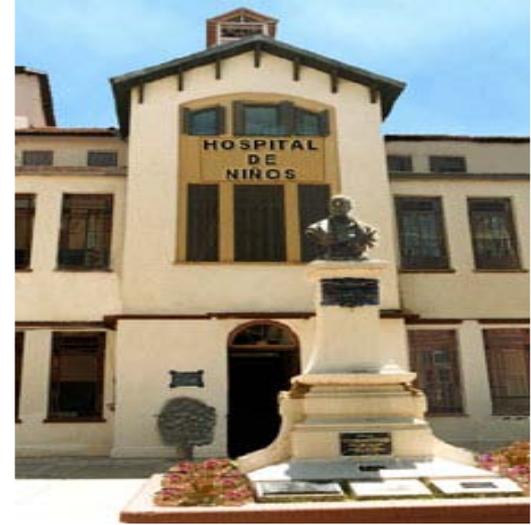


6º Congreso Argentino de Nefrología
Pediátrica



Hematurias Familiares

Dra. Alicia Fayad

Dr. Pablo Bonany

Servicio de Nefrología

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

- ✓ Paciente de sexo femenino, de 6 años de edad, derivada a la consulta nefrológica por presentar microhematuria persistente.
- ✓ Clínicamente en BEG, peso y talla acorde a la edad (P:14Kg/T:93 cm), normotensa (TA 75/50).
- ✓ Sin antecedentes clínicos personales a destacar.
- ✓ Antecedente familiares: tío materno trasplantado renal sin diagnóstico etiológico de la IRC.

ESTUDIO REALIZADO:

- Eco Renal: Normal
- Hemograma: Hto 38%/ Hb 11,7 / GB: 6700 – fla PMN 60/ Linf30 / Pla_q 194.000
- Urea/creatinina: 18 mg%/0.4 mg%
- OC: PH5.5/1015, ProtU TZA, GR: 10 a 20 p/c, GRDism (> 80%).**
- Proteinuria en O de 24 hs: 8 mg/kg/d**
- MicroAlbuminuria: 62 mcg/min.**
- Calciuria: 3 mg/kg/d
- Coagulograma: KPTT 35'' /TP12''/Conc T: 96%/RIN 1.1
- C3: 94/C4:25
- FAN: neg/ A-ADN neg
- ANCA P/C: neg
- ASTO: neg/STZ: neg
- Dosaje de IgA en sangre: 87 (VN: 93 +/- 27)
- Exudado de Fauces paciente y Familia: negativo para SBHGA
- Orina Completa Familiar: Papá: Normal;**
Mamá: GR 15 – 20p/c, ProtU: +, GRDism (> 80%);
Hermana, GR 10 p/c, ProtU negativa, GRDism (> 80%).

¿Que diagnostico piensa como mas probable?

- 1) Síndrome de Alport (SA)
- 2) Enfermedad de Membrana Basal Delgada (EMBD)
- 3) Desordenes MYH9 (Sínd. May Heggling, Fechtner, Epstein) (MYH9-RD)
- 4) Enfermedad de Berger – Glomerulonefritis IgA (GN IgA)
- 5) Glomerulonefritis C3/Nefropatia CFHR 5 (GN-C3/DFHR5)

1) Síndrome de Alport (SA)

- ✓ El caso presentado corresponde a una **HEMATURIA FAMILIA**: caso índice más al menos un familiar con hematuria.
- ✓ La **Gn Ig A** es la causa de microhematuria más frecuente, pero solo el 10% son formas familiares y dentro de estos es bajo el porcentaje de casos que finalizan en IRC. **Entonces esta entidad no se descarta pero no es la más probable.**
- ✓ La **EMBD** es hereditaria y tiene una incidencia poblacional semejante al SA, pero tiene una progresión benigna, no se acompañan de proteinuria glomerular y son raros los antecedentes familiares de IRC.
- ✓ **MYH9-RD** son mutaciones hereditarias del gen MYH9, de muy baja incidencia, que aparecen en la edad pediátrica, con compromiso auditivo y oftalmológico, pero que sus elementos cardinales son hematológicos: macrocitopenia que se confunde con PTI e inclusiones intra leucocitarias (Cpos de Döhle).
- ✓ La **GN C3/CFHR 5** es una patología del complemento de reciente definición, de baja incidencia, autosómica dominante, de inicio silente con microhematuria en la infancia, no cursa con C3 bajo ni con MAT. **Ha sido confundida con EMBD.**
- ✓ **El SA es el diagnóstico más probable por presentar un inicio insidioso, temprano y profuso de antecedentes familiares de compromiso renal de distinto tipo y grado.**

Bibliografía:

- **Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy**
Judy Savage, Martin Gregory, Oliver Gross, Clifford Kashtan, Jie Ding, and Frances Flinter.
J Am Soc Nephrol 24: 364-375, 2013.
- **An update on the pathomechanisms and future therapies on Alport syndrome.**
Noone D, Licht C. Pediatr Nephrol. 2013 Jul;28(7):1025-36.
- **Molecular genetic of familial hematuric diseases.**
Deltas C, Pierides A, Voskarides K.
Nephrol Dial Transplant. 2013 Dec;28(12):2946-60.
- **The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s).**
Deltas C, Pierides A, Voskarides K.
Pediatr Nephrol (2012) 27:1221-1231

¿Es necesario obtener una biopsia renal para llegar al diagnóstico?

- 1) Es innecesaria por que la paciente, la hermana y la madre tienen función renal normal, y se podría asumir conducta expectante.
- 2) Es innecesaria por que la evolución clínica es suficiente para diferenciar un paciente con SA de una GN IgA o una GN C3.
- 3) Es necesaria para determinar diagnóstico, pronósticos, tratamientos, y consejos genéticos de una enfermedad familiar que se presenta con hematuria y proteinuria glomerular.
- 4) Es innecesaria por que una biopsia de piel es suficiente para el diagnóstico.
- 5) Es innecesaria por que independientemente del resultado de la biopsia, el manejo inicial es con IECA a todos los pacientes con proteinuria.

3) Es necesaria para determinar diagnóstico, pronósticos, tratamientos, y consejos genéticos de una enfermedad familiar que se presenta con hematuria y proteinuria glomerular.

- ✓ El elemento de mayor sensibilidad y especificidad para la confirmación diagnóstica de SA, GN IgA o GN C3 es la biopsia renal.
- ✓ Todas pueden presentarse con microhematuria y función renal normal, pero la presencia de proteinuria glomerular es indicación de PBR para definir diagnóstico y grado de compromiso renal.
- ✓ La evolución clínica no permitirá hacer diagnóstico de una de ellas y nos restará posibilidades de intervenciones terapéuticas oportunas.
- ✓ La biopsia de piel es una intervención menos cruenta y riesgosa que la PBR, pero su información es inespecífica y poco sensible para IgA, no descarta GN C3.
- ✓ La biopsia de piel estudiada con IHQ nos permitiría diagnosticar SA-LX pero no descartar SA-SR, IgA o GN C3.

Bibliografía:

-Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial

Hicks J, Mierau G, Wartchow E, Eldin K.

Ultrastruct Pathol. 2012 Feb;36(1):1-18.

- Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy

Judy Savige, Martin Gregory, Oliver Gross, Clifford Kashtan, Jie Ding, and Frances Flinter.

J A Soc Nephrol **24**: 364-375, 2013

Decidida la indicación

¿A que miembro de la familia le realizaría la PBR?

- 1) A todos los afectados (paciente, hermana y madre).
- 2) A la paciente.
- 3) A la paciente y a la hermana.
- 4) A la paciente y a la madre para determinar diagnóstico y forma de herencia.
- 5) Solo a la madre

5) Solo a la madre.

- ✓ Hay mas chances de hallar elementos característicos de SA o GN IgA familiar o GN C3 en la biopsia de la madre que en la de nuestra paciente.
- ✓ El procedimiento es mas sencillo por tamaño y disposición del órgano, y por lo tanto menos riesgoso.
- ✓ Nos permite hacer diagnostico de cualquier forma de hematuria familiar.

Bibliografia:

- **Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy**
Judy Savige, Martin Gregory, Oliver Gross, Clifford Kashtan, Jie Ding, and Frances Flinter.
J A Soc Nephrol **24**: 364-375, 2013.

¿Qué tipo de estudios de la muestra solicitaría al anatomopatólogo?

- 1) Microscopia óptica con tinción de HyE e inmunofluorescencia.
- 2) Microscopia óptica tinción con HyE y metenamina plata para ver membranas basales, inmunofluorescencia, sin microscopia electrónica.
- 3) Microscopia óptica, IF y ME.
- 4) Microscopia óptica, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica para tipos de colágeno y microscopia electrónica.
- 5) Solo microscopia Electrónica por que es el único estudio que hace diagnostico.

4) Microscopia óptica, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica para tipos de colágeno y microscopia electrónica.

- ✓ La MO no dará datos específicos para SA, GN Ig A o GN C3.
- ✓ La IF mostrará los depósitos mesangiales de Ig A en la GN IgA y de C3 en MB en la GN C3/CFHR 5, y será negativa para SA.
- ✓ La IHQ es específica para la determinación del tipo de cadenas que están ausentes en un caso de SA.
- ✓ La ME (específico) revela las alteraciones de división y laminación, expresada en áreas de engrosamiento, adelgazamiento y entrecruzamiento (esterilla) típicas de SA. Mientras que mostrará los depósitos subendoteliales de C3 en la GN C3/CFHR 5.

El informe de la biopsia es el siguiente...

Microscopia Óptica:

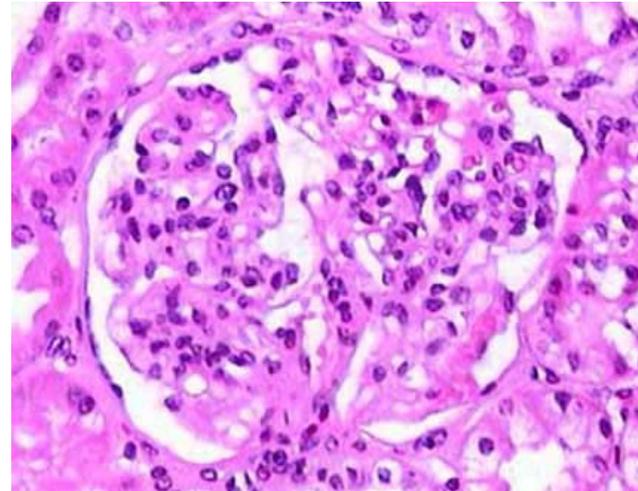
Leve proliferación de matriz y celularidad mesangial. Leve fibrosis intersticial focal. Vasos y túbulos sin patología observables.

Inmunofluorescencia:

Negativa

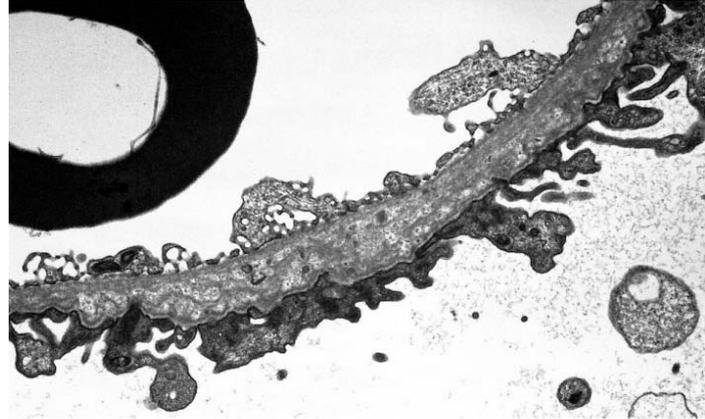
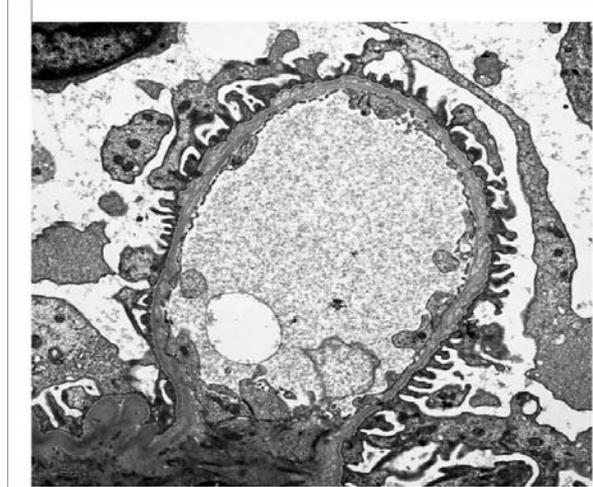
Inmunohistoquímica:

No se realizo.



Microscopia Electrónica:

Membrana basal alterada con zonas de engrosamiento y otras de adelgazamiento, y zonas de “esterillado”. Se observan algunos depósitos en el espesor de la MB.



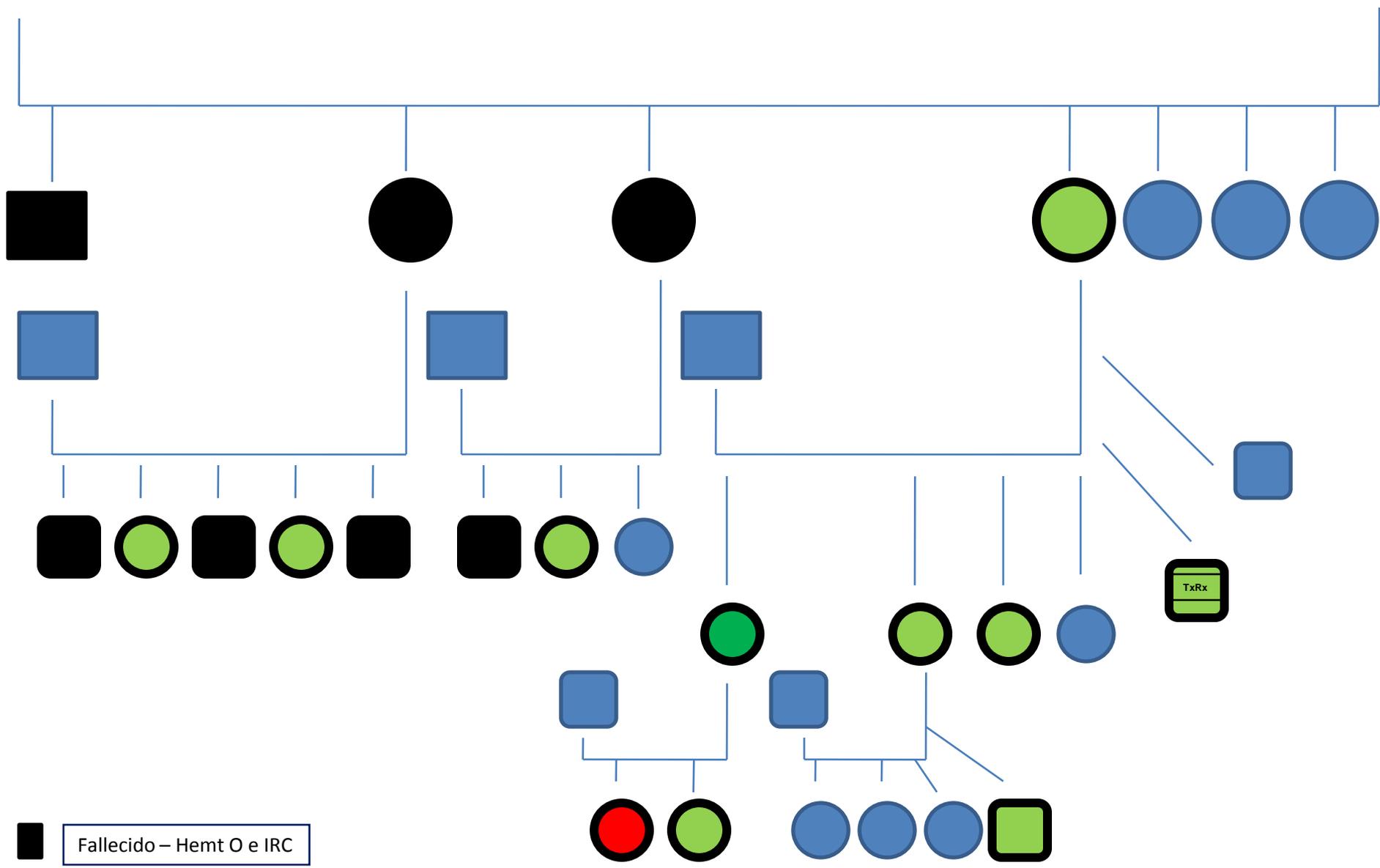
¿Cual es su diagnostico?

- 1) Hallazgos dentro de limites normales.
- 2) Enfermedad de Membrana basal delgada.
- 3) Sindrome de Alport.
- 4) Glomerulonefritis C3.
- 5) Glomerulonefritis por IgA.

.

3) Síndrome de Alport.

Con el diagnóstico de Síndrome de Alport se reinterroga a la familia y se construye el árbol genealógico:



-  Fallecido – Hemt O e IRC
-  Hematuria y/o Proteinuria
-  Sano

TxRx

¿En función a los datos que se tienen qué tipo de herencia considera como la mas probable para este caso de síndrome de Alport?

- 1) Síndrome de Alport ligado al X.
- 2) Síndrome de Alport autosómico recesivo.
- 3) Síndrome de Alport Autosómico dominante.
- 4) *De novo*.
- 5) Recesivo Hemicigota.

1) Síndrome de Alport ligado al X

El árbol genealógico muestra que

- ✓ Las mujeres que padecen SA , lo transmiten a su descendencia, tanto a hombres como a mujeres.
 - ✓ Se manifiesta con mayor precocidad y severidad en los hijos varones.
 - ✓ Esta forma de presentación expresa un carácter de herencia dominante y ligado al X.
- ✓ **SA-XL es el mas frecuente, 85% de los casos.**
 - ✓ **SA-AD en menos del 5 % de los casos.**
 - ✓ **Los restantes son casos de SA-AR,15%.**

Bibliografía:

- **Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy**

Judy Savige, Martin Gregory, Oliver Gross, Clifford Kashtan, Jie Ding, and Frances Flinter.

J A Soc Nephrol **24**: 364-375, 2013.

- **Molecular genetic of familiar hematuric diseases.**

Deltas C, Pierides A, Voskarides K.

Nephrol Dial Transplant. 2013 Dec;28(12):2946-60.

¿En un S.A. , solicitaría estudios genéticos?

- 1) No, los datos clínicos, genealógicos y el informe anatomo-patológico son suficientes para determinar formas de herencia, pronóstico y consejo genético.
- 2) No, la biopsia renal con estudio inmunohistoquímico, brindarían la misma información que el estudio genético.
- 3) Si, dado que permiten identificar la/s mutaciones presentes, establecer pronóstico y brindar adecuado consejo genético.
- 4) No, porque es un estudio complejo, no se realiza en el país y brinda escasa información.
- 5) No, ya que no aporta información relevante en el proceso de selección de donantes vivos relacionados.

Respuesta:

3. Si, dado que permiten identificar la/s mutaciones presentes, establecer pronóstico y brindar adecuado consejo genético.

GENOTIPO SA-LX

S.A. severo

- Rearrangement
- Frame-ship
- Splice-site

ERC < 20 a
Sordera 80%
Oculares 40%

S.A. moderado- s

- No-Glicina
- XY missense
- In-frame

ERC 26 a
Sordera 65%
Oculares 30%

S.A. moderado

- Glicina

ERC > 30 a
Sordera 70%
Oculares 30%

Consejo genético-reproductivo
Identificar los miembros de la familia en riesgo

¿Cuales serían los marcadores de riesgo de ERCT a considerar en S. Alport?

1. El fenotipo con hematuria aislada, proliferación mesangial y forma heterocigota de S.A. ligado al X.
2. El fenotipo con hematuria /albuminuria, forma homocigota S.A. ligado al X y genotipo con reestructuración del gen.
3. La ausencia de hipoacusia sensorial permite inferir menor severidad del síndrome y disminución del riesgo de ERCT.
4. La ausencia de compromiso ocular (Lenticono anterior) permite inferir menor severidad del S.A. y disminución del riesgo de ERCT.
5. La presencia de hematuria es factor de riesgo de ERCT.

Respuesta:

El fenotipo con hematuria /albuminuria, forma homocigota S.A. ligado al X y genotipo con reestructuración del gen

Factores de Riesgo de ERCT

FENOTIPO

- Albuminuria/ proteinuria
- Edad ERC <30a >30 a
- A. neuro-sensorial 80 - 65%
- Hematuria

GENOTIPO

- Alteraciones estructurales

- Rearrangement
- Frame-ship
- Splice-site

- No-Glicina
- Glicina
- XY missense
- In-frame

Efecto del *tiempo de inicio* de la terapia renoprotectora

Meta-analysis of genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling Oliver Gross, *Nephrol Dial Transplant* (2002) :

About time—treating children with Alport syndrome Savige, *J. Nat. Rev. Nephrol.* 8, 375–376 (2012)

¿Qué intervención/es terapéuticas implicarían mayores beneficios en nuestra paciente

1. Controles clínicos y de laboratorio anuales, conectando a la familia con el nefrólogo de adulto.
2. Inhibidores de enzima convertidora , controles clínicos y de laboratorio, conectando a la familia con nefrólogo de adulto.
3. MFM + antiproteinúricos asumiendo alto riesgo de ERCT, derivando a la familia con nefrólogo de adulto.
4. Cs A + antiproteinúricos asumiendo alto riesgo de ERCT, conectando a la familia con nefrólogo de adultos.
5. Iniciar tratamiento intensivo con IECAS y BRA II incrementando así la renoprotección.

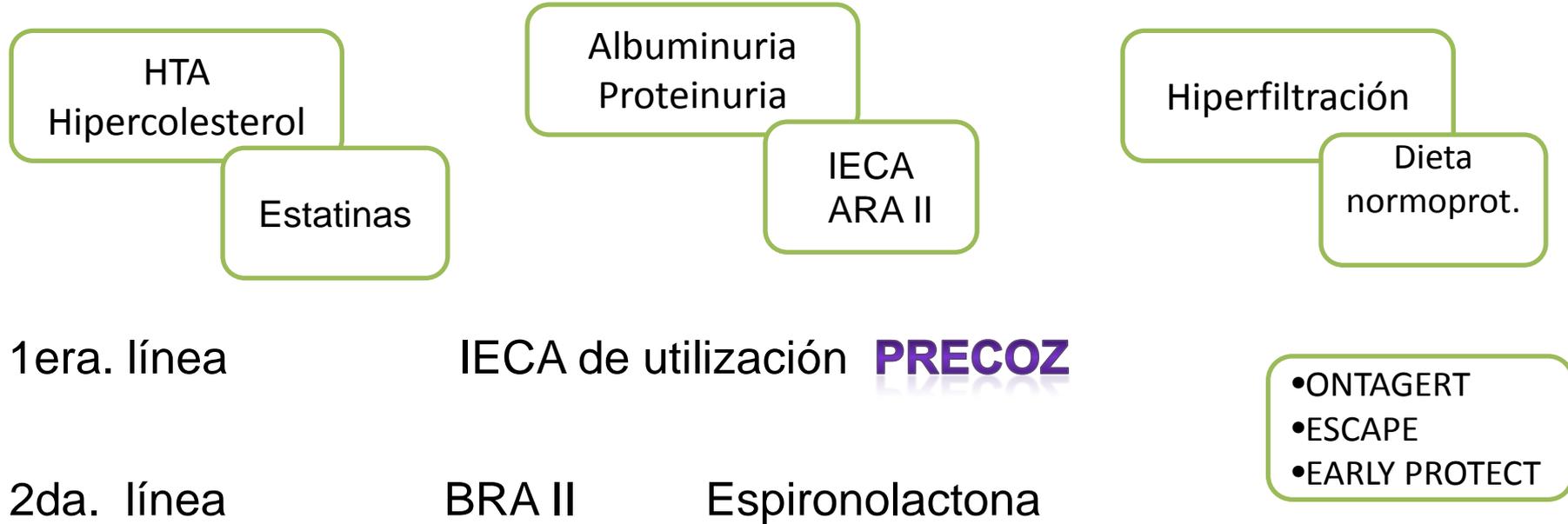
Respuesta:

2. Inhibidores de enzima convertidora , controles clínicos y de laboratorio, conectando a la familia con nefrólogo de adulto.

Intervenciones actuales en SA



enlentecer la progresión a **ERCT**



Inhibidores del complemento, de Chemokinas, de las metaloproteasas

•Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy J Savige J. A. Soc Nephrol. 2013

•Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport syndrome Kashtan P. Nephrol. 2013

Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative

Clifford E. Kashtan et al.
Pediatr Nephrol (2013)

Clínica	• Historia fliar con ERCT antes 30 a		• Historia fliar de ERCT tardía > 30a	
	• O severa mutación COL4 α 5		• O < severa mutación COL4A5	
	Varón	Mujer	Varón	Mujer
Hematuria	Interv. Precoz ?	NO	Interv. Precoz ?	NO
Hematuria + Alb u	Considerar intervención	Considerar intervención	NO	NO
Hematuria + Prot	Intervención SI	SI	SI	SI

Safety and Efficacy of the ACE-Inhibitor Ramipril in Alport Syndrome: The Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III EARLY PRO-TECT Alport Trial in Pediatric Patients. Gross O. 2012

Pathogenesis of glomerular hematuria. Yuste C. World J. Nephrol. 2015

FIN!

Muchas gracias por su atención!...