

Nefritis familiar con sordera (síndrome de Alport).

(Estudio clínico e histológico de 5 pacientes)

Por los Dres.:

SANDALIO DURAN ALVAREZ,* JUAN AGUILAR VALDES,**
JULIO LOPEZ BENITEZ,*** y OSIRIS CUBERO MENENDEZ****

Durán Alvarez, S. y otros. *Nefritis familiar con sordera (síndrome de Alport). (Estudio clínico e histológico de 5 pacientes)*. Rev Cub Ped 49: 6, 1977.

Se estudian clínica e histológicamente 5 pacientes con nefritis familiar con sordera, y se destacan los siguientes aspectos: 1. Frecuentemente esta entidad, al iniciarse los síntomas, se confunde con una glomerulonefritis difusa aguda; 2. Las hembras, igual que los varones pueden tener una insuficiencia renal terminal en la adolescencia; 3. La anatomía patológica no es patognomónica; 4. El 60% de los pacientes, incluso al iniciarse los síntomas pueden presentar células espumosas tubulares en la biopsia renal. Se concluye que todos los pacientes de esta pequeña serie presentan alteraciones auditivas desde el principio de la enfermedad, y la alteración oftálmológica más frecuente es la catarata.

INTRODUCCION

En 1902, Guthrie describió una familia con "hematuria idiopática" que al ser estudiada nuevamente por Horst encuentra que algunos pacientes habían muerto de uremia y que tres hermanos eran sordos; Alport en 1927 describe la misma familia y encuentra que casi todos los miembros de la misma que tenían

hematuria también presentaban cierto grado de pérdida de la audición, por lo que fue el primero que llamó la atención sobre esta combinación como un síndrome especial.¹

En 1956, Sohar² describió las alteraciones oculares como otra manifestación de esta entidad; Chappell y colaboradores³ en 1960, informan el aumento de alfa-2-globulina en estos pacientes; y Williamsom en 1961⁴ sugiere la designación de síndrome de Alport para esta enfermedad.

Hasta 1972 se habían descrito más de 150 familias en distintas partes del mundo y de todas las razas,¹ pero en nuestro medio no hemos encontrado ningún estudio clínico e histológico en la edad pediátrica, por lo que consideramos de interés el informe de nuestros 5 pacientes.

* Jefe del servicio de nefrología del hospital pediátrico "William Soler", Ave. San Francisco No. 10112, Habana 8, Cuba.

** Especialista de I grado en pediatría. Servicio de nefrología del hospital pediátrico "William Soler".

*** Jefe del policlínico comunitario de Reina, Reina No. 613926, Ciudad Habana, Cuba.

**** Jefe del servicio de anatomía patológica del hospital pediátrico "William Soler".

MATERIAL Y METODO

Se estudian 5 pacientes pertenecientes a dos familias; en una: 3 hermanos (2 hembras y 1 varón); y en la otra: 2 hermanos del sexo masculino.

En los 5 pacientes la biopsia inicial se obtuvo al diagnosticarse la entidad, y son seguidos clínicamente: los 3 primeros durante 7 años; y los 2 restantes, 2½ y 1½ años, respectivamente.

En cada paciente se estudia la función renal y la histología, así como también se realizan pruebas audiométricas y examen oftalmológico.

Se estudian dos hermanos y los padres de la primera familia y los padres de la segunda donde hay sólo dos hijos, ambos afectados. Los abuelos no se pueden estudiar por haber fallecido o por otras causas, y sólo se puede investigar sobre las posibles enfermedades renales.

RESULTADOS

Los 3 pacientes de la primera familia llegan a nuestro hospital por haberse diagnosticado en otro centro una glomerulonefritis difusa aguda y persistir la hematuria microscópica después de algunos meses de evolución. Se estudian otros dos hermanos y los padres sin encontrarse alteraciones.

Un paciente de la segunda familia llegó a nuestro centro por una catarata, y se recogían en su historia dos ingresos anteriores por "glomerulonefritis"; el hermano menor fue estudiado y se recogía el antecedente de hematuria macroscópica de muy corta evolución y en una sola oportunidad, y el diagnóstico de una infección urinaria, pero en el momento de su estudio, a los 4 años de edad, no se encontró ninguna alteración. Un año después ingresa por hematuria macroscópica y es entonces que se establece el diagnóstico.

Todos los pacientes presentaron alteraciones audiométricas al inicio de los síntomas urinarios; los primeros sínto-

mas, así como las alteraciones oftalmológicas encontradas, son mostrados en el cuadro I. En 3 pacientes en quienes se realizó el estudio al inicio de los síntomas, se encontró ligera elevación de las alfa-2-globulina. Los 3 eran de la primera familia, y a los 7 años de evolución presentan signos de insuficiencia renal, una en estadio terminal y en tratamiento con hemodiálisis, después de 10 meses de diálisis peritoneal —una vez por semana—; y los otros dos con filtrado glomerular comprometido y evidente proteinuria (gráfico).

Las alteraciones histológicas encontradas al inicio de los síntomas, mediante biopsia renal percutánea son mostradas en el cuadro II.

En los familiares estudiados no se encuentran alteraciones audiométricas ni del conteo de Addis, y en la primera familia se recoge el antecedente del abuelo paterno muerto de una nefropatía.

COMENTARIOS

Esta entidad se confunde frecuentemente con una glomerulonefritis aguda posestreptocócica; puede presentarse en un escolar o adolescente una hematuria macroscópica o microscópica, ligero edema de la cara y en algunos pacientes hipertensión, después de una infección de cualquier tipo o simplemente un resfriado común,¹ y esto ocurrió en 4 de nuestros 5 pacientes.

Se ha señalado que en algunos pacientes, la hematuria es menos pronunciada durante la noche o cuando el paciente está en reposo, y *Whalen* y *colaboradores*² han observado que aunque la mayoría de los pacientes presentan hematuria y proteinuria, en algunos puede transcurrir solamente con proteinuria persistente o intermitente y sin hematuria.

La evolución desfavorable en los pacientes del sexo femenino es un hecho que llama la atención, pero no debe sorprendernos, puesto que aunque se ha señalado más benigna en las hembras

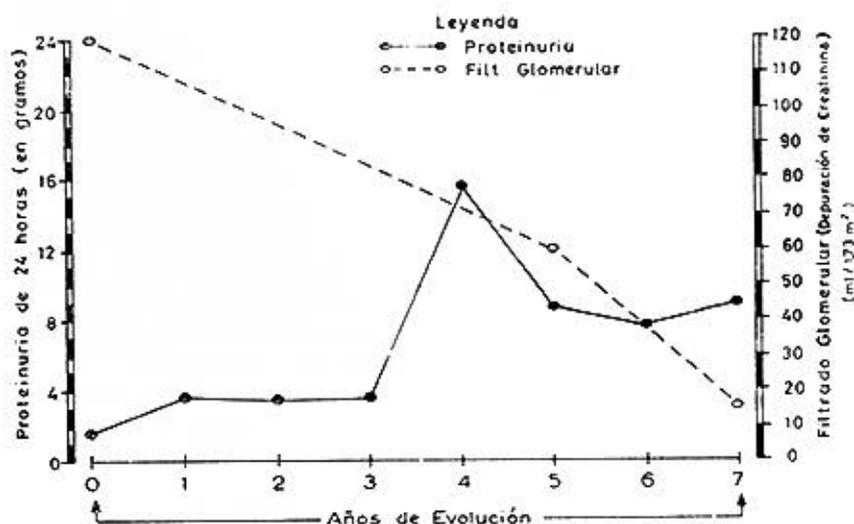
CUADRO I

PRINCIPALES HALLAZGOS EN 5 PACIENTES CON SINDROME DE ALPORT

Paciente	Edad al detectarse el primer sintoma	Primer sintoma encontrado	Alteraciones oculares
A.A.R.	9 años	Hematuria macroscópica ¿edema?	Catarata bilateral
M.A.R.	8 años	Hematuria microscópica ¿edema?	Ametropia
R.A.R.	7 años	Hematuria microscópica ¿edema?	Catarata parcial del ojo derecho
C.M.A.	5 años	Hematuria macroscópica	Catarata del ojo derecho
E.M.A.	3 años	Hematuria macroscópica + ¿infección urinaria?	Ninguna

Gráfico

EVOLUCION DE LA PROTEINURIA DE 24 HORAS Y EL FILTRADO GLOMERULAR EN EL PACIENTE G.A.R.



CUADRO II

HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN 5 PACIENTES CON NEFRITIS FAMILIAR CON SORDERA AL DIAGNOSTICARSE LA ENTIDAD

	Biopsia renal				
	69-502	69-506	69-508	74-941	75-617
A) Glomerulos					
Número	24	16	21	10	17
Cambios inflamatorios	0	0	++	0	0
Engrosamiento membrana basal	0	0	0	0	0
Células espumosas	0	0	0	0	0
Adherencias o crecientes	0	0	+++	0	0
Fibrosis	0	0	+	0	0
B) Túbulos					
Células espumosas	+++	0	+++	++	0
Cilindros hemáticos	0	0	0	0	+
Cilindros leucocitarios	0	0	0	0	0
Cilindros proteicos	+	0	0	+	0
Atrofia epitelial	+	0	+	+	0
C) Tejido Intersticial					
Fibrosis focal	+	0	0	+	0
Infiltrado focal o células redondas	+	0	0	+	0
Infiltrado leucocitario	0	0	0	0	0
Depósito de calcio	+	+	0	0	0
D) Vasos					
Arteriosclerosis	0	0	0	0	0
Células espumosas endoteliales	0	0	0	0	0

que en los varones, y que los síntomas y la evolución de la enfermedad se agravan durante los embarazos,⁵ también se ha señalado el agravamiento súbito o progresivo de los síntomas con insuficiencia renal en la niñez o en la mujer joven,^{3,6-8} y esta evolución ha sido observada en una de nuestras pacientes con insuficiencia renal terminal a los 14 años de edad, aunque debe señalarse que en ella se encontró, además, un reflejo vesicoureteral bilateral grado III.⁹

En el estadio final de la enfermedad, o de insuficiencia renal irreversible, las lesiones anatómicas recuerdan la glomerulonefritis crónica, la pielonefritis y la nefritis intersticial.^{3,7,10-12} Los glomérulos pueden mostrar diferentes alteraciones con engrosamiento de la membrana basal y proliferación epitelial, adherencias floculocapsulares y fibrosis, no se observan leucocitos en los glomérulos. Los túbulos están atróficos, otros pueden estar dilatados con atrofia del

epitelio y pueden contener hematíes. En el intersticio puede haber fibrosis, infiltrado leucocitario y, en la mayoría de los casos, células espumosas, especialmente entre la corteza y la médula.¹

Aunque las células espumosas en el riñón no están limitadas a los casos de nefropatía hereditaria, su presencia debe llevarnos a investigar una historia familiar de enfermedades renales, y en el síndrome de Alport su presencia es más abundante que en las otras nefropatías.² En 3 de nuestros pacientes se encontraron estas células.

*Krickstein y colaboradores*¹⁴ han demostrado que las células espumosas contienen grasas neutras, fosfolípidos y colesterol, pero no encontraron mucopolisacáridos. Su alto contenido en colesterol también ha sido demostrado por otros autores.¹⁵

En el período inicial la biopsia puede ser normal, con hematíes en los túbulos y discreto engrosamiento de los capilares del penacho glomerular,¹⁴ pero esta entidad no tiene una histología patognomónica y así se demuestra en el estudio de nuestros 5 pacientes.

Las anomalías oculares encontradas en nuestros pacientes coinciden con lo registrado en la literatura médica, ya que desde los tiempos de *Sohar*² se han considerado la catarata, los lenticones anteriores y posteriores y la microesferopaquia como las alteraciones más frecuentes.

La miopía, a veces combinada con retinopatía, también ha sido informada,¹⁶ y *Cassady*¹⁷ ha encontrado un mayor porcentaje de miopía entre los afectados de nefropatía que entre los normales de la misma familia.

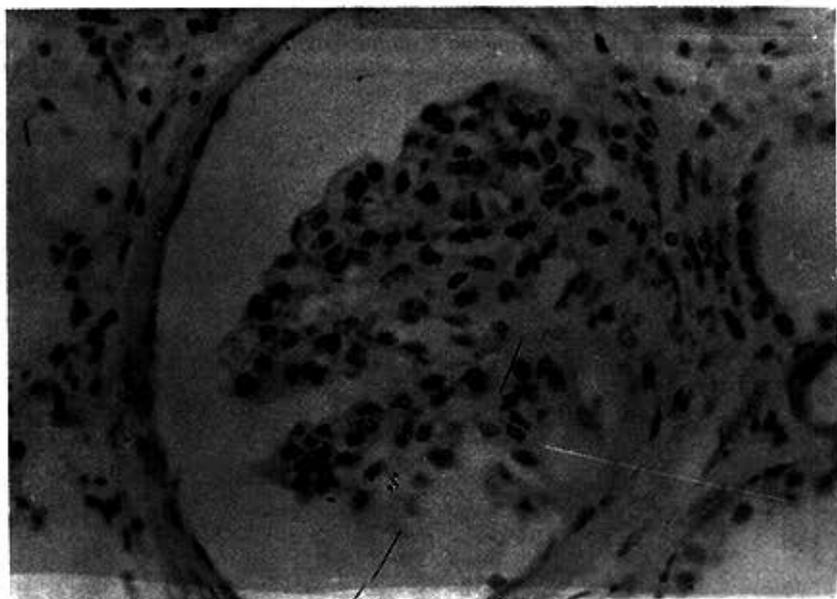


Figura 1. Glomérulo que muestra una adherencia del flóculo a la cápsula.

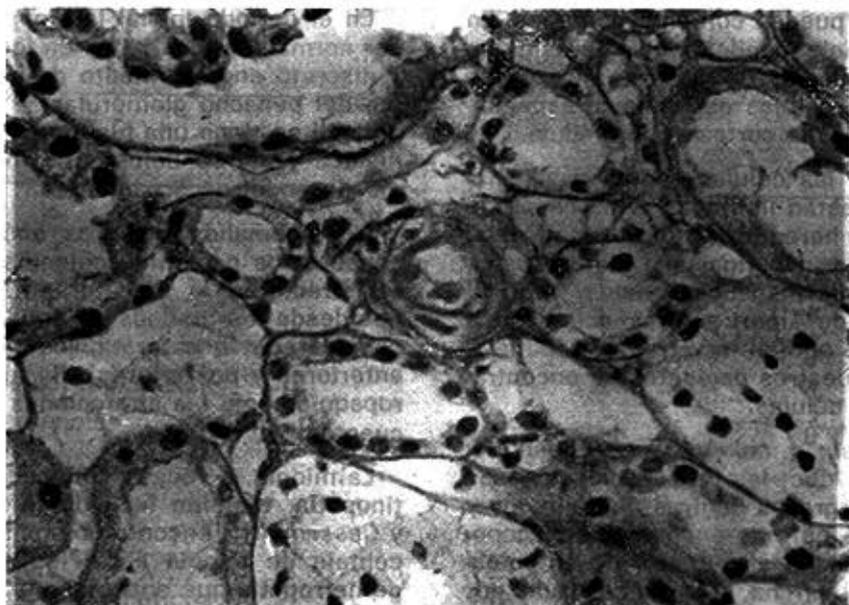


Figura 2. Imagen que muestra túbulos dilatados y células espumosas.

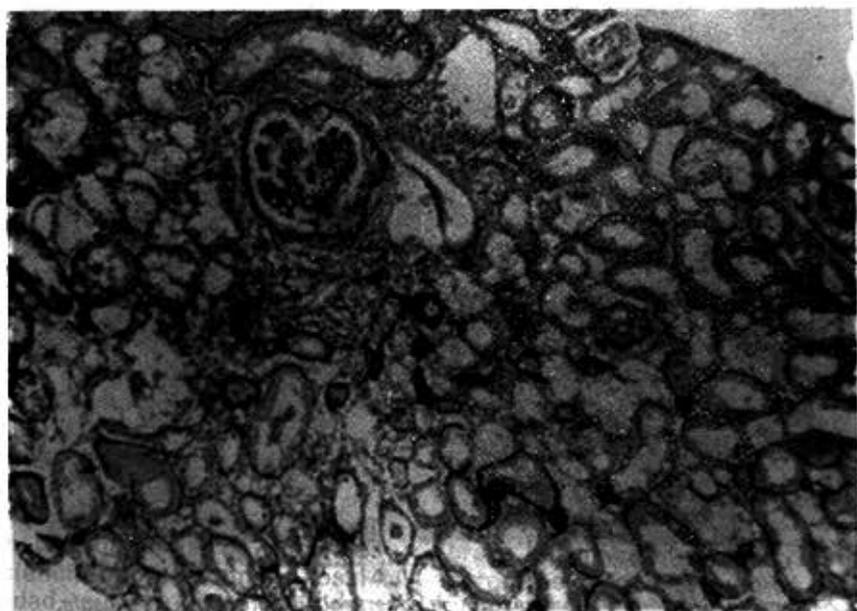


Figura 3. Microfotografía donde se observa un glomérulo con discreta fibrosis periglomerular, focos de atrofia tubular y depósitos de calcio en el intersticio.

CONCLUSIONES

1. Los primeros síntomas de una nefritis familiar con sordera se confunden frecuentemente con una glomerulonefritis difusa aguda.
2. La hematuria macroscópica o microscópica es el signo más frecuente y por el cual consulta el paciente, al inicio de las manifestaciones clínicas.
3. La anatomía patológica no es patognomónica, pero en un gran porcentaje de pacientes pueden encontrarse células espumosas tubulares al iniciarse los síntomas.
4. Las hembras, igual que los varones, pueden presentar insuficiencia renal terminal en la adolescencia.
5. Todos los pacientes de esta pequeña serie mostraron alteraciones audiométricas desde el comienzo de la enfermedad.
6. La alteración oftalmológica más frecuente es la catarata.

SUMMARY

Durán Alvarez, S. et al. *Familial nephritis with deafness (Alport's syndrome). A clinical and histologic study of five patients.* Rev Cub Ped 49: 6, 1977.

Five patients with familial nephritis and deafness were clinically and histologically studied and the following aspects were stressed: 1) This entity is frequently misdiagnosed as an acute diffuse glomerulonephritis in the early stage when symptoms appear; 2) Females and males may undergo a terminal renal failure in adolescence; 3) The anatomicopathological features are not pathognomonic; 4) The renal biopsies of 60% of patients may disclose tubular foam cells even at the beginning of symptoms. The five patients had hearing disorders from the early stage of the disease and most frequent ophthalmic change was cataract.

RESUME

Durán Alvarez, S. et al. *Néphrite familiale avec surdité (syndrome d'Alport). (Etude clinique et histologique de 5 patients).* Rev Cub Ped 49: 6, 1977.

On fait une étude clinique et histologique de 5 patients avec néphrite familiale avec surdité, et l'on souligne les aspects suivants: 1. Au début des symptômes, cette entité est souvent confondue avec une glomérulonéphrite diffuse aiguë; 2. Les filles, de même que les garçons, peuvent avoir une insuffisance rénale terminale pendant l'adolescence; 3. L'anatomie pathologique n'est pas pathognomonique; 4. Le 60% des patients, même au début des symptômes, peuvent présenter des cellules écumeuses tubulaires lors de la biopsie rénale. En conclusion on signale que tous les patients de cette petite série présentent des altérations auditives dès le début de la maladie, et l'altération ophthalmologique la plus fréquente c'est la cataracte.

РЕЗЮМЕ

Дуран Альварес, С. и др. Семейное воспаление почек с глухотой (Синдром Альперта) (Гистологическое и клиническое изучение пяти пациентов). Rev Cub Ped 49:6, 1977.

Проводится гистологическое и клиническое изучение пяти пациентов с диагнозом семейного воспаления почек с глухотой и подчёркиваются следующие аспекты: 1. В начале симптома, это заболевание очень часто принимается за острый распространяющийся гломерулонефрит; 2. Девочки также как и мальчики в отрочестве могут иметь конечную почечную недостаточность; 3. Патологическая анатомия не является патогномонической; 4. 60% пациентов, даже в самом начале симптома могут иметь трубчатые пенные клетки в почечной биопсии. Заключается, что все пациенты этой маленькой группы имеют ухудшение слуха с самого начала болезни, а офтальмологическими изменениями в этом случае — очень часто является катаракта.

BIBLIOGRAFIA

1. *Iversen, U. M.* Hereditary nephropathy with hearing loss (Alport's Syndrome). *Acta Paediatr Scand (Supp 245)*, 1974.
2. *Sohar, E.* Renal disease, inner ear deafness and ocular changes: A new hereditary familial syndrome. *Arch Intern Med* 97: 627, 1956.
3. *Chappell, J. A. et al.* Hereditary nephritis. *Am J Dis Child* 99: 401, 1960.
4. *Williamson, D. A. J.* Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness. *Lancet* 2: 1321, 1961.
5. *Whalen, R. E. et al.* Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells. *Am J Med* 31: 171, 1961.
6. *Kaufman, D. B. et al.* Diffuse familial nephropathy. A clinicopathological study. *J Pediatr* 77: 37, 1970.
7. *Perkoff, G. T. et al.* A follow-up study of hereditary chronic nephritis. *Arch Intern Med* 102: 733, 1958.
8. *Sturtz, G. T.; Burke, E. C.* Syndrome of hereditary hematuria, nephropathy and deafness. *Mayo Clin Proc* 33: 289, 1958.
9. *Drew, J. H.; Acton, Ch. M.* Radiological findings in newborn infants with urinary infections. *Arch Dis Child* 51: 628, 1976.
10. *Chaptal, J. et al.* Nephropathie hématurique familiale avec surdité. (Syndrome de Alport): *Pediatrie* 30: 640, 1965.
11. *Goldbloom, R. B.* Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions. *Pediatrics* 20: 241, 1957.
12. *Knesphield, J. H. et al.* Hereditary chronic nephritis complicated by nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 122: 156, 1968.
13. *Mulrow, P. J. et al.* Hereditary nephritis. *Am J Med* 35: 737, 1968.
14. *Kricstein, H. I. et al.* Renal pathology in hereditary nephritis with nerve deafness. *Arch Pathol* 82: 506, 1966.
15. *Neustein, H. B. et al.* Chronic nephritis and renal foam cells. *Arch Pathol* 93: 503, 1972.
16. *Ohlsson, L.* Congenital renal disease, deafness and myopia in one family. *Acta Med Scand* 174: 77, 1963.
17. *Cassady, G. et al.* Hereditary renal dysfunction and deafness. *Pediatrics* 35: 967, 1965.

Recibido: marzo 8, 1977.

Aprobado: mayo 3, 1977.