE PREDISPONEN
A LA GLOMÉRULOESCLEROSIS**

**POR OTRO LADO, LA AUSENCIA DE LAS CADENAS
3, 4 Y 5 PERMITEN UNA PRESENCIA PERSISTENTE
DE UNA DISTRIBUCIÓN FETAL DE LAS CADENAS 1 Y 2**

**LA PERSISTENCIA DE ESTAS ISOFORMAS FETALES
LE CONFIERE A LA MBG UNA SUSCEPTIBILIDAD
AUMENTADA AL ATAQUE PROTEOLÍTICO DE
COLAGENASAS Y CATEPSINAS**

**ESTA INJURIA PROTEOLÍTICA POR UN PERÍODO
PROLONGADO DE TIEMPO PUEDE LLEVAR A LA
ESCLEROSIS GLOMERULAR PROGRESIVA**

SE ASOCIAN A HIPOACUSIA,

LENTICONO ANTERIOR (20-30% DE X)

LEIOMIOMATOSIS DIFUSA (X)

ESÓFAGO, ÁRBOL TRAQUEOBRONQUIAL

GENITALES EXTERNOS FEMENINOS

(MÁS FRECUENTE QUE LA NEFRITIS)

HISTOLOGÍA

LA SEVERIDAD AUMENTA CON LA EDAD

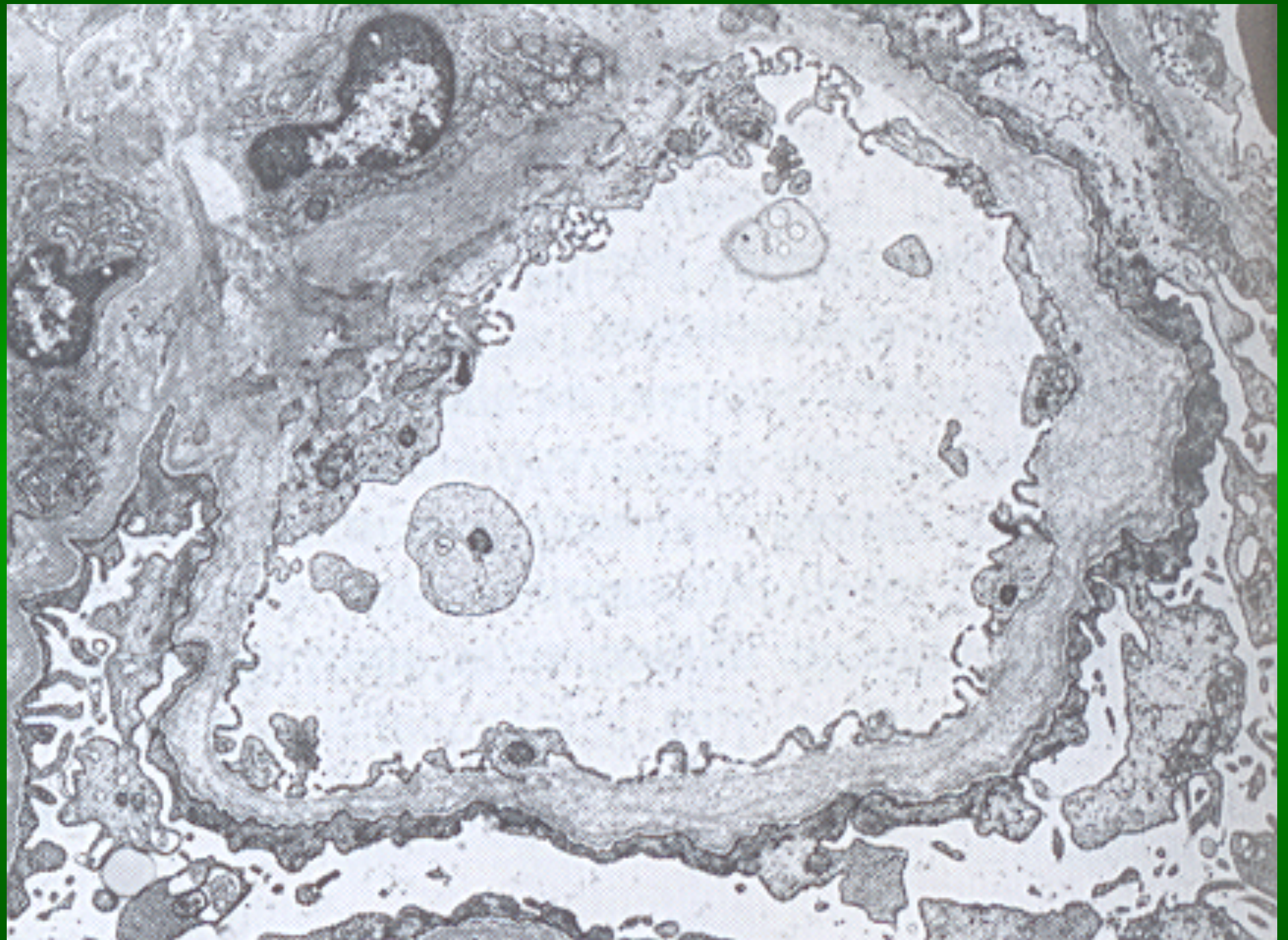
**MO: INESPECÍFICOS: CELULARIDAD GLOMERULAR
FOCAL AUMENTADA Y ESCLEROSIS**

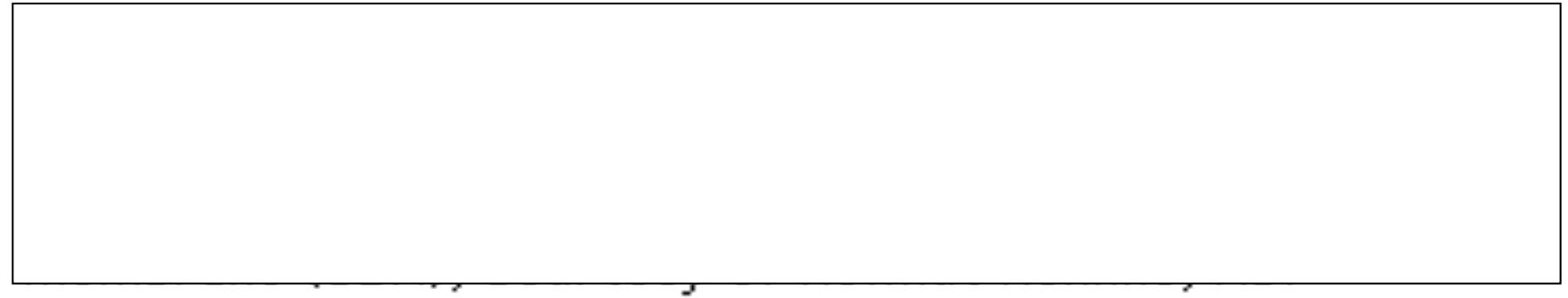
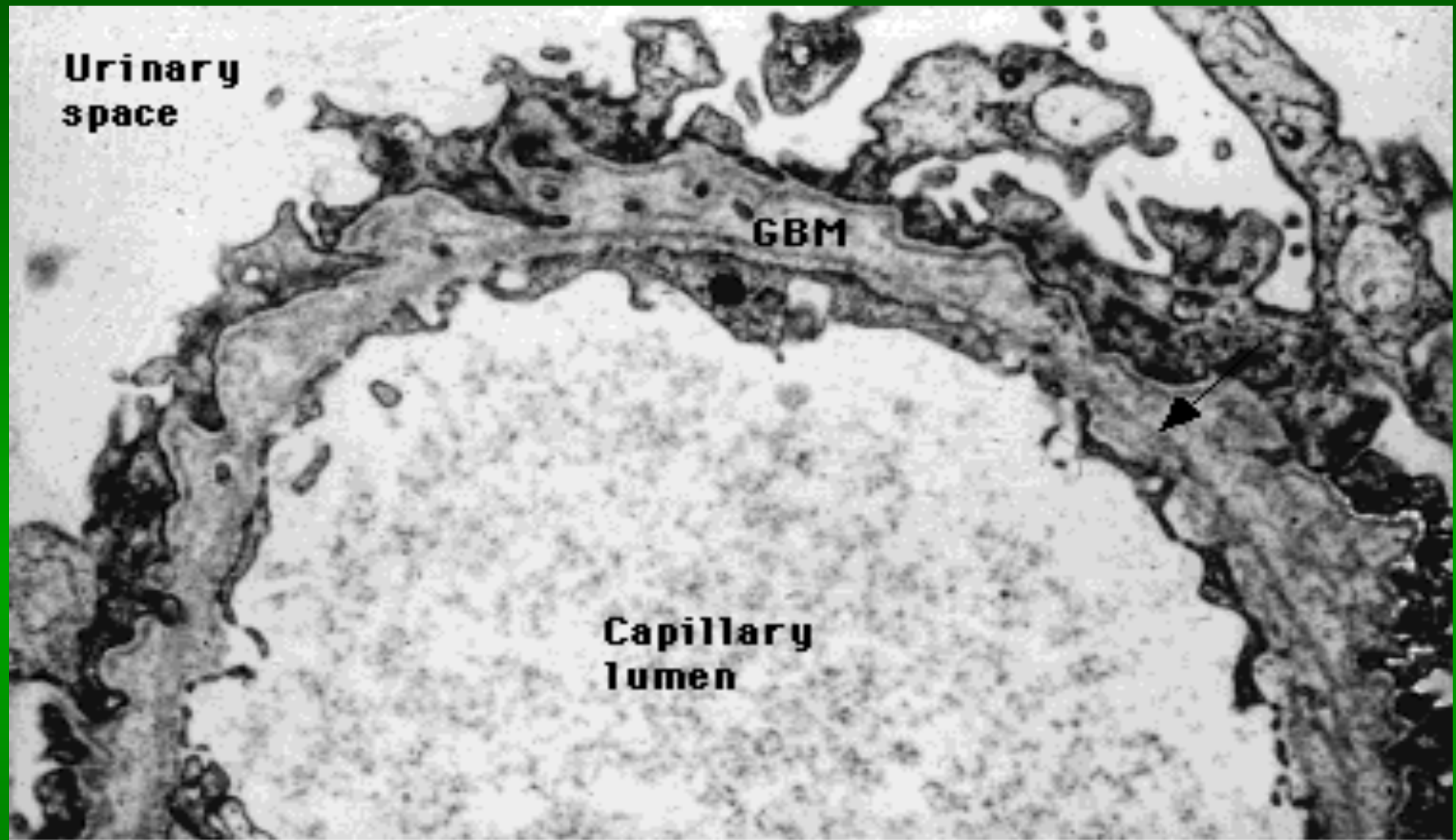
ADELGAZAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL

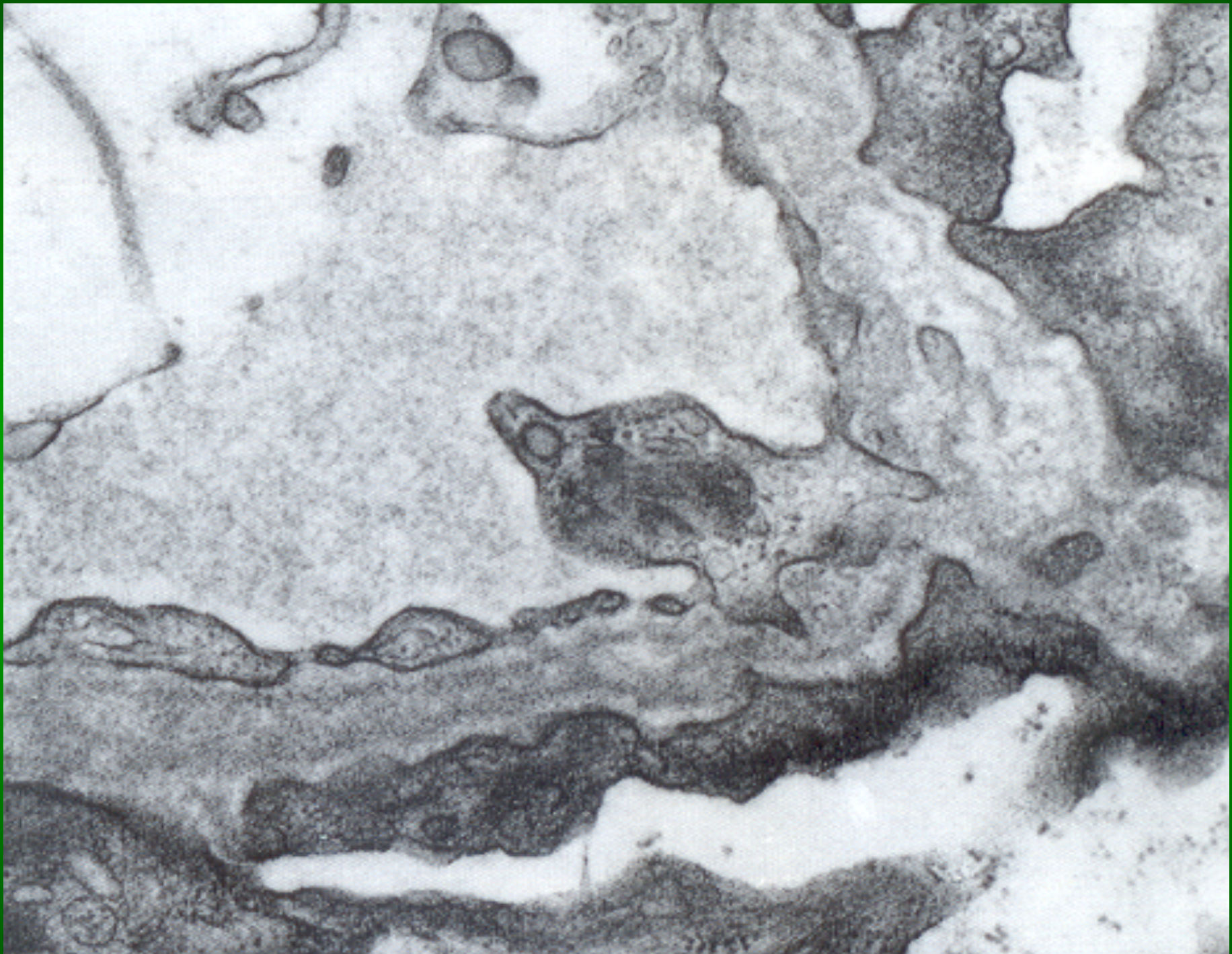
**LAMINACIÓN LONGITUDINAL DE LA MBG,
(PRODUCTO DE CICLOS DE INJURIA Y REPARACIÓN)**

**EN HOMBRES, AL NÚMERO DE GLOMÉRULOS LAMINADOS
AUMENTA DE 30% A LOS 10 AÑOS A >90% A LOS 30 AÑOS**

**EN MUJERES, MENOS DEL 30% DE LOS GLOMÉRULOS
SE AFECTAN**







CLÍNICA

MICROHEMATURIA ASINTOMÁTICA

MACROHEMATURIA EN LA INFANCIA

**SI NO HUBO HEMATURIA PARA LOS 10 AÑOS,
POCA PROBABILIDAD DE TENER ALPORT**

ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA, HTA, PROTEINURIA

**HOMBRES: ESRD ENTRE LOS 16 Y 35 AÑOS (90%)
PUEDE LLEGAR A DESARROLLARSE ENTRE LOS 45 Y 60**

**ESTA VARIABILIDAD DEPENDE EN PARTE
DE LAS DIFERENTES MUTACIONES EN EL GEN COL4A5**

DELETIONS (90%) >>> SPLICE (70%) >>> MISSENSE (50%)

**MUJERES: ESRD 12% A LOS 40 AÑOS
30% A LOS 60 AÑOS**

**FACTORES DE RIESGO EN MUJERES:
MACROHEMATURIA EN LA INFANCIA
HIPOACUSIA
PROTEINURIA
BIOPSIA**

MUJERES PORTADORAS

	LIGADA AL X	AUTOSÓMICA RECESIVA
	47	14
Hematuria dismórfica	100%	79%
ESRD	8%	0%
Hipoacusia	4%	0%
Retinopatía	3%	0%

Dagher et al. Am J Kidney Dis 2001; 38: 1217-1228

MANIFESTACIONES EXTRARENALES

HIPOACUSIA, de inicio para tonos elevados

**LENTICONO ANTERIOR,
ALTERACIONES PERIMACULARES
LESIONES CORNEALES**

LEIOMIOMAS

megatrombocitopenia, inclusiones citoplasmáticas leucocitarias

Table 7. Clinical and Morphological Features of the Five Autosomal Dominant Non-muscle Myosin Heavy Chain IIA Syndromes†

Disorder	Clinical Features				
	Macrothrombocytopenia	Leukocyte Inclusions	Nephritis	High-Tone Sensorineural Deafness	Cataracts
May-Hegglin Anomaly	+	+	-	-	-
Sebastian Syndrome	+	+*	-	-	-
Epstein Syndrome	+	-	+	+	-
Fechtner Syndrome	+	+	+	+	+
DFNA17	-	-	-	+	-

*Different from those in May-Hegglin anomaly by size and structure.

†Adapted from Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savige J, Denison JC, Gregory MC, White JG, Barker DF, Greinacher A, Epstein CJ, Glucksman MJ, Martignetti JA: Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 69: 1033-1045, 2001.

DIAGNÓSTICO

HISTORIA FAMILIAR DE IRC E HIPOACUSIA (85%)

NEFROPATÍA POR IgA

MEMBRANA BASAL DELGADA

SIN ANTECEDENTES (15%)

BIOPSIA RENAL

Mab CONTRA COL4A5 EN PIEL. SI ES NEGATIVO, HACE DX

TRATAMIENTO

IECAS Ramipril en perros

DISMINUIRÍA LAS PRESIONES INTRAGLOMERULARES

CICLOSPORINA

Enlentece la progresión de cambios multilaminares en la MBG,

Reduce el número de esclerosis glomerular,

Retarda el deterioro de la función renal

NO previene la fibrosis intersticial

Ramipril idem CsA

Callis et al. Kidney Int 1999; 55: 1051

TRANSPLANTE

**SI BIEN LA RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD
NO OCURRE EN EL INJERTO
3-4% DE LOS PACIENTES DESARROLLAN
ENFERMEDAD ANTI-MBG DE NOVO**

**EL RECEPTOR DESARROLLA ANTICUERPOS
ANTI-COL4A5 Y ANTI-COL4A3**

GENERALMENTE OCURRE EN EL PRIMER AÑO POST-TX

RPGN, PLASMAFÉRESIS Y CY DE POCA UTILIDAD

SI RECURRE 1 VEZ, LA POSIBILIDAD DE NUEVO ES ALTA

TRANSPLANTE

**14% (n=6) DE LAS BIOPSIAS DE LOS PACIENTES
TRANSPLANTADOS CON ALPORT TENÍAN
IF + LINEAL (ACS ANTI-MBG) PERO SÓLO
1 DE 41 (2.4%) DESARROLLARON GOODPASTURE**

MEMBRANA BASAL DELGADA

MEMBRANA BASAL DELGADA

ADELGAZAMIENTO DIFUSO DE LA MBG

150 a 225 nm Vs 300 a 400 nm

FRECUENTEMENTE FAMILIAR

HEMATURIA FAMILIAR BENIGNA

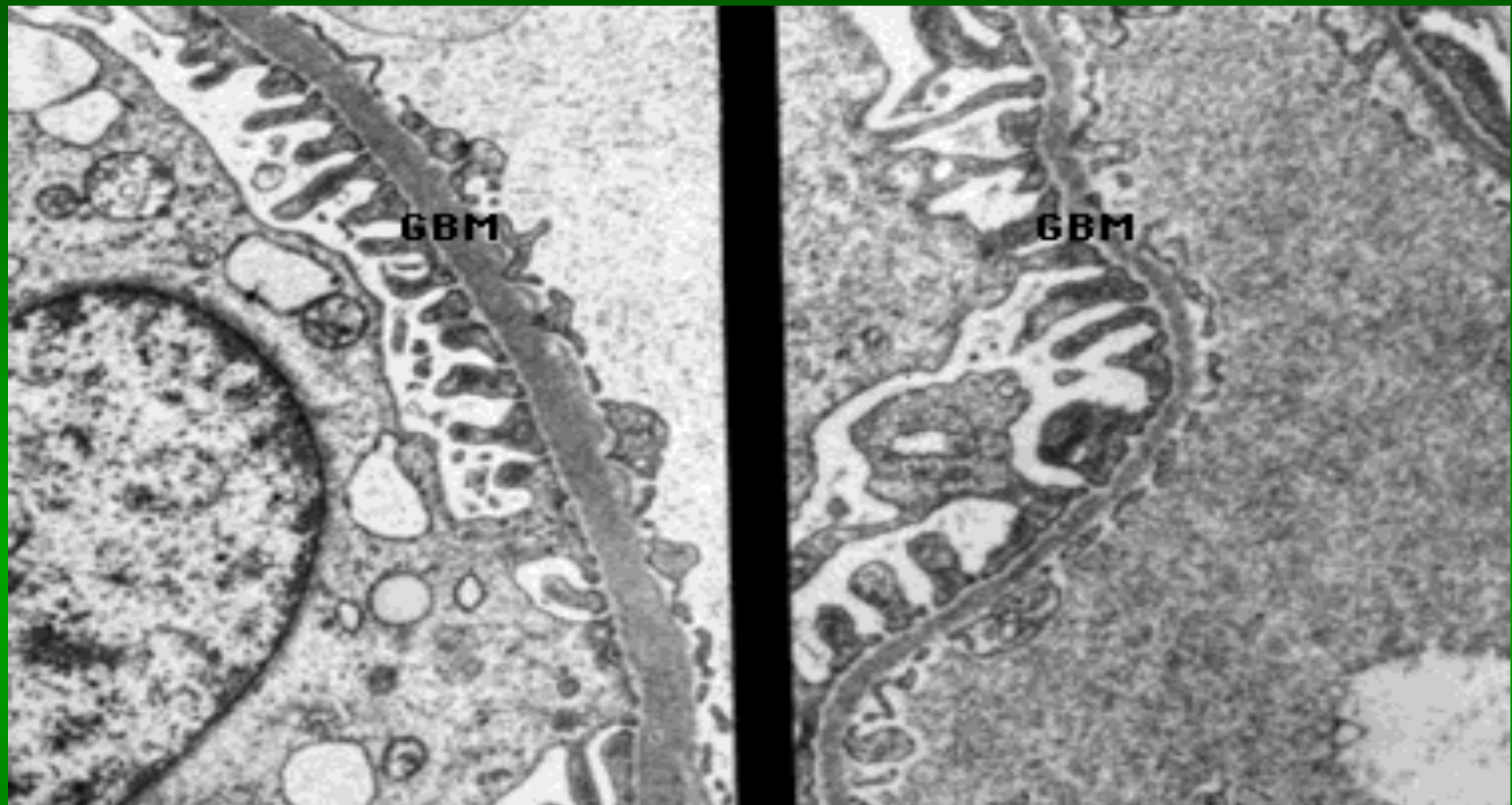
PREVALENCIA 5% a 9%

PATOGENIA

EL DEFECTO GENÉTICO EN ESTA ENTIDAD ES SIMILAR AL ALPORT, YA QUE LOS PACIENTES CON ALPORT TIENEN ADELGAZAMIENTO DE LAS MBG_s AL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD

HAY DEFECTOS HETEROCIGOTAS EN COL4A3 O COL4A4 Y SE EXPRESA CON MICROHEMATURIA

**EN LA MEMBRANA BASAL DELGADA, EL PRODUCTO
FINAL DE LA TRANSCRIPCIÓN ES SUFICIENTE PARA
PRODUCIR UN DEFECTO EN EL COLÁGENO TIPO IV
QUE SE TRADUCE EN MICROHEMATURIA,
PERO NO PUEDE PROVOCAR PROTEINURIA, FSGS
NI IRC PUES DEBEN AFECTARSE AMBOS ALELOS
DEL COL4A3 O COL4A4**



Thin basement membrane disease Electron micrograph comparing the thickness of the normal glomerular basement membrane (GBM) (left panel) to the much thinner GBM in thin basement membrane disease (right panel). Courtesy of Helmut Rennke, MD.

CLÍNICA

ASINTOMÁTICOS: MICROHEMATURIA

HEMATURIA MICROSCÓPICA

NO HAY PROTEINURIA

NORMOTENSIÓN

FUNCIÓN RENAL NORMAL

POCOS CASOS: PROTEINURIA < 1.5 g/d

HTA

MACROHEMATURIA

**MACROHEMATURIA Y/O LUMBALGIA:
PENSAR EN HIPERCALCIURIA Y/O HIPERURICOSURIA**

**37% DE PACIENTES CON MBD TENÍAN HIPERCALCIURIA
O HIPERURICOSURIA**

EN ESTOS SUJETOS, LA INCIDENCIA DE

NEFROLITIASIS FUE DE 44%

MACROHEMATURIA 44%

LUMBALGIA 27%

HIPERCALCIURIA Y/O HIPERURICOSURIA SIN MBD:

NEFROLITIASIS 10%

MACROHEMATURIA 7%

LUMBALGIA 3%

**LA HEMATURIA SUCEDE POR LEAKS O FILTRACIONES
EXAGERADAS EN NÚMERO A TRAVÉS DE UNA MBG
ADELGAZADA**

NO HAY MANIFESTACIONES EXTRARENALES

HAY HISTORIA FAMILIAR DE HEMATURIA

DIAGNÓSTICO

NEFROPATÍA POR IgA

ALPORT

CURSO BENIGNO

HISTORIA FAMILIAR DE HEMATURIA

AUSENCIA FAMILIAR DE IRC

EN GRAL LA BIOPSIA NO SE REALIZA

EN GENERAL EL PRONÓSTICO ES BUENO

**SIN EMBARGO HAN COMENZADO A APARECER
REPORTES DE IRC LENTAMENTE EVOLUTIVA
QUE SE EVIDENCIAN CON FSGS**

**LA INCIDENCIA DE MBD EN PACIENTES CON FSGS: 5%
SIMILAR A LA DE LA POBLACIÓN GENERAL**

Cosio et al. Kidney Int 1994; 46:471

LA MBD SE PUEDE VER ASOCIADA A OTRAS ENTIDADES:

NEFROPATÍA POR IgA

Chrystomou et al. JASN 1993; 4: 261

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Matsumae et al. Clin Nephrol 1994; 42: 221

MYHIIA: SINDROMES DE LA CADENA PESADA IIA DE LA MIOSINA NO MUSCULAR

Table 7. Clinical and Morphological Features of the Five Autosomal Dominant Non-muscle Myosin Heavy Chain IIA Syndromes†

Disorder	Clinical Features				
	Macrothrombocytopenia	Leukocyte Inclusions	Nephritis	High-Tone Sensorineural Deafness	Cataracts
May-Hegglin Anomaly	+	+	-	-	-
Sebastian Syndrome	+	+*	-	-	-
Epstein Syndrome	+	-	+	+	-
Fechtner Syndrome	+	+	+	+	+
DFNA17	-	-	-	+	-

*Different from those in May-Hegglin anomaly by size and structure.

†Adapted from Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savige J, Denison JC, Gregory MC, White JG, Barker DF, Greinacher A, Epstein CJ, Glucksman MJ, Martignetti JA: Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 69: 1033-1045, 2001.

GEN MYH9 CODIFICA MYHIIA

**MYHIIA ES ENCUENTRA EN PLAQUETAS, LEUCOCITOS,
RIÑÓN Y OÍDO INTERNO**

**EN EL RÍÑÓN: EN EL PODOCITO, DONDE ES UN
COMPONENTE MAYOR DEL APARATO CONTRÁCTIL
ACTINA-MIOSINA**

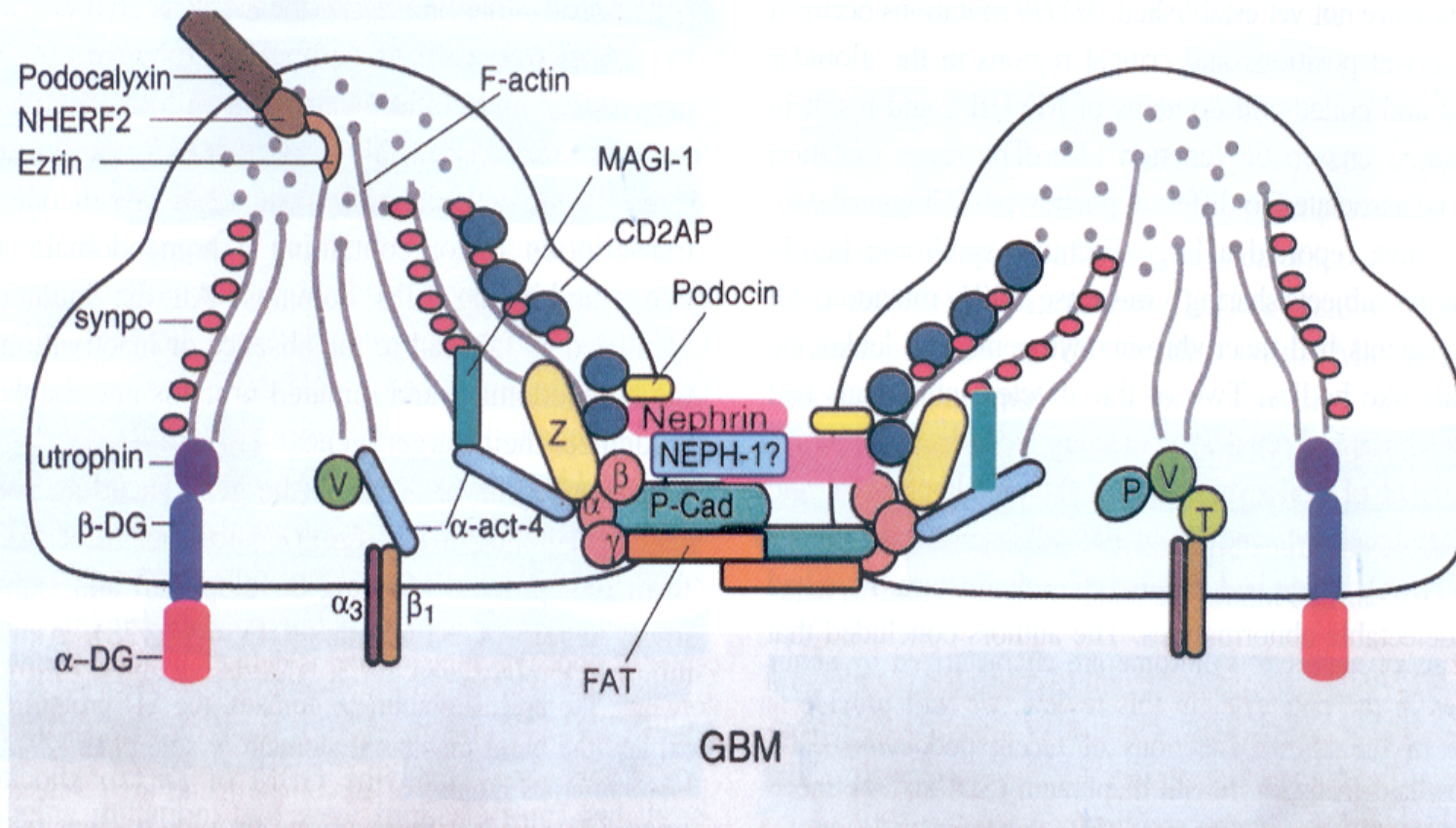
FUSIÓN DE PODOCITOS, PÉRDIDA DE DIAFRAGMAS

**PROTEINURIA E IRC
MICROHEMATURIA**

ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL PODOCITO

40

Nephrology Self-Assessment Program - Vol 3, No 1, January 2004



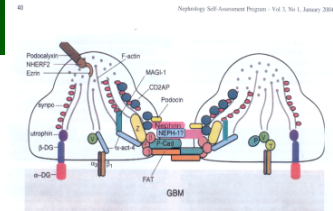
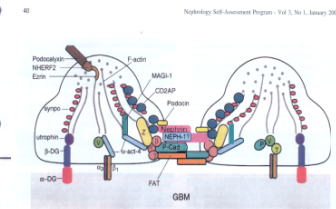


Table 8. Genetic and Clinical Features of Nephrotic Syndrome Caused by Inherited Diseases of the Podocyte
Clinical Features

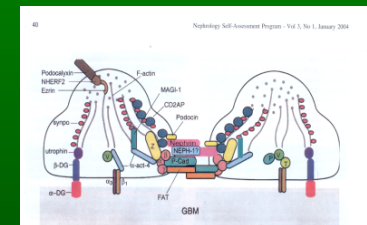
Disorder	Locus	Inheritance	Gene	Protein	Onset
Congenital nephrotic syndrome	19q13	AR	NPHS1	Nephrin	Infancy
Steroid-resistant nephrotic syndrome	1q25-31	AR	NPHS2	Podocin	3 mo to 5 yr; later onset with missense mutations
Familial FSGS	19q13	AD	ACTN4	α -actinin 4	Any age
Increased susceptibility to FSGS	11q	AD	?	?	Any age
	6p12	AD	CD2AP	CD2-associated protein	Adult (neonatal nephrotic syndrome in mice with homozygous deletion)
Nephrotic syndrome in knockout mice (no human disease yet identified)	1q23.1	<i>Neph-/-</i>	<i>NEPH1</i>	Nephrin-like protein	At birth
No animal or human phenotype yet identified	11q24	?	<i>NEPH2</i>	Nephrin-like protein	?
	19q13.1	?	<i>NEPH3/NLGI</i>	Nephrin-like protein (filtrin)	?
	1p13.1	?	<i>KIAA1365</i>	Densin	?

FSGS, focal segmental glomerulosclerosis.



LA APLICACIÓN DE TÉCNICAS GENÉTICAS ESPECÍFICAS MOLECULARES A LAS FORMAS CONGÉNITAS Y FAMILIARES DE SINDROME NEFRÓTICO HAN LLEVADO A LA IDENTIFICACIÓN DE GENES Y DE PROTEÍNAS ESPECÍFICAS DEL PODOCITO QUE SON ESENCIALES PARA EL MANTENIMIENTO DE LA MBG

MUTACIONES A ESTE NIVEL RESULTAN EN PROTEINURIA Y VARIOS SUBTIPOS DE SINDROME NEFRÓTICO

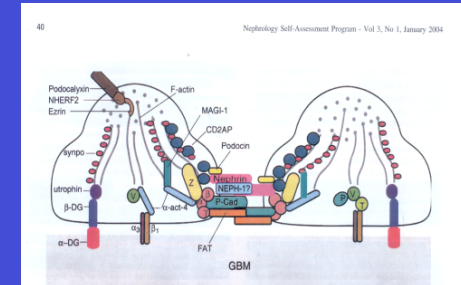


EL CITOESQUELETO DE ACTINA ES LA VÍA FINAL DE ACCIÓN DEL PODOCITO Y RECIBE INFORMACIÓN DE 3 PUERTAS DISTINTAS:

1. EL DOMINIO APICAL

2. EL DOMINIO LATERAL DE LA HENDIDURA DEL DIAFRAGMA

3. EL DOMINIO BASAL DE LA PLACA VENTRAL DEL PODOCITO, QUE ANCLA AL PODOCITO A LA MBG



INTERFERENCIAS EN ESTAS VÍAS DE COMUNICACIÓN LLEVARÁN A DESDIBUJAMIENTO DE LOS PODOCITOS, FUSIÓN PEDICELAR Y PROTEINURIA

**EL TIPO DE MUTACIÓN DETERMINARÁ LA EVOLUCIÓN
Y LA RESPUESTA DE LA FSGS AL TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESOR**

**EL SINDROME NEFRÓTICO ASOCIADO CON MUTACIONES
DE NEFRINA Y DE PODOCINA HA SIDO CONSIDERADO
RESISTENTE AL TRATAMIENTO ESTEROIDE Y SIN
RECURRENCIA POST-TRANPLANTE**

**SIN EMBARGO, EXISTE SUPERPOSICIÓN DE FACTORES,
Y HAY 5 CASOS DE SINDROMES NEFRÓTICOS (PODOCINA)
CON FACTORES DE PERMEABILIDAD +**

Carraro et al JASN 2002; 13: 1946-1952

HAY REPORTE DE CASOS DE FSGS FAMILIAR QUE RESPONDEN A METILPREDNISONA EN PULSOS MÁS CICLOSPORINA

Yorgin et al. Am J Kidney Dis 2001; 37: E44

EXISTE RECURRENCIA DEL SINDROME NEFRÓTICO POST-TRANSPLANTE EN PACIENTES CON MUTACIONES EN LA PODOCINA Y LA NEFRINA.

15 EPISODIOS OCURRIERON EN **13** (25%) DE **51** TXS A **45** CHICOS FINLANDESES CON MUTACIONES *NPHS1*

(nefrina)

RESPONDIERON EN UN 50% A CICLOFOSFAMIDA O A PLASMAFÉRESIS

Patrakka et al. Transplantation 2002;73:394-403

NEFROPATÍA POR IgA FAMILIAR

GLOMERULOPATÍA FAMILIAR CON DEPÓSITOS

PREDOMINANTES DE FIBRONECTINA

GLOMÉRULOPATÍA COLÁGENO-FIBRÓTICA

CASO CLÍNICO

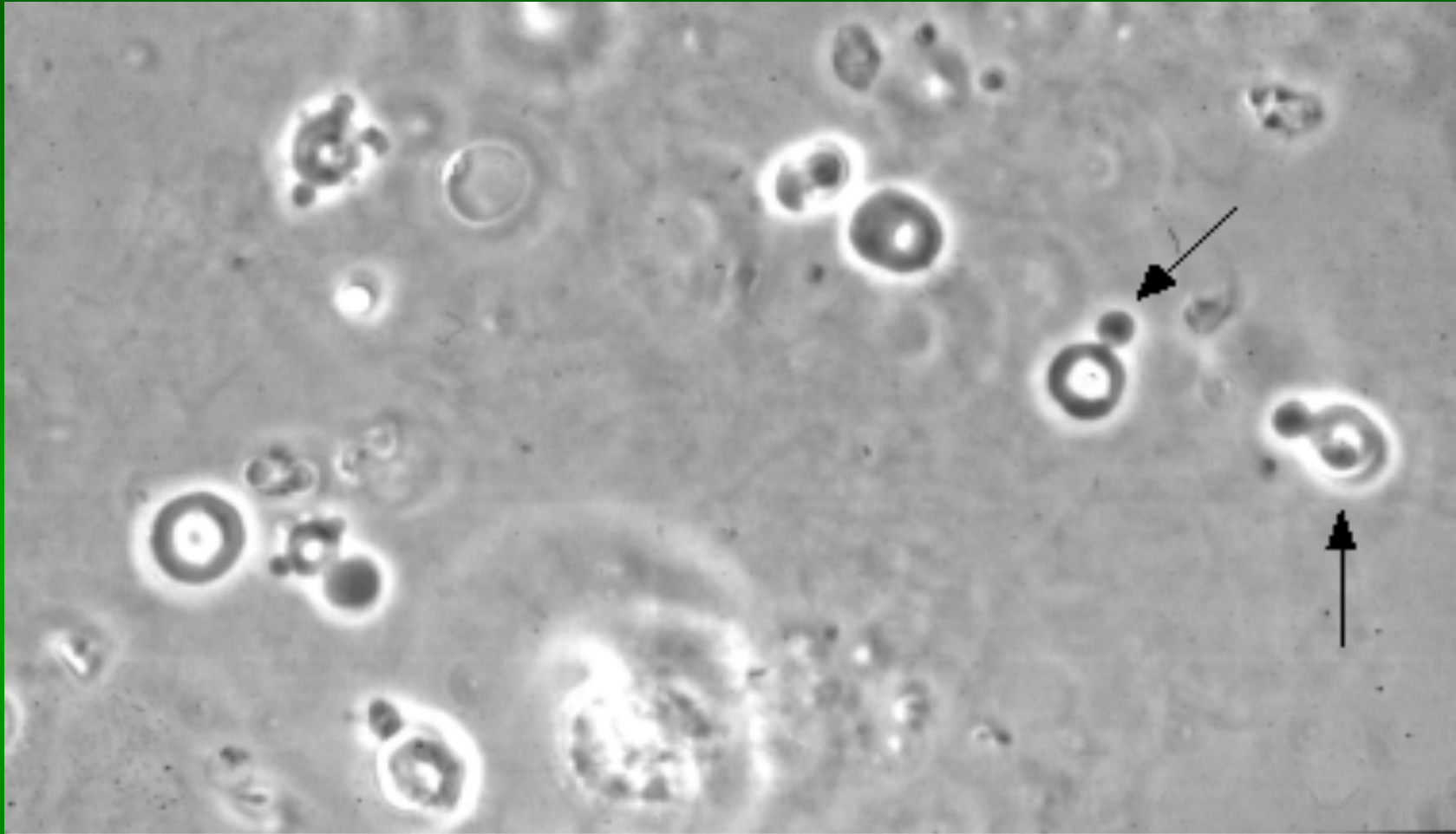
PACIENTE DE 18 AÑOS, SEXO MASCULINO.

**CONSULTA POR PROTEINURIA, MICROHEMATURIA
E INSUFICIENCIA RENAL**

A LOS 3 AÑOS DE EDAD: MICROHEMATURIA AISLADA

**A LOS 9 AÑOS DE EDAD: MICROHEMATURIA MÁS
PROTEINURIA 1.2 G/DÍA. NORMOTENSO**

**A LOS 15 AÑOS: PROTEINURIA 1.8 G/DÍA
BIOPSIA RENAL: COMPATIBLE CON NEFROPATÍA POR
CAMBIOS MÍNIMOS**



SEDIMENTO URINARIO

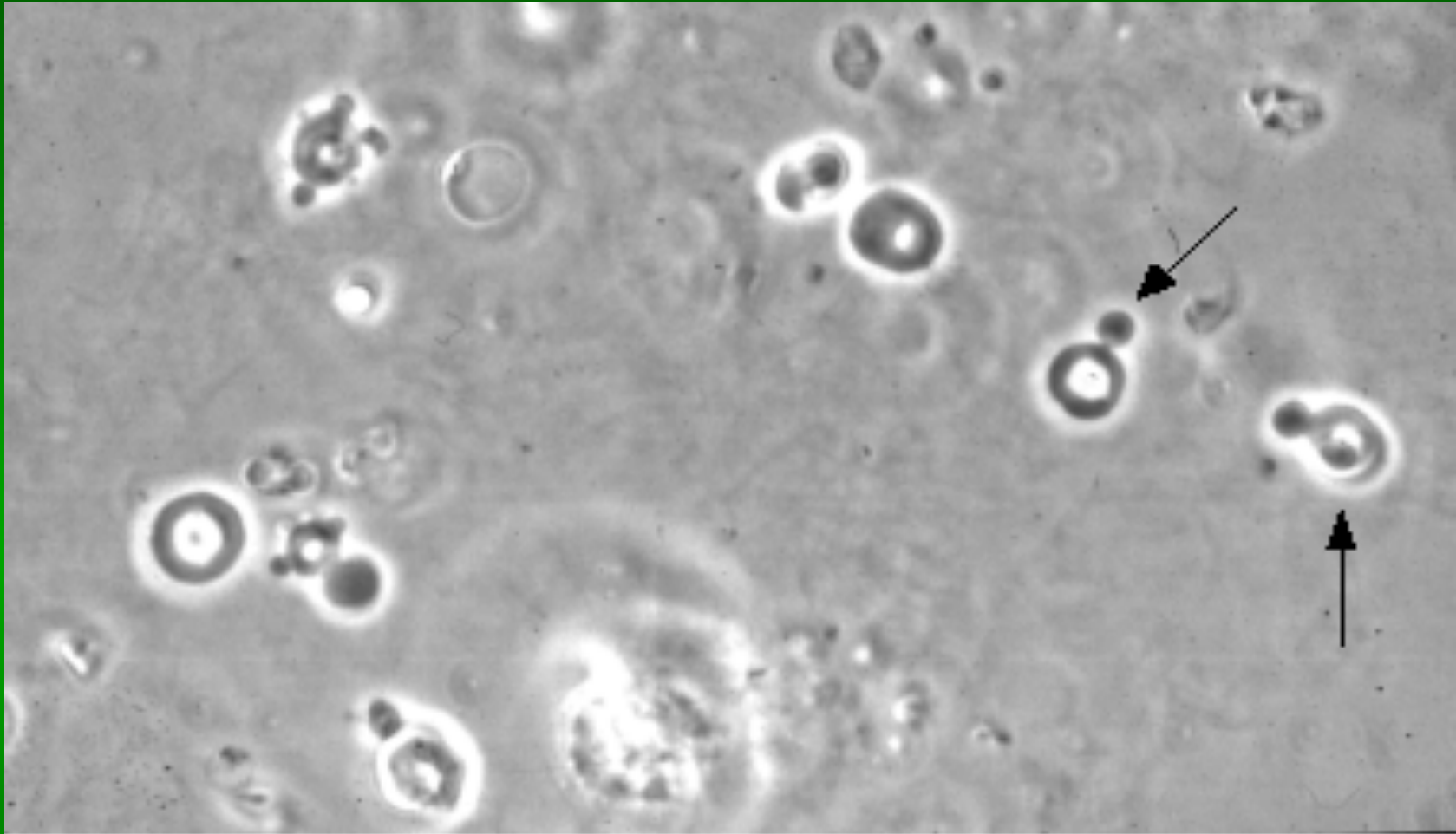
**ANTECEDENTES FLIARES: MADRE CON PROTEINURIA
1.6 G/DÍA, HTA, ACÚFENOS**

A LOS 18 AÑOS:

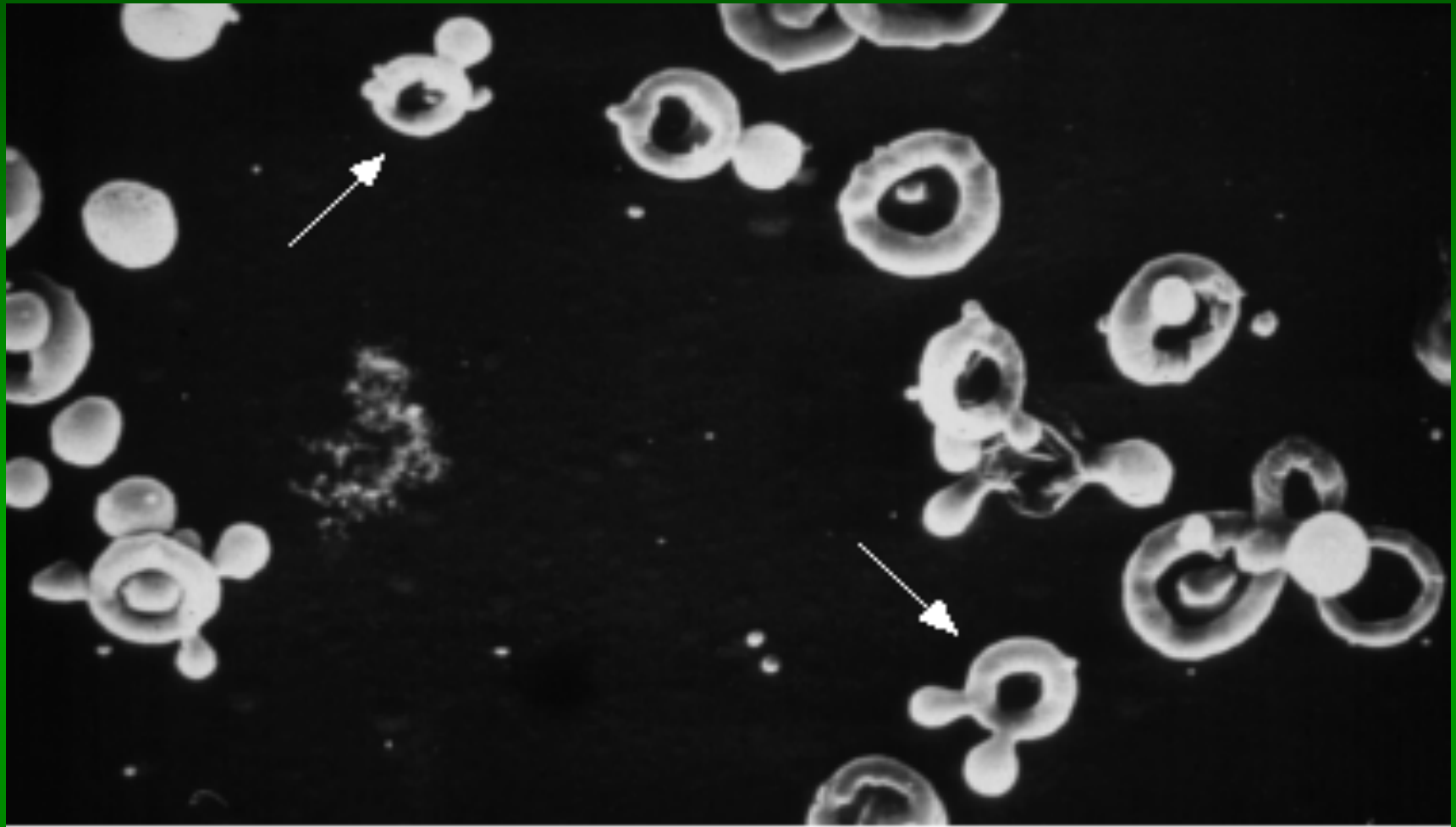
**HTO 28%, BLANCOS 7500 mm³, Na 128 mEq/L, K 6.1 mEq/L,
UREA 175 mg/dl, CREATININA 3.2 mg/dl, CALCIO 9.2 mg/dl,
FÓSFORO 7.0 mg/dl, ALBÚMINA 4.1 g/dl, PROTEINURIA DE
24 HS: 0.4 g - 1.5 g MICROHEMATURIA DISMÓRFICA 100%
(30-50 X CAMPO). CL. DE CREATININA : 26 ML/MIN**

**ECOGRAFÍA CON ALTERACIÓN DE LA RELACIÓN C-M:
RIÑÓN DERECHO 8.9 CM; RIÑÓN IZQUIERDO 9.3 cm.**

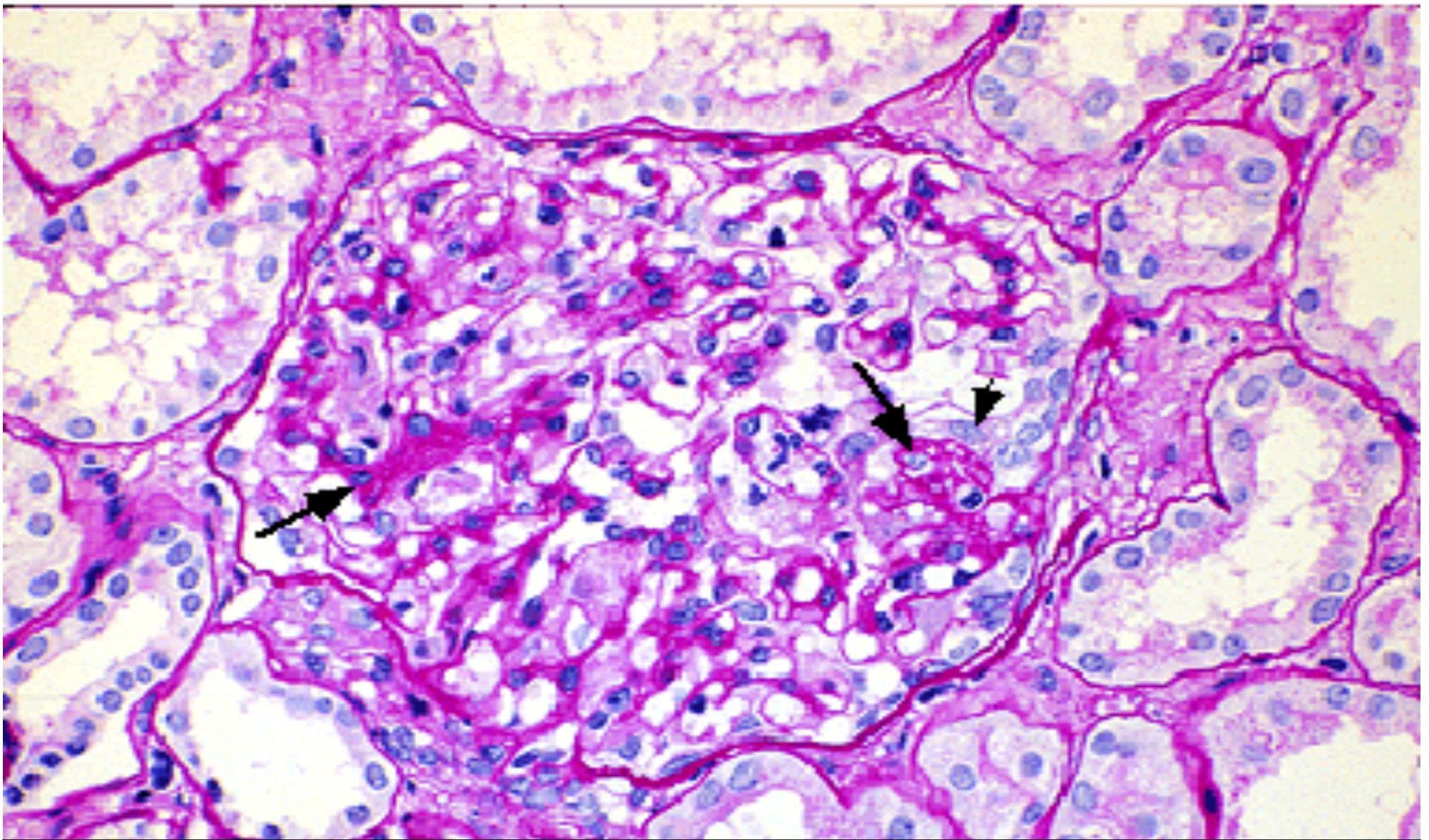
SE REALIZA UN PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO



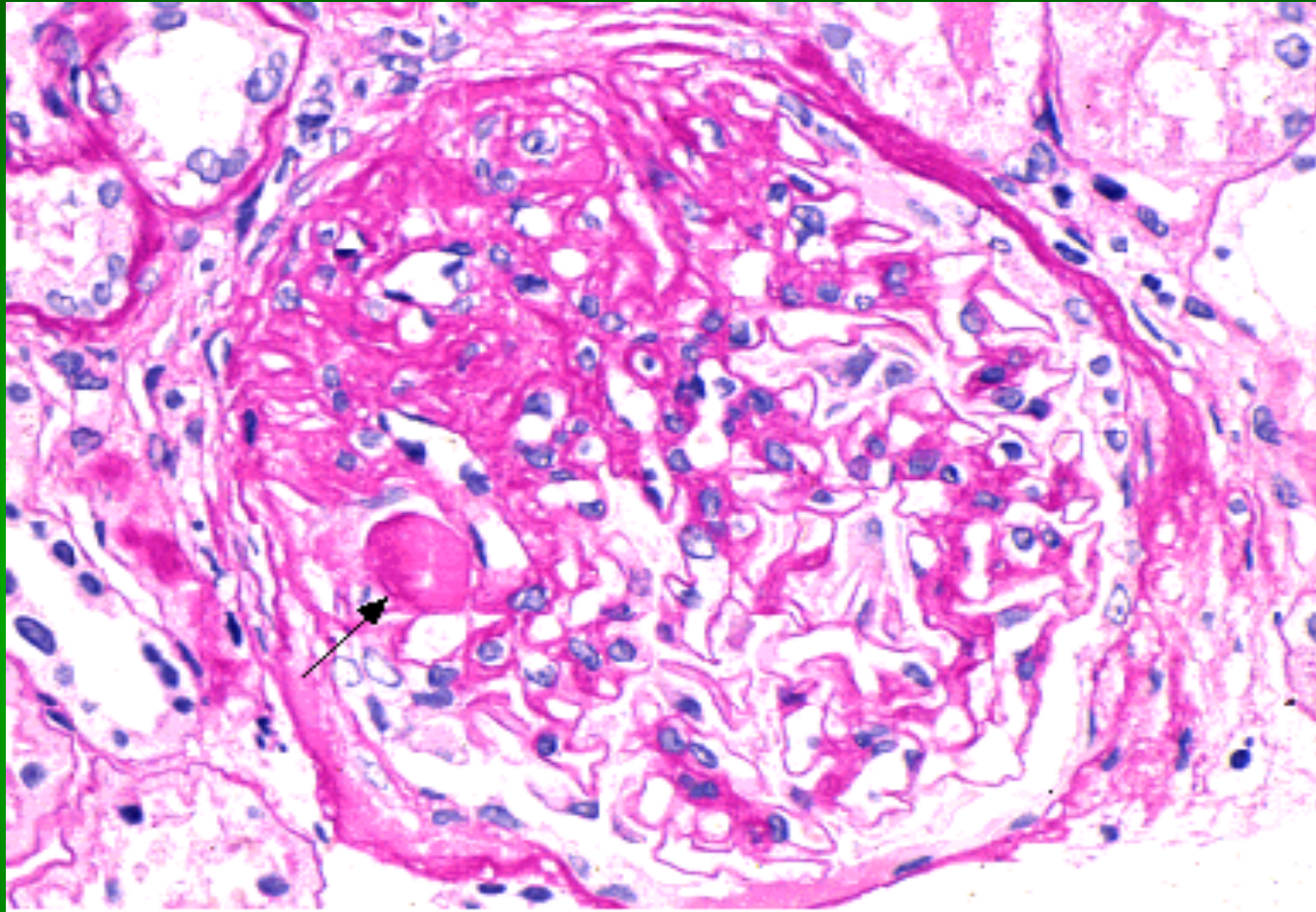
SEDIMENTO URINARIO



SEDIMENTO URINARIO



MICROSCOPIA ÓPTICA HXE



MICROSCOPIA ÓPTICA HXE

