

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Alport

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	17
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	21
Novidades	25
<b>Acompanhamento</b>	<b>26</b>
Recomendações	26
Complicações	27
Prognóstico	27
<b>Diretrizes</b>	<b>29</b>
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
<b>Recursos online</b>	<b>31</b>
<b>Referências</b>	<b>32</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>36</b>

## Resumo

- ◇ Nefropatia familiar rara devido a anormalidades no colágeno tipo IV.
- ◇ Pode ser hereditária em 1 de 3 padrões: ligado ao cromossomo X, autossômico recessivo ou autossômico dominante.
- ◇ Associada à variabilidade clínica considerável da idade de início da insuficiência renal crônica. Associada com frequência à perda auditiva neurosensorial.
- ◇ As mulheres portadoras de mutações ligadas ao cromossomo X têm um risco significativo de desenvolver hipertensão e doença renal ao longo da vida.
- ◇ Fortes correlações entre genótipo e fenótipo na síndrome de Alport ligada ao cromossomo X têm sido descritas em pacientes do sexo masculino.
- ◇ O monitoramento e o tratamento da doença renal constituem o tratamento principal.

## Definição

A síndrome de Alport é uma doença hereditária da membrana basal glomerular causada por anormalidades no colágeno tipo IV.[1] Ela está associada à perda auditiva neurossensorial, à lenticone (elevação da cápsula do cristalino e do córtex subjacente[2]) e a anormalidades retinianas, pois esses tecidos são locais adicionais da expressão de colágeno tipo IV. O espessamento clássico e a lamelação da membrana basal glomerular produzem uma nefrite hematúrica progressiva que evolui para insuficiência renal crônica em todos os homens com a forma da doença ligada ao cromossomo X.[3]

## Epidemiologia

A síndrome de Alport é uma doença rara, e a prevalência não é bem conhecida. A prevalência estimada nos EUA é 20:100,000, e na Europa é 1:100,000 a 9:100,000.[11] A maioria dos casos (85%) está ligada ao cromossomo X, e o restante é principalmente autossômico recessivo. A doença afeta aproximadamente 3% das crianças e 0.2% dos adultos com insuficiência renal crônica e >1% dos pacientes que recebem terapia renal substitutiva.[12] A maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica é do sexo masculino devido ao padrão de hereditariedade ligado ao cromossomo X. Não existem evidências claras disponíveis para variação étnica significativa.

## Etiologia

A síndrome de Alport é uma entre várias doenças causadas por mutações nos genes que codificam o colágeno tipo IV. Ela se deve a mutações nos genes COL4A3, COL4A4 e COL4A5.[1] Eles codificam as cadeias alfa-3, alfa-4 e alfa-5 do colágeno tipo IV, que é um componente importante da membrana basal glomerular. A membrana basal glomerular é única devido à sua espessura (300 a 350 nanômetros) e à sua posição entre duas camadas de células, podócitos e células endoteliais. Outros componentes da membrana basal glomerular são laminina, nidogênio e proteoglicanos de sulfato de heparina. Cada molécula de colágeno tipo IV é composta por 3 subunidades ou cadeias alfa que se entrelaçam para formar uma estrutura helicoidal. Essas cadeias de colágeno são caracterizadas por uma sequência Gly-X-Y repetida com um domínio não colagenoso no terminal C. Seis genes diferentes, COL4A1 a COL4A6, codificam as diferentes isoformas da cadeia alfa, alfa-1(IV) a alfa-6(IV). Alfa-1(IV) e alfa-2(IV) são expressas livremente, enquanto alfa-3(IV), alfa-4(IV) e alfa-5(IV) são restritas à membrana basal glomerular, membrana basal tubular distal, membrana de Descemet (membrana hialina fina entre a substância própria e a camada endotelial da córnea) e a membrana de Bruch (camada interna da coróide, separando-a da camada pigmentar da retina), cápsula do cristalino anterior, pulmão e cóclea. Isso explica as características fenotípicas observadas na síndrome de Alport nos rins, nos ouvidos e nos olhos. Alfa-6(IV) é encontrada na membrana basal epidérmica.

Esses genes são encontrados como pares em uma orientação "cabeça com cabeça", COL4A1 a COL4A2 no cromossomo 13, COL4A3 a COL4A4 no cromossomo 2 e COL4A5 a COL4A6 no cromossomo X. Mutações em COL4A1 e COL4A2 estão associadas a porencefalia (OMIM 120130), enquanto mutações em COL4A1 causam angiopatia hereditária com nefropatia, aneurismas e câibras musculares. Somente as mutações em COL4A3, COL4A4 e COL4A5 têm sido descritas na síndrome de Alport, bem como uma deleção de gene contígua de COL4A5 a COL4A6.[10] As mutações causam perda de expressão ou montagem indevida das cadeias alfa e, assim, falha de montagem e amadurecimento de uma rede normal de colágeno da membrana basal.

## Fisiopatologia

Durante o desenvolvimento precoce, as isoformas alfa-1(IV) e alfa-2(IV) predominam na membrana basal glomerular antes da mudança realizada principalmente para alfa-3(IV), alfa-4(IV) e alfa-5(IV). Acredita-se que essas isoformas melhoram a capacidade da membrana basal glomerular de resistir à degradação proteolítica. A perda dessas cadeias também causa um aumento compensatório na expressão dos outros colágenos tipo IV, tipo V e tipo VI. Portanto, as anormalidades nesses componentes causam danos ultraestruturais à membrana basal, que se manifestam como afinamento, espessamento, divisão e lamelação, as características clássicas observadas em microscopia eletrônica. Supostamente, isso resulta na perda da permeabilidade normal da membrana basal glomerular e no desenvolvimento subsequente de hematuria, proteinúria, glomeruloesclerose e nefrite intersticial.

## Classificação

### Classificação genética

A síndrome de Alport é uma doença geneticamente heterogênea causada por mutações nos genes que codificam as diferentes cadeias alfa do colágeno tipo IV.<sup>[1]</sup> É um dos transtornos hereditários caracterizados por anormalidades na membrana basal glomerular. Aproximadamente 85% dos casos são hereditários, como um caráter ligado ao cromossomo X, e ocorrem devido a mutações no gene COL4A5 localizado em Xq22.3. Os 15% restantes dos casos são autossômicos recessivos e ocorrem devido a mutações nos genes COL4A3 e COL4A4. Os casos autossômicos dominantes raros também ocorrem devido às mutações dos genes COL4A3 e COL4A4.

Síndrome de Alport ligada ao cromossomo X (SAX)

- A SAX é o tipo mais comum da síndrome de Alport.<sup>[3]</sup> Todos os pacientes do sexo masculino têm hematuria e desenvolvem insuficiência renal crônica. Há uma heterogeneidade alélica considerável. Correlações entre genótipo e fenótipo foram descritas com 90% dos pacientes masculinos que sofrem de mutações de perda de função (grandes deleções, mutações nonsense e de deslocamento de quadro) e que atingem a insuficiência renal crônica até os 30 anos de idade.<sup>[3] [4]</sup>
- A hematuria se desenvolve em mais de 95% das mulheres portadoras, e algumas delas desenvolvem insuficiência renal crônica mais tarde na vida.<sup>[5]</sup> A história familiar pode estar ausente em cerca de 10% dos casos, sugerindo uma mutação de novo.

Síndrome de Alport autossômica recessiva (SAAR)

- A SAAR em uma família é sugerida pela presença da doença precoce grave em homens e mulheres, hematuria isolada em ambos os pais e consanguinidade parental.<sup>[6]</sup>

Síndrome de Alport autossômica dominante (SAAD)

- A SAAD é rara e sugerida por um fenótipo relativamente leve e progressão lenta para insuficiência renal crônica nos pacientes afetados.<sup>[7]</sup>

Síndrome de Alport com leiomiomatose difusa (SALD)

- Em SALD, leiomiomas genitais são frequentemente observados em mulheres. Pode haver uma história infantil de catarata, disfagia, tosse ou bronquite recorrente. No entanto, frequentemente não há história familiar.

- A deleção em COL4A5 e COL4A6 é detectada por amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA) e/ou hibridização in situ fluorescente (FISH) (se a deleção for grande).

#### Síndrome de Alport com retardo mental

- Classificada como a presença de nefropatia com retardo mental. Normalmente, não há história familiar, mas a aparência facial característica de hipoplasia de face média é observada[8] junto com eliptocitose no esfregaço.
- A microdeleção do gene COL4A5 inteiro é detectada por FISH.

## Prevenção primária

O teste genético permite realizar o diagnóstico precoce pré-sintomático, teste pré-natal e diagnóstico genético pré-implantacional. Os pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito devem ser encaminhados para aconselhamento genético, onde as diferentes opções de diagnóstico pré-natal podem ser explicadas e o teste genético realizado.

A análise de sequenciamento direto e deleção de todos os genes associados à síndrome de Alport está disponível. Elas devem ser realizadas, de preferência, após o aconselhamento genético. A taxa de detecção de mutações nos genes associados à síndrome de Alport é alta para os pacientes que satisfazem os critérios de diagnóstico. Desse modo, ela é útil para confirmar o diagnóstico clínico e fornecer informações para outros membros da família. O ideal seria usar o teste genético somente quando a suspeita clínica de síndrome de Alport for alta, e não como um teste de rastreamento. A interpretação dos resultados poderá ser problemática se uma variante de sequência de significado desconhecido for encontrada. As correlações entre genótipo e fenótipo são fortes na síndrome de Alport ligada ao cromossomo X (SAX). A análise de ligação ou mutação positiva pode ser usada para fornecer testes preditivos, diagnósticos ou pré-natais. Para testes preditivos e pré-natais, o encaminhamento para um geneticista clínico é necessário. Em alguns centros, além do diagnóstico pré-natal, o diagnóstico genético pré-implantacional pode ser oferecido.

## Rastreamento

### Rastreamento familiar

- Os parentes de um caso índice com síndrome de Alport suspeita ou confirmada podem passar pelo rastreamento. A identificação de parentes com risco dependerá do provável padrão de hereditariedade. Se isso não for claro, todos os parentes de primeiro grau podem fazer rastreamento com urinálise, estimativa de pressão arterial (PA) e avaliação da função renal.
- Em síndrome de Alport ligada ao cromossomo X (SAX), todos os familiares afetados devem ser identificados usando o teste em cascata quando possível.<sup>[14]</sup> As filhas de homens afetados serão portadoras obrigatórias. Isso pode ser feito inicialmente com o uso de urinálise e rastreamento de PA e, quando a mutação familiar for conhecida, pode ser utilizada para oferecer testes diagnósticos e preditivos. Um único exame de urina pode ser feito em homens, mas até 3 são necessários em mulheres.
- A detecção precoce de hipertensão, insuficiência renal e proteinúria permite intervir e possivelmente desacelerar a progressão da doença renal e reduzir o risco de evoluir para doença cardiovascular. O rastreamento em homens e mulheres é indicado, pois o risco de evoluir para insuficiência renal ao longo da vida é de 100% e 15%, respectivamente.
- A idade do rastreamento depende do gênero e da presença de sintomas e comorbidades. Os irmãos de um homem afetado, com 50% de risco, devem ser examinados o quanto antes após a discussão com os pais em paralelo ao rastreamento da mãe se ela não tiver sido examinada antes. Irmãs podem ser rastreadas quando são capazes de dar consentimento informado, em geral quando são adolescentes ou adultas jovens, pois os sintomas geralmente aparecem mais tarde; a urinálise pode ser usada antes disso, ou pode-se oferecer teste genético após discussão com os pais, pois o uso de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) pode atrasar a progressão da doença.
- Os filhos de uma portadora de SAX também devem ser rastreados conforme mencionado acima, meninos o quanto antes com o consentimento dos pais e meninas durante a adolescência ou o início da fase adulta. Novamente, meninas agora podem ser rastreadas mais cedo, após discussão com os pais.



- Tipicamente, a orientação para rastreamento se baseia na avaliação clínica individual feita por nefrologistas e geneticistas clínicos. As diretrizes de especialistas da American Society of Nephrology para o manejo da síndrome de Alport também contêm orientação sobre rastreamento familiar.<sup>[14]</sup>
- Na síndrome de Alport autossômica recessiva (SAAR), o rastreamento em cascata deve ser oferecido a pais e irmãos. Todos os descendentes de um paciente com SAAR são portadores obrigatórios e, portanto, têm hematuria microscópica. Ambos os pais podem ter hematuria microscópica. Os irmãos têm uma chance de 1:4 de ter SAAR e uma chance de 2:3 de ser portador, caso não tenham SAAR clinicamente. Todos os portadores têm hematuria microscópica. Os portadores de SAAR autossômico recessivo podem ser considerados como possíveis doadores de rim após a avaliação clínica, patológica e molecular cautelosa.<sup>[14]</sup>
- Na síndrome de Alport autossômica dominante, todos os parentes de primeiro grau devem fazer o rastreamento conforme mencionado acima.

## Rastreamento da população

Não existem indicações para rastreamento da população saudável. O diagnóstico raramente pode ser feito durante o rastreamento da população para perda auditiva e hematuria microscópica.

## Prevenção secundária

A prevenção secundária está voltada principalmente para a prevenção das complicações associadas a hipertensão e insuficiência renal crônica. Uma dieta com baixo teor de sal e colesterol e rica em fibras voltada para a função renal deve ser seguida e revisada anualmente. O tabagismo deve ser evitado e suporte total oferecido para incentivar o abandono do hábito de fumar. Todos os novos sintomas como edema no tornozelo, desconforto e dor urinários, dor torácica, distúrbio visual e perda auditiva devem ser relatados para o médico a fim de fazer uma avaliação mais detalhada. Isso pode permitir a intervenção precoce e o tratamento das complicações clínicas.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 18 anos de idade vai ao médico na unidade básica de saúde com uma história inespecífica de mal-estar. A perda auditiva neurossensorial leve foi diagnosticada durante o início da fase escolar, embora o uso de próteses auditivas não tenha sido necessário. As investigações revelam hematúria, proteinúria agressiva e hipertensão. Houve história de hematúria macroscópica na primeira infância associada a uma infecção intercorrente e febre alta. Como a família do paciente se mudava com frequência, houve perda de acompanhamento.

### Outras apresentações

Grandes estudos baseados em famílias da síndrome de Alport ligada ao cromossomo X, a forma mais comum, mostram que, nos pacientes do sexo masculino, o quadro clínico mais comum é hematúria microscópica ou macroscópica com ou sem proteinúria (cerca de 80% dos casos).<sup>[3]</sup> Outras apresentações foram proteinúria, surdez, insuficiência renal crônica e hipertensão. A hematúria macroscópica ocorre em cerca de 60% dos casos. A proteinúria acaba sendo encontrada na maioria dos pacientes (>95%). A perda auditiva está presente em cerca de 80% dos casos, e os sinais visuais em cerca de 35%. Em mulheres com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X, mais de 95% terão hematúria microscópica, e 75% desenvolverão proteinúria.<sup>[5]</sup> Aproximadamente 30% terão algum comprometimento auditivo, e 15% terão sinais visuais. A insuficiência renal crônica se desenvolverá em 12% antes dos 40 anos de idade, o que está correlacionado à presença de proteinúria e surdez. Muitas mulheres são identificadas por estudos familiares após o diagnóstico realizado em um parente do sexo masculino afetado. As deleções de COL4A5 ou COL4A6 também podem causar síndrome de Alport e leiomiomatose difusa. Isso é definido pela associação da síndrome de Alport com leiomiomas esofágicos, gástricos, vulvovaginais e brônquicos e hipertrofia clitoriana.<sup>[9]</sup> Os sintomas incluem disfagia, bronquite recorrente e hábito intestinal alterado. A catarata também foi descrita.<sup>[10]</sup> Uma síndrome rara da síndrome de Alport com retardo mental, hipoplasia de face média e eliptocitose também tem sido descrita devido a uma deleção de gene contígua envolvendo COL4A5.<sup>[8]</sup>

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Na maioria dos casos de suspeita de síndrome de Alport que satisfazem os critérios de diagnóstico, abordagens clínicas, moleculares ou patológicas são usadas após consideração cautelosa, normalmente de acordo com a disponibilidade local.<sup>[14]</sup> Portanto, uma avaliação clínica e familiar completa geralmente é combinada com o exame molecular ou patológico. O teste genético direto é recomendado se os pacientes tiverem 2 ou mais critérios de diagnóstico para síndrome de Alport.<sup>[15] [16]</sup> O exame molecular direcionado (por exemplo, detecção de uma deleção de gene contígua de COL4A5/6) pode ser usado quando os sintomas e sinais sugerem o diagnóstico de síndrome de Alport com leiomiomatose difusa.

### Avaliação clínica

O diagnóstico deverá ser considerado em qualquer criança ou adulto (homem ou mulher) que apresentar características compatíveis com o diagnóstico de síndrome de Alport. Elas incluem hematúria, proteinúria, surdez, hipertensão e insuficiência renal. Os sintomas podem ser vagos e estar relacionados

somente ao desenvolvimento de insuficiência renal como fadiga, dispneia, edema periférico, retardo de crescimento, hipertensão e sinais e sintomas de acidose. Se a doença renal estiver associada à surdez, haverá alta suspeita do diagnóstico, especialmente em homens. Deve-se sempre procurar uma história familiar dessas características e oferecer o rastreamento de hematuria aos parentes de primeiro grau, especialmente aos pais, pois isso pode identificar doença familiar. Os pacientes devem ser examinados quanto à perda auditiva neurossensorial de alta frequência e lenticone (elevação da cápsula do cristalino e do córtex subjacente[2])/retinopatia mesmo na ausência dos sintomas. A presença da retinopatia central característica, presente em 40% a 70% dos homens, deve ser patognomônica da doença.[3] [17]

Anormalidades aórticas também têm sido descritas em homens afetados e podem ser encontradas com ecocardiografia.[18]

Outros sinais e sintomas raros associados à síndrome de Alport são dificuldade de aprendizagem, disfagia (causada por leiomiomas esofágicos) e tosse ou bronquite recorrente (causada por leiomiomas brônquicos).

A audiometria e a oftalmoscopia são feitas em todos os casos de suspeita de síndrome de Alport para dar suporte ao diagnóstico.

## Teste genético molecular

Se após uma avaliação clínica e familiar completa houver uma forte suspeita clínica de síndrome de Alport, o diagnóstico molecular poderá ser oferecido pela análise de mutação ou ligação direta, que poderá confirmar o modo de hereditariedade.[14] Ela também pode ser usada para prever o fenótipo e ajudar a oferecer o diagnóstico genético pré-implantacional e pré-natal. O aconselhamento genético deve ser procurado antes do exame. [ASTOR: Alport Syndrome Treatments and Outcomes Registry] No entanto, devido ao custo, à disponibilidade e a limitações ocasionais na identificação e interpretação de variantes genéticas, ela pode não ser adequada a todas as famílias.[19] A taxa atual de detecção de mutação em COL4A5 é alta quando estratégias de rastreamento de deleção e sequenciamento direto são usadas em pacientes que satisfazem 2 ou mais critérios de diagnóstico.[15] [20] [21] Agora, muitos laboratórios de teste genético depositam variantes de COL4A5 em um banco de dados totalmente curado e padronizado com o objetivo de melhorar a precisão do teste genético e a predição do fenótipo.[22]

Os critérios de diagnóstico são:[16]

1. História familiar positiva de hematuria com ou sem progressão para insuficiência renal crônica
2. Perda auditiva neurossensorial progressiva
3. Alterações oculares características (lenticone anterior (elevação da cápsula do cristalino e do córtex subjacente[2])/maculopatia)
4. Alterações ultraestruturais típicas na membrana basal glomerular.

cDNA também pode ser testado e obtido em amostras da raiz do cabelo e da biópsia de pele.[23] O teste pode confirmar a ligação com COL4A5 em síndrome de Alport ligada ao cromossomo X ou COL4A3/4 em síndrome de Alport autossômica recessiva.

## Investigações renais e monitoramento das complicações

A biópsia renal com microscopia eletrônica e análise imuno-histoquímica para colágeno tipo IV permite definir o diagnóstico de síndrome de Alport a ser confirmado na maioria dos casos. Ocasionalmente, a biópsia renal é contraindicada, o que pode impedir a definição de um diagnóstico patológico. Devem-se procurar as alterações microscópicas eletrônicas características de afinamento, espessamento, divisão

e lamelação da membrana basal glomerular nas biópsias renais quando a síndrome de Alport for um possível diagnóstico. A ultrassonografia renal também exclui anormalidades estruturais do trato renal que podem sugerir um diagnóstico alternativo.

Investigações de rotina em busca de doença renal também são realizadas. Elas também podem ser usadas para monitorar o declínio da função renal:

- Hemograma completo
- Urinálise
- Perfil lipídico em jejum
- Perfil metabólico
- Paratormônio (PTH) sérico intacto
- eletrocardiograma (ECG)
- Ecocardiografia.

## Biópsia de pele

A biópsia de pele é menos invasiva que a biópsia renal e, quando estiver disponível, a imuno-histoquímica para colágeno tipo IV poderá ser considerada como parte da abordagem de diagnóstico. Ela também é mais rápida que o teste molecular. A ausência total da coloração de alfa-5(IV) na membrana basal epidérmica é observada em homens, e a ausência focal (ou distribuição em mosaico) em mulheres é observada em 50% a 60% das famílias.<sup>[19]</sup> A biópsia de pele não é muito útil nas formas autossômicas da síndrome de Alport.

## Fatores de risco

### Fortes

#### história familiar de síndrome de Alport

- A história familiar identifica os membros com risco de herdar a condição que devem passar pelo rastreamento e, na maioria dos casos, esclarece o modo de hereditariedade. Isso pode permitir o diagnóstico precoce e a detecção de complicações, como hipertensão. Isso também pode levar à consideração do diagnóstico pré-natal.

### Fracos

#### história familiar de nefropatia da membrana basal fina

- A nefropatia da membrana basal fina pode ser observada em até 20% dos casos de síndrome de Alport ligada ao cromossomo X e também é uma manifestação do estado do portador de síndrome de Alport autossômica recessiva (SAAR) devido a mutações nos genes COL4A3 e COL4A4.<sup>[13]</sup> A não ser que haja história familiar de consanguinidade, o risco de ter filhos com SAAR para alguém com doença da membrana basal fina é muito baixo (aproximadamente 1:400), pois a frequência de portadores da população é baixa ( $\leq 1\%$ ). No entanto, o rastreamento simples com urinálise pode ser oferecido aos parceiros dos pacientes com nefropatia da membrana basal fina confirmada ou com suspeita dessa condição.

## história familiar de hematúria microscópica

- Provavelmente encontrada na mãe dos homens com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X (SAX) (o pai será negativo). Todas as filhas de um homem com SAX acabarão manifestando hematúria. Somente cerca de 50% dos portadores de SAAR terão hematúria e poderão ser totalmente assintomáticos. No entanto, existem outras causas genéticas de hematúria familiar, como doença de imunoglobulina A (IgA) familiar e outros tipos de glomerulonefrite familiar.

## hematúria microscópica

- A síndrome de Alport é uma causa incomum de hematúria microscópica com ou sem proteinúria. No entanto, características da síndrome de Alport e a história familiar devem ser procuradas em todos os pacientes com hematúria microscópica não diagnosticada. Cerca de 10% dos casos de síndrome de Alport ligada ao cromossomo X são causados por novas mutações e, portanto, não há história familiar.

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### presença de fatores de risco (comum)

- A história de hematúria microscópica em um parente de primeiro grau, especialmente na mãe ou em ambos os pais, é um forte fator de risco para síndrome de Alport. Um parente do sexo masculino com história de insuficiência renal e/ou surdez também pode sugerir o diagnóstico. A maioria dos casos de síndrome de Alport é ligada ao cromossomo X, de modo que a transmissão de homem para homem não ocorre. A síndrome de Alport autossômica recessiva normalmente ocorre em irmãos de qualquer sexo. Cerca de 10% dos casos de síndrome de Alport ligada ao cromossomo X ocorrem devido a novas mutações, indicando que não há história familiar.

### hematúria macroscópica (comum)

- Um sintoma comum é a presença de hematúria macroscópica, normalmente precipitada por uma infecção intercorrente em uma criança pequena.

### deficiência auditiva (comum)

- Complicações como insuficiência renal e surdez tipicamente são mais comuns em homens jovens com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X, mas afetam homens e mulheres igualmente na forma autossômica recessiva.[\[3\]](#) [\[5\]](#) [\[24\]](#) [\[25\]](#)

## Outros fatores de diagnóstico

### fadiga (comum)

- Sintoma vago relacionado ao desenvolvimento de insuficiência renal. Pode ocorrer devido à anemia. Complicações como insuficiência renal e surdez tipicamente são mais comuns em homens jovens com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X, mas afetam homens e mulheres igualmente na forma autossômica recessiva.[\[3\]](#) [\[5\]](#) [\[24\]](#) [\[25\]](#)

### dispneia (comum)

- Sintoma vago relacionado ao desenvolvimento de insuficiência renal. Complicações como insuficiência renal e surdez tipicamente são mais comuns em homens jovens com síndrome de

Alport ligada ao cromossomo X, mas afetam homens e mulheres igualmente na forma autossômica recessiva.[3] [5] [24] [25]

**edema periférico (comum)**

- Sintoma vago relacionado ao desenvolvimento de insuficiência renal ou síndrome nefrítica. Pode resultar da excreção renal de sal comprometida. Complicações como insuficiência renal e surdez tipicamente são mais comuns em homens jovens com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X, mas afetam homens e mulheres igualmente na forma autossômica recessiva.[3] [5] [24] [25]

**hipertensão (comum)**

- Sinal de insuficiência renal crônica.

**urina espumosa (comum)**

- Indica proteinúria.

**distúrbio visual (incomum)**

- Normalmente devido a cataratas ou erosões na córnea. As cataratas têm sido descritas como um sintoma manifesto.[10]

**dificuldades de aprendizagem (incomum)**

- Associadas à síndrome de Alport com retardo mental.

**disfagia (incomum)**

- Causada pelos leiomiomas esofágicos observados na síndrome de Alport com retardo mental.

**tosse ou bronquite recorrente (incomum)**

- Causada pelos leiomiomas brônquicos observados na síndrome de Alport com retardo mental.

**retardo de crescimento (incomum)**

- Sinal de insuficiência renal crônica.

**menorragia (incomum)**

- Pode ser um sintoma de leiomiomas genitais na síndrome de Alport com leiomiomatose difusa.

**massa pélvica central firme e irregular (incomum)**

- Pode ser um sinal de leiomiomas genitais na síndrome de Alport com leiomiomatose difusa.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado como parte da investigação de rotina de qualquer paciente com suspeita de doença renal. Realizado pelo menos uma vez por ano ou com mais frequência conforme a função renal diminui.</li> <li>A eliptocitose pode sugerir um diagnóstico de síndrome de Alport com retardo mental, embora isso seja extremamente raro.</li> </ul>	<b>possível anemia ou leucocitose; eliptocitose se houver retardo mental</b>
<b>perfil metabólico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Parte da investigação de rotina de qualquer paciente com suspeita de doença renal. Pelo menos uma vez por ano ou com mais frequência, conforme a função renal diminui. A creatinina sérica pode ser examinada para anormalidades na taxa de filtração glomerular (TFG).</li> </ul>	<b>pode mostrar anormalidades condizentes com insuficiência renal, como bicarbonato baixo, potássio ou creatinina sérica elevada ou cálcio baixo; pode mostrar acidose metabólica</b>
<b>perfil lipídico em jejum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Parte da investigação de rotina de qualquer paciente com suspeita de doença renal. Pelo menos uma vez por ano ou com mais frequência, conforme a função renal diminui.</li> </ul>	<b>possível dislipidemia</b>
<b>urinálise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mostra uma grande quantidade de glóbulos vermelhos por campo de grande aumento.</li> <li>A morfologia pode sugerir uma origem glomerular.</li> <li>Também é realizada para quantificar o nível de proteinúria. É um indicador importante da provável progressão da doença renal.</li> <li>A proteinúria também pode ser avaliada por meio do cálculo da relação proteína/creatinina sérica urinária.</li> <li>Esse cálculo pode ser repetido uma vez por ano ou com mais frequência, se proteinúria agressiva ou síndrome nefrótica se desenvolver.</li> </ul>	<b>hematúria e/ou proteinúria</b>
<b>paratormônio (PTH) sérico intacto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Com comprometimento renal, há perda de 1-alfa-hidroxilase no rim, resultando em uma conversão reduzida de 25-hidroxivitamina D na 1,25-di-hidroxivitamina D ativa. Isso, por sua vez, causará hiperfosfatemia e hipocalcemia com um consequente aumento no PTH.</li> </ul>	<b>pode ser elevado nos casos de insuficiência renal</b>
<b>audiometria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em todos os casos de síndrome de Alport suspeita.</li> </ul>	<b>possível perda auditiva neurossensorial de alto tom</b>

Exame	Resultado
<b>oftalmoscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em todos os casos de suspeita de síndrome de Alport quando critérios de diagnóstico adicionais são necessários.</li> </ul>	possíveis anormalidades córneas e/ou retinianas; lenticone (elevação da cápsula do cristalino e do córtex subjacente), maculopatia e catarata de início precoce
<b>ultrassonografia renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Também exclui quaisquer anormalidades estruturais do trato renal que podem sugerir um diagnóstico alternativo.</li> </ul>	rins lisos pequenos ou de tamanho normal
<b>biópsia renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Parte da investigação diagnóstica de um paciente com suspeita de síndrome de Alport ou alguma anormalidade que exija biópsia renal (por exemplo, insuficiência renal crônica não diagnosticada ou proteinúria e hematúria sem explicação).[24]</li> </ul>	características na microscopia eletrônica típicas da síndrome de Alport; a análise imuno-histoquímica da distribuição da cadeia de colágeno tipo IV pode revelar perda de coloração nos homens e coloração ausente ou descontinuada nas mulheres
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigação de rotina para um paciente com hipertensão e doença renal subjacente.</li> </ul>	normal ou pode mostrar evidência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE)

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>teste genético molecular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode confirmar o modo de hereditariedade e prever o fenótipo, além de ajudar a oferecer o diagnóstico genético pré-implantacional e pré-natal.[14] A análise de sequenciamento direto e amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA) de todos os genes associados à síndrome de Alport está disponível. Deve ser realizada, de preferência, após a revisão genética clínica.</li> <li>A análise de ligação pode ser realizada se um número suficiente de familiares com estado clínico conhecido estiver disponível para o estudo.[15] [16]</li> </ul>	identificação da mutação patogênica em COL4A5 (em síndrome de Alport ligada ao cromossomo X) ou COL4A3/4 (em síndrome de Alport autossômica recessiva)
<b>ecocardiograma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigação de rotina para um paciente com hipertensão e doença renal subjacente.</li> </ul>	possível HVE e anormalidades aórticas



## Novos exames

Exame	Resultado
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser considerada caso a coloração imunofluorescente para alfa-5(IV) esteja disponível localmente como parte da investigação diagnóstica da síndrome de Alport ligada ao cromossomo X (SAX) em homens e mulheres.[19] [26] Em SAX, a coloração para alfa-5(IV) está ausente em 80% dos homens e ausente ou descontinuada em cerca de 60% das mulheres.</li> </ul>	<b>coloração descontinua anormal para alfa-5(IV) na membrana basal epidérmica</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Distúrbios de MYH9 (síndrome de Epstein e síndrome de Fechtner)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de facilidade para manifestar hematomas e sangramento. A história familiar pode sugerir herança autossômica dominante.[27]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hemograma completo revela macrotrombocitopenia. Deve-se a mutações no gene MYH9.[27] [28]</li> </ul>
<b>Síndrome brânquio-otorrenal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transtorno autossômico dominante caracterizado por perda auditiva, defeitos estruturais da orelha externa, intermediária e interna, fístulas ou cistos branquiais e doença renal. A condição mostra penetrância reduzida e expressividade variável, dificultando o diagnóstico em alguns casos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A perda auditiva pode ser neurossensorial, condutiva ou mista no teste formal. As anormalidades renais variam de hipoplasia leve a ausência completa e podem ser observadas na ultrassonografia. Deve-se principalmente a mutações nos genes EYA1 e SIX1.[29]</li> </ul>
<b>Nefropatia da membrana basal fina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente não há história familiar de insuficiência renal, exceto nas famílias consanguíneas. Raramente associada a outros tipos de glomerulonefrite. A história é negativa, exceto para hematúria microscópica persistente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os testes são normais, exceto para a presença de hematúria de origem glomerular. Membrana basal glomerular fina na microscopia eletrônica e coloração imuno-histoquímica normal para colágeno tipo IV na pele e nos rins. O exame de COL4A3 e COL4A4 está disponível.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Glomeruloesclerose segmentar focal familiar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente não há história familiar de perda auditiva e o padrão provável é autossômico dominante ou recessivo. Sem hematúria microscópica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico na biópsia renal. As mutações descritas em INF2, ACTN4, TRPC6, CD2AP, NPHS1, NPHS2 e PLCE1 têm sido identificadas, embora sejam extremamente heterogêneas geneticamente.</li> </ul>
<b>Surdez e diabetes por herança materna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herança materna e associação com história familiar de diabetes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rastreamento de mutações em MTTL1, MTTE e MTTK.</li> </ul>
<b>Nefropatia por imunoglobulina A (IgA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente sem história familiar. Ausência de hematúria em parentes, embora casos familiares raros tenham sido relatados. Nenhuma outra característica associada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia renal revela o depósito glomerular de IgA.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios históricos e sintomáticos[16]

Pelo menos 3 dos seguintes itens são necessários para o diagnóstico de síndrome de Alport:

1. História familiar positiva de hematúria com ou sem progressão para insuficiência renal crônica
2. Perda auditiva neurosensorial progressiva
3. Alterações oculares características (lenticone anterior (elevação da cápsula do cristalino e do córtex subjacente[2])/maculopatia)
4. Alterações ultraestruturais típicas na membrana basal glomerular.

Os critérios adicionais agora incluem leiomiomatose difusa e distribuição anormal do colágeno tipo IV na pele ou nos rins.[30]

### Estágios da insuficiência renal crônica[31]

- Estágio 1: TFG superior a 90 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>, e evidência de dano renal com base no diagnóstico patológico, anormalidades de exames radiográficos ou achados laboratoriais, como hematúria e/ou proteinúria.
- Estágio 2: redução da TFG para 60 a 89 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.
- Estágio 3A: redução da TFG para 45 a 59 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.
- Estágio 3B: redução da TFG para 30 a 44 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.
- Estágio 4: redução da TFG para 15 a 29 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.
- Estágio 5: redução da TFG para menos de 15 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>. [\[GFR MDRD calculators for adults\]](#)

## Abordagem passo a passo do tratamento

Os pacientes com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X ou autossômica recessiva ou dominante devem ser tratados pela vida inteira por um nefrologista com foco no tratamento de hipertensão, proteinúria e dislipidemia. O tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) deve ser oferecido. Eles também devem ser encaminhados a um geneticista clínico.[14] Os pacientes normalmente são tratados de acordo com as diretrizes locais para hipertensão, insuficiência renal crônica e risco cardiovascular.[31] [32] O monitoramento da progressão da doença renal é essencial. O monitoramento de rotina envolve investigações para creatinina sérica (para anormalidades de taxa de filtração glomerular [TFG]), perfil lipídico em jejum, hemograma completo, cálcio/fosfato/paratormônio (PTH), ácido úrico e urinálise. O teste deve ser realizado pelo menos uma vez por ano ou com mais frequência conforme a função renal diminui.[31] Nenhum ensaio clínico controlado informativo e específico da doença em nefropatia de Alport foi realizado, embora existam fortes evidências de que os inibidores da ECA retardam o início da doença renal em estágio terminal (DRET) e melhoram a sobrevida.[33]

Embora não existam evidências de ensaios clínicos devidamente realizados sobre o uso de agentes específicos em síndrome de Alport, um novo conjunto de diretrizes de tratamento foi publicado.[14] Essas diretrizes recomendam o tratamento com o uso de bloqueio do sistema renina-angiotensina em pacientes com proteinúria.

### Doença renal

#### Hipertensão e proteinúria

- A hipertensão se deve à doença renal subjacente. O monitoramento frequente e o tratamento precoce são necessários para atingir um alvo baseado nas diretrizes atuais (isto é, <130/80 mmHg). O tratamento de primeira linha para proteinúria com ou sem hipertensão consiste em um inibidor da ECA e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II. Eles também são usados para desacelerar a progressão da doença renal. Em crianças, o inibidor da ECA ramipril tem sido sugerido como opção de primeira linha, e um antagonista do receptor de angiotensina II (por exemplo, losartana) ou um antagonista de aldosterona (por exemplo, espironolactona) como uma opção de segunda linha.[34] A losartana tem se mostrado eficaz na redução de proteinúria em crianças com síndrome de Alport com ou sem hipertensão, embora novos ensaios clínicos sejam necessários para avaliar seu efeito na taxa de declínio da função renal.[35] O monitoramento regular de eventos adversos como hipotensão ortostática e hipercalemia é recomendado.

#### Progressão para insuficiência renal crônica

- Isso se deve à nefropatia subjacente. O encaminhamento precoce para um nefrologista é necessário para consideração da terapia renal substitutiva, que pode consistir em transplante ou diálise.

#### Transplante renal

- O transplante é a única cura para insuficiência renal crônica, pois permite que os pacientes parem de fazer diálise. Ele também pode reduzir as complicações cardiovasculares e, portanto, estender a sobrevida.
- A doença manifesta por antimembrana basal glomerular (anti-GBM) pós-transplante ocorre em 3% a 5% dos pacientes com síndrome de Alport.[36] O início geralmente se dá no primeiro ano após o transplante. O rastreamento regular de anticorpos anti-GBM pode ser oferecido, especialmente

se houver uma mutação de perda de função subjacente e perda da expressão de alfa-5(IV) por imuno-histoquímica. A perda de enxerto é alta, e a recorrência em enxertos secundários, também. Os pacientes com disfunção de enxerto (especialmente homens com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X, e homens e mulheres com síndrome de Alport autossômica dominante) devem fazer uma biópsia renal de aloenxerto com imunofluorescência direta para imunoglobulina G (IgG) e C3 e ser examinados para anticorpos anti-GBM circulantes. A manifestação da doença anti-GBM varia de aumentos assintomáticos da creatinina sérica a hematúria macroscópica, oligúria e glomerulonefrite rapidamente progressiva.

- Quando a doação de rim com doador vivo com relação de parentesco for considerada, deve-se prestar muita atenção a quais membros da família podem ser considerados como doadores em potencial.[36] O rastreamento inicial para hematúria deve ser realizado para detectar outros membros afetados ou portadores antes da avaliação clínica extensa. O teste genético pode ser usado para orientar a escolha do doador. As pessoas que não forem portadoras da mutação familiar poderão ser examinadas como doadores em potencial. Poucas portadoras de síndrome de Alport ligada ao cromossomo X (SAX) são doadoras de rim.[37] A função renal pode se deteriorar nesse grupo após a doação, mas, em circunstâncias excepcionais, a doação pode ocorrer mesmo que o prognóstico em longo prazo continue sendo desconhecido.[38]

## Doença extrarrenal

### Surdez neurossensorial

- A perda auditiva deve ser tratada de acordo com as diretrizes atuais.

### Distúrbio visual

- As crianças com lenticone (elevação da cápsula do cristalino e do córtex subjacente[2]) devem ser submetidas a vigilância anual, embora isso não precise ser estendido aos adultos, pois a taxa de complicações é muito baixa. As cataratas podem precisar de extração cirúrgica.

### Leiomiomatose difusa

- Nos casos de síndrome de Alport com leiomiomatose difusa, a cirurgia também pode ser necessária para leiomiomas sintomáticos.

## Futuros ensaios clínicos

Nenhum ensaio terapêutico clínico bem controlado e com poder estatístico adequado foi conduzido em pacientes com síndrome de Alport. No entanto, para fornecer uma base de evidências para o uso de inibidores da ECA em síndrome de Alport, um ensaio duplo-cego randomizado, multicêntrico, de fase III, controlado por placebo foi iniciado para avaliar a segurança e eficácia do tratamento precoce com ramipril em crianças.[33] Em modelos animais murinos e caninos da síndrome de Alport, o bloqueio do sistema renina-angiotensina teve efeitos variáveis no grau de proteinúria e na taxa de progressão para insuficiência renal crônica.[39] [40] Isso sugere que a intervenção precoce com agentes que bloqueiam partes diferentes do sistema de angiotensina pode ter um efeito benéfico na doença humana. A losartana tem demonstrado um efeito benéfico na redução de proteinúria em crianças com síndrome de Alport com ou sem hipertensão.[35] Em uma fase de extensão aberta de 3 anos desse estudo, a losartana e o enalapril mantiveram a redução na proteinúria observada no estudo inicial, embora o tamanho da amostra em cada grupo tenha sido pequeno e nenhum braço placebo tenha sido usado.[41] O efeito em longo prazo de tal intervenção na taxa de declínio da função renal não é conhecido. Obviamente, são

necessários ensaios clínicos adicionais para avaliar isso. [\[ASTOR: Alport Syndrome Treatments and Outcomes Registry\]](#)

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		( resumo )
todos os pacientes		
	1a	monitoramento da doença renal + manejo contínuo das complicações
■ com proteinúria ± hipertensão	mais	farmacoterapia
■ com insuficiência renal crônica	mais	diálise + estudo de elegibilidade para transplante
	adjunto	transplante renal + rastreamento de anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-GBM)
■ com surdez neurosensorial	mais	encaminhamento ao fonoaudiólogo
■ com distúrbio visual	mais	encaminhamento ao oftalmologista
■ com leiomiomas sintomáticos	adjunto	cirurgia

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

#### todos os pacientes

todos os pacientes

1a

#### monitoramento da doença renal + manejo contínuo das complicações

» O monitoramento da progressão da doença renal é essencial. O monitoramento de rotina envolve investigações para creatinina sérica (para anormalidades de taxa de filtração glomerular [TFG]), perfil lipídico em jejum, hemograma completo, cálcio/fosfato/paratormônio (PTH), ácido úrico e urinálise. O teste deve ser realizado pelo menos uma vez por ano ou com mais frequência conforme a função renal diminui.[31]

» O tratamento das manifestações da doença como hipertensão, insuficiência renal crônica e risco cardiovascular deve seguir as diretrizes locais atuais.[31] [32]

■ com proteinúria ± hipertensão

mais

#### farmacoterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

##### adultos

» **enalapril**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia  
**-ou-**  
 » **fosinopril**: 10-80 mg por via oral uma vez ao dia  
**-ou-**  
 » **lisinopril**: 10-80 mg por via oral uma vez ao dia

##### --E/OU--

» **candesartana**: 16 mg por via oral uma vez ao dia  
**-ou-**  
 » **irbesartana**: 150-300 mg por via oral uma vez ao dia  
**-ou-**  
 » **losartana**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia

#### OU

#### crianças

## Em curso

» **ramipril**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**Opções secundárias****crianças**

» **losartana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU****crianças**

» **espironolactona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento de primeira linha para proteinúria com ou sem hipertensão em adultos consiste em um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) e/ou um antagonista do receptor de angiotensina II. Eles também são usados para desacelerar a progressão da doença renal.

» Em crianças, o inibidor da ECA ramipril tem sido sugerido como opção de primeira linha, e um antagonista do receptor de angiotensina II (por exemplo, losartana) ou um antagonista de aldosterona (por exemplo, espironolactona) como uma opção de segunda linha.[34]

» O monitoramento frequente e o tratamento precoce são necessários para atingir um alvo baseado nas diretrizes atuais (isto é, <130/80 mmHg). O monitoramento regular de eventos adversos como hipotensão ortostática e hipercalemia é recomendado.

■ **com insuficiência renal crônica**

**mais****diálise + estudo de elegibilidade para transplante**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Causada por nefropatia subjacente. Encaminhamento precoce para um nefrologista para consideração da terapia renal substitutiva, que pode consistir em transplante ou diálise.

**adjunto****transplante renal + rastreamento de anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-GBM)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O transplante é a única cura para insuficiência renal crônica, pois permite que os pacientes parem de fazer diálise. Ele também pode reduzir as complicações cardiovasculares e, portanto, estender a sobrevida.



## Em curso

		<p>» A doença manifesta por anti-GBM pós-transplante ocorre em 3% a 5% dos pacientes com síndrome de Alport.[36] O início geralmente se dá no primeiro ano após o transplante. O rastreamento regular de anticorpos anti-GBM pode ser oferecido, especialmente se houver uma mutação de perda de função subjacente e perda da expressão de alfa-5(IV) por imunohistoquímica. A perda de enxerto é alta, e a recorrência em enxertos secundários, também.</p> <p>» Os pacientes com disfunção de enxerto (especialmente homens com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X, e homens e mulheres com síndrome de Alport autossômica recessiva) devem fazer uma biópsia renal de aloenxerto com imunofluorescência direta para imunoglobulina G (IgG) e C3 e ser examinados para anticorpos anti-GBM circulantes.</p> <p>» A manifestação da doença anti-GBM pode variar muito, de aumentos assintomáticos em creatinina sérica a hematúria macroscópica, oligúria e glomerulonefrite rapidamente progressiva.</p>
■ com surdez neurossensorial	mais	<p><b>encaminhamento ao fonoaudiólogo</b></p> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» Ocorre em até 80% dos pacientes masculinos com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X até os 30 anos de idade.[3] Também depende do tipo de mutação no gene COL4A5. O início será antes, se houver mutação de perda de função.</p>
■ com distúrbio visual	mais	<p><b>encaminhamento ao oftalmologista</b></p> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» Pode ocorrer devido à lenticone anterior (elevação da cápsula do cristalino e do córtex subjacente)[2] e predispõe à miopia axial e catarata. A revisão oftalmológica é necessária.</p> <p>» As crianças com lenticone devem passar pela vigilância anual, embora isso não precise ser estendido aos adultos, pois a taxa de complicações é muito baixa. As cataratas podem precisar de extração cirúrgica.</p>
■ com leiomiomas sintomáticos	adjunto	<p><b>cirurgia</b></p> <p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» Nos casos de síndrome de Alport com leiomiomatose difusa, a cirurgia também pode ser necessária para leiomiomas sintomáticos.</p>

## Em curso

.....

Frequentemente, leiomiomas genitais em mulheres.

## Novidades

### Combinação de bloqueio do receptor de aldosterona

Um estudo pequeno sugeriu um efeito benéfico da combinação de aldosterona com bloqueio do sistema renina-angiotensina em proteinúria.[42] Participaram cinco pacientes com síndrome de Alport. A relação proteína/creatinina urinária foi reduzida aos 3, 6, 12 e 18 meses, enquanto a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada não mudou. Uma queda nas pressões arteriais (PAs) sistólica e diastólica foi estatisticamente significativa, e o nível de potássio sérico foi levemente elevado. Nenhum paciente mostrou sinais de hipercalemia grave ( $>5.0$  mmol/L [5.0 mEq/L]). Esses resultados sugerem que o bloqueio do receptor de aldosterona combinado com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas do receptor de angiotensina II pode oferecer um tratamento adjuvante valioso para a redução de proteinúria em pacientes com síndrome de Alport e naqueles com outras doenças renais crônicas.

### Ciclosporina

Um estudo pequeno sugeriu que a nefrotoxicidade da ciclosporina provavelmente supera seu possível benefício terapêutico na redução de proteinúria.[43] Depois de um período de 6 meses, a proteinúria média diminuiu de  $2 \pm 1.06$  g/dia para  $0.65 \pm 0.73$  g/dia, e a albuminemia média aumentou de  $29 \pm 5.2$  g/L para  $35 \pm 6.5$  g/L. O clearance de inulina médio diminuiu de  $102 \pm 29$  mL/minuto/ $1.73$  m<sup>2</sup> para  $74 \pm 16.3$  mL/minuto/ $1.73$  m<sup>2</sup>.

### Metil bardoxolona

A metil bardoxolona é um ativador de Nrf2, um fator de transcrição que induz vias moleculares que promovem a resolução da inflamação por restaurarem a função mitocondrial, reduzem o estresse oxidativo e inibem a sinalização pró-inflamatória. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu a designação de medicamento órfão à metil bardoxolona para o tratamento da síndrome de Alport, a fim de determinar se os pacientes com síndrome de Alport obtêm melhora na função renal semelhante à observada em vários ensaios anteriores sobre a bardoxolona em pacientes com outras formas de doença renal crônica.[44]

## Recomendações

### Monitoramento

Assim que o diagnóstico de síndrome de Alport é confirmado, as pacientes devem ser tratadas por um especialista, geralmente um nefrologista.

- As pacientes devem ser examinadas dependendo da presença de hipertensão e do grau de comprometimento renal presente. A detecção e o tratamento precoces das complicações da síndrome de Alport provavelmente melhorarão a qualidade de vida e a expectativa de vida. Atenção particular deve ser dada às complicações cardiovasculares, as quais são a causa mais comum de morbidade e mortalidade na insuficiência renal crônica. Em crianças com insuficiência renal crônica, o monitoramento do crescimento também é essencial.
- Assim que a hipertensão é diagnosticada, o tratamento deve ser contínuo. Os pacientes com hipertensão devem ser acompanhados a cada 6 a 12 meses para garantir que a pressão arterial (PA) esteja controlada (isto é, <130/80 mmHg). O monitoramento adicional pode ser necessário à medida que surgem complicações.
- Os pacientes devem ser encaminhados a um nefrologista de acordo com as diretrizes locais dependendo do nível da função renal. Isso permitirá monitorar a taxa de declínio da função renal, o ajuste da dieta e dos medicamentos anti-hipertensivos, a preparação para a terapia renal substitutiva e o tratamento das anormalidades metabólicas associadas à progressão da doença renal crônica. Terapias adicionais para proteinúria também podem ser consideradas.
- É provável que o encaminhamento precoce a um nefrologista cause melhora na taxa de filtração glomerular (TFG) estimada. Uma duração mais longa dos cuidados regulares de nefrologia no período sem insuficiência renal crônica está associada à redução da hospitalização e a uma melhor sobrevida em longo prazo assim que o paciente começa a diálise. [\[GFR MDRD calculators for adults\]](#)
- Agentes estimuladores de eritrócitos devem ser iniciados para manter a hemoglobina entre 110 e 120 g/L (11 e 12 g/dL).
- A depressão é frequente entre os pacientes com insuficiência renal crônica. Ela tem um impacto significativo na morbidade e mortalidade, o que justifica a necessidade de confirmação e rastreamento.
- A lenticone (elevação da cápsula do cristalino e do córtex subjacente<sup>[2]</sup>), presente em 10% a 15% dos pacientes, está associada a uma progressão mais rápida para insuficiência renal crônica e mutações de perda de função no gene COL4A5. A lenticone em crianças também deve ser acompanhada regularmente por um oftalmologista.

### Instruções ao paciente

Devem ser fornecidas informações aos pacientes sobre a evolução variável e as manifestações da síndrome de Alport, e a importância da detecção precoce e da modificação dos fatores de risco como hipertensão e proteinúria que influenciam a taxa de progressão para insuficiência renal. Essas informações também podem ser passadas a outros membros da família que queiram considerar o rastreamento e o aconselhamento genético. [\[Alport Syndrome Foundation\]](#)

Geralmente, é apropriado descrever para o paciente as seguintes complicações: hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, hipertensão, progressão para insuficiência renal, perda auditiva e complicações visuais.

Algumas crianças, adultos jovens e adultos devem ser incentivados a entender a importância das leituras de PA sistólica e diastólica e como medir sua própria PA. A PA alvo deve ser enfatizada. Recomendações

alimentares devem ser feitas: 0.8 g/kg de proteína do peso corporal ideal por dia; para pacientes com hipertensão ou hipercolesterolemia, restrição de sódio de 90 mEq por dia e baixa ingestão de colesterol (<200 mg/dia) são recomendados.

Os pacientes e seus parentes devem passar pelo aconselhamento genético para saber sobre todas as opções reprodutivas, bem como por rastreamento familiar. Algumas famílias poderão passar para o diagnóstico pré-natal se a caracterização molecular da família tiver sido realizada. Isso geralmente é feito por biópsia da vilosidade coriônica (BVC) entre 11 e 12 semanas de gestação. O diagnóstico genético pré-implantacional raramente pode ser oferecido. Em síndrome de Alport ligada ao cromossomo X, o sexo do feto também pode ser descoberto em 8 semanas de gestação com o rastreamento do plasma materno. A BVC é oferecida somente se o feto for do sexo masculino. Os riscos para ambos os sexos são iguais em síndrome de Alport autossômica recessiva. [\[GeneTests\]](#)

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>insuficiência renal crônica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>As complicações da insuficiência renal crônica incluem anemia, hiperparatireoidismo, desnutrição proteica, doença cardiovascular, acidose metabólica e hipercalemia. Elas são tratadas de acordo com parâmetros padrão.</p> <p>O encaminhamento precoce para um nefrologista é recomendado para terapia renal substitutiva (transplante ou diálise).</p>		
<b>depressão</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Frequente entre pacientes com insuficiência renal crônica. Ela tem um impacto significativo na morbidade e mortalidade e, assim, precisa ser confirmada e rastreada.</p>		
<b>complicações durante a gestação</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>As complicações maternas e fetais são maiores na gestação de mulheres com síndrome de Alport e disfunção renal/hipertensão. Hipertensão recente ou agravada, pré-eclâmpsia e edema são mais comuns. As mulheres com creatinina sérica pré-gestação de 106 micromoles/L ou mais (<math>\geq 1.2</math> mg/dL) têm um risco maior de complicações fetais ou maternas.</p>		

## Prognóstico

Para um homem com síndrome de Alport ligada ao cromossomo X (SAX), a doença segue uma evolução consistente, mas variável. No momento, isso não parece ser influenciado por nenhuma intervenção, exceto quando a insuficiência renal se desenvolve e a terapia renal substitutiva (diálise ou transplante) pode ser oferecida.<sup>[33]</sup> Essa é uma intervenção que salva vidas. A hematúria microscópica com hematúria macroscópica episódica se desenvolve em uma idade precoce. A proteinúria se desenvolve depois, o que é um prelúdio para o desenvolvimento de hipertensão e insuficiência renal progressiva. Todos os homens acabarão desenvolvendo insuficiência renal crônica. A taxa de progressão para insuficiência

renal crônica depende da mutação em SAX. Mais de 90% desenvolverão insuficiência renal crônica antes dos 30 anos de idade se tiverem uma mutação de perda de função em COL4A5.[3] Em mulheres com SAX, 12% podem desenvolver insuficiência renal crônica antes dos 40 anos de idade; a perda auditiva significativa também pode se desenvolver em 10%. Em síndrome de Alport autossômica recessiva, a história natural da doença não é tão bem caracterizada. Em uma série de 40 indivíduos com síndrome de Alport autossômica recessiva, a idade mediana foi 31 anos e a idade mediana na doença renal em estágio terminal (DRET) foi 22.5 anos (faixa de 10 a 38 anos). Foi descoberto que um terço dos adultos têm função renal normal.[45] Números iguais se devem a mutações nos genes COL4A3 e COL4A4. A presença de pelo menos um alelo de perda de função previu um início precoce de DRET. Assim que a insuficiência renal crônica se desenvolve, pacientes com todos os tipos de síndrome de Alport podem começar a terapia renal substitutiva.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Aetiological investigations into bilateral severe to profound permanent hearing loss in children

**Publicado por:** British Association of Audiovestibular Physicians; British Association of Paediatricians in Audiology

**Última publicação em:** 2009

### Internacional

#### Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease

**Publicado por:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes

**Última publicação em:** 2012

### América do Norte

#### Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy

**Publicado por:** American Society of Nephrology

**Última publicação em:** 2013

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV: long-term management of the transplant recipient. IV.2.4. Chronic graft dysfunction. De novo renal disease after transplantation

**Publicado por:** EBPG Expert Group on Renal Transplantation

**Última publicação em:** 2002

### Internacional

#### Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome

**Publicado por:** Alport Syndrome Research Collaborative

**Última publicação em:** 2013

#### Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease

**Publicado por:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes

**Última publicação em:** 2012



## América do Norte

### Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy

**Publicado por:** American Society of Nephrology

**Última publicação em:**  
2013

## Recursos online

1. [ASTOR: Alport Syndrome Treatments and Outcomes Registry](#) (*external link*)
2. [GFR MDRD calculators for adults](#) (*external link*)
3. [Alport Syndrome Foundation](#) (*external link*)
4. [GeneTests](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Tazon Vega B, Badenas C, Ars E, et al. Autosomal recessive Alport's syndrome and benign familial hematuria are collagen type IV diseases. *Am J Kidney Dis.* 2003 Nov;42(5):952-59.
- Van Loo A, Vanholder R, Buytaert I, et al. Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis with major morbid events presenting at adult age. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Apr;12(4):776-80. [Texto completo](#)
- Hanson H, Storey H, Pagan J, et al. The value of clinical criteria in identifying patients with X-linked Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;6(1):198-203.
- Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, et al. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet.* 1988 Oct 29;2(8618):1005-7.
- Kashtan C, Fish AJ, Kleppel M, et al. Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with Alport-type familial nephritis. *J Clin Invest.* 1986 Oct;78(4):1035-44. [Texto completo](#)
- Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplant.* 2006 Sep;10(6):651-7.
- Gross O, Weber M, Fries JW, et al. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 May;24(5):1626-30. [Texto completo](#)

## Referências

1. Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Jan;4(1):24-37. [Texto completo](#)
2. Jacobs K, Meire FM. Lenticonus. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2000;(277):65-70.
3. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Apr;11(4):649-57. [Texto completo](#)
4. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, et al. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Jul;17(7):1218-27. [Texto completo](#)
5. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, 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.* 2003 Oct;14(10):2603-10. [Texto completo](#)
6. Tazon Vega B, Badenas C, Ars E, et al. Autosomal recessive Alport's syndrome and benign familial hematuria are collagen type IV diseases. *Am J Kidney Dis.* 2003 Nov;42(5):952-59.

7. Longo I, Porcedda P, Mari F, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int.* 2002 Jun;61(6):1947-56. [Texto completo](#)
8. Meloni I, Vitelli F, Pucci L, et al. Alport syndrome and mental retardation: clinical and genetic dissection of the contiguous gene deletion syndrome in Xq22.3 (ATS-MR). *J Med Genet.* 2002 May;39(5):359-65. [Texto completo](#)
9. Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, et al. Deletion of the paired alpha 5(IV) and alpha 6(IV) collagen genes in inherited smooth muscle tumors. *Science.* 1993 Aug 27;261(5125):1167-1169.
10. Van Loo A, Vanholder R, Buytaert I, et al. Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis with major morbid events presenting at adult age. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Apr;12(4):776-80. [Texto completo](#)
11. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int.* 2000 Sep;58(3):925-43. [Texto completo](#)
12. Gross O, Kashtan CE, Rheault MN, et al. Advances and unmet needs in genetic, basic and clinical science in Alport syndrome: report from the 2015 International Workshop on Alport Syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Jun 1;32(6):916-24. [Texto completo](#)
13. Thorner PS. Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(2):82-88.
14. Savage J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(3):364-75.
15. Hanson H, Storey H, Pagan J, et al. The value of clinical criteria in identifying patients with X-linked Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;6(1):198-203.
16. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, et al. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet.* 1988 Oct 29;2(8618):1005-7.
17. Perrin D, Jungers P, Grunfeld JP, et al. Perimacular changes in Alport's syndrome. *Clin Nephrol.* 1980 Apr;13(4):163-7.
18. Kashtan CE, Segal Y, Flinter F, et al. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Nov;25(11):3554-60.
19. Gubler MC. Diagnosis of Alport syndrome without biopsy? *Pediatr Nephrol.* 2007 May;22(5):621-5.
20. Martin P, Heiskari N, Zhou J, et al. High mutation detection rate in the COL4A5 collagen gene in suspected Alport syndrome using PCR and direct DNA sequencing. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Dec;9(12):2291-301. [Texto completo](#)
21. Hertz JM, Thomassen M, Storey H, et al. Clinical utility gene card for: Alport syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jun;20(6):ejhg.2011.237. [Texto completo](#)

22. Savige J, Ars E, Cotton RG, et al; The International Alport Mutation Consortium. DNA variant databases improve test accuracy and phenotype prediction in Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jun;29(6):971-77.
23. Tazon-Vega B, Ars E, Burset M, et al. Genetic testing for X-linked Alport syndrome by direct sequencing of COL4A5 cDNA from hair root RNA samples. *Am J Kidney Dis*. 2007 Aug;50(2):257.e1-e14.
24. Dagher H, Buzza M, Colville D, et al. A comparison of the clinical, histopathologic, and ultrastructural phenotypes in carriers of X-linked and autosomal recessive Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2001 Dec;38(6):1217-28.
25. Longo I, Scala E, Mari F, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):665-71. [Texto completo](#)
26. Kashtan C, Fish AJ, Kleppel M, et al. Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with Alport-type familial nephritis. *J Clin Invest*. 1986 Oct;78(4):1035-44. [Texto completo](#)
27. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, et al. 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*. 2001 Nov;69(5):1033-45. [Texto completo](#)
28. Pecci A, Panza E, Pujol-Moix N, et al. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Hum Mutat*. 2008 Mar;29(3):409-17.
29. Krug P, Morinière V, Marlin S, et al. Mutation screening of the EYA1, SIX1, and SIX5 genes in a large cohort of patients harboring branchio-oto-renal syndrome calls into question the pathogenic role of SIX5 mutations. *Hum Mutat*. 2011 Feb;32(2):183-90.
30. Kashtan CE. Diagnosis of Alport syndrome. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1290-1; [Texto completo](#)
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
32. National Heart, Lung, and Blood Institute. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2004. [Texto completo](#)
33. Gross O, Licht C, Anders HJ, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(5):494-501.
34. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jan;28(1):5-11. [Texto completo](#)

35. Webb NJ, Lam C, Shahinfar S, et al. Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome - results from a subgroup analysis of a prospective, randomized, placebo- or amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2521-6.
36. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplant*. 2006 Sep;10(6):651-7.
37. Gross O, Weber M, Fries JW, et al. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 May;24(5):1626-30. [Texto completo](#)
38. Kashtan CE. Women with Alport syndrome: risks and rewards of kidney donation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 May;24(5):1369-70. [Texto completo](#)
39. Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke ML, et al. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul;19(7):1716-23. [Texto completo](#)
40. Grodecki KM, Gains MJ, Bauman R, et al. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *J Comp Pathol*. 1997 Oct;117(3):209-25.
41. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013 May;28(5):737-43.
42. Kaito H, Nozu K, Iijima K, et al. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006 Dec;21(12):1824-9.
43. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, et al. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007 May;22(5):57-63.
44. Clinicaltrials.gov. A phase 2/3 trial of the efficacy and safety of bardoxolone methyl in patients with Alport syndrome. NCT03019185. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
45. Storey H, Savige J, Sivakumar V, et al. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec;24(12):1945-54.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Richard N. Sandford, MBBS, PhD, FRCP**

---

University Reader in Renal Genetics

Honorary Consultant in Medical Genetics, Academic Laboratory of Medical Genetics, University of Cambridge, Addenbrooke's Treatment Centre, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

DIVULGAÇÕES: RNS has served as an advisory board member and paid speaker for Otsuka Pharmaceuticals. RNS has had research grants and speakers' fees paid to the University of Cambridge from Otsuka Pharmaceuticals and Intercept Pharmaceuticals.

### // Colegas revisores:

#### **Clifford Kashtan, MD**

---

Professor

Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN

DIVULGAÇÕES: CK declares that he has no competing interests.

#### **Marie Clare Gubler, MD**

---

Emeritus Director of Research

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM U574, Hôpital Necker-Enfants Malades, and Université Paris Descartes, Paris, France

DIVULGAÇÕES: MCG declares that she has no competing interests.