



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Alport: a propósito de um caso clínico

Inês Cristina de Gouveia Bonito

ABRIL'2020



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Alport: a propósito de um caso clínico

Inês Cristina de Gouveia Bonito

Orientado por:

José Paulo Alves Pinheiro Calhau

ABRIL'2020

RESUMO

A Síndrome de Alport é uma doença genética que compromete o colagénio tipo IV, com afetação das membranas basais e traduzida por compromisso renal grave e progressivo, surdez neurossensorial e alterações oculares. A transmissão hereditária ligada ao X no gene *COL4A5* é a mais frequente, podendo também ocorrer formas de transmissão autossómica recessiva ou dominante, nos genes *COL4A3* e *COL4A4*. A biópsia renal, com evidência de alterações características na microscopia eletrónica, ou o estudo genético com identificação de mutação nos genes *COL4A3-5*, são os métodos de diagnóstico *gold standard*. A intervenção farmacológica visa primordialmente o atraso na progressão da doença renal, preferencialmente com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina II; a terapêutica culmina, em última instância, no recurso a técnicas de substituição da função renal. Ainda não existe uma terapêutica especificamente modificadora da Síndrome de Alport, encontrando-se em investigação alguns fármacos que se pretendem inovadores no tratamento desta doença.

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino, atualmente com 5 anos de idade, com episódios de macrohematúria desde o terceiro ano de vida, e com irmão com diagnóstico de Síndrome de Alport. O diagnóstico de Síndrome de Alport ligada ao X foi confirmado após realização de estudo genético. Discute-se a problemática da hematúria na idade pediátrica, aborda-se o diagnóstico deste doente, reflete-se acerca do seu prognóstico e discutem-se as intervenções dietéticas, farmacológicas e outras, catalisadoras da sua melhor renoproteção.

Palavras-chave: Alport; Hematúria; Proteinúria; Doença Renal Crónica

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML”

ABSTRACT

Alport Syndrome is a genetic disease that compromises type IV collagen, which affects the basement membranes and causes a severe and progressive kidney impairment, sensorineural deafness, and ocular lesions. Frequently it arises from X-linked hereditary in *COL4A5* gene, but it can also be provoked by autosomal recessive or autosomal dominant transmission in *COL4A3-4* genes. Kidney biopsy highlighting characteristic changes in electronic microscopy, or the genetic study with identification of *COL4A3-5* mutations, are the gold standard methods for the diagnosis. The treatment that is currently used is aimed to delay the progression of the kidney disease to end-stage kidney disease, preferably with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers; therapy ultimately culminates in kidney function replacement techniques. A specific modifying therapy of AS remains to be achieved, and some drugs are currently under clinical trials aiming to innovate the treatment of this disease.

We present a clinical case of a male patient, currently with 5-years-old, who has episodes of macrohematuria since his third year of life and a brother diagnosed with Alport Syndrome. The diagnosis of X-linked Alport Syndrome was confirmed after genetic study. In this work we discuss the problem of hematuria in children, the diagnosis, prognosis, and pharmacologic and dietary interventions to promote kidney protection.

Key-words: Alport; Hematuria; Proteinuria; Chronic Kidney Disease

ÍNDICE

RESUMO/ABSTRACT	3
ÍNDICE	5
AGRADECIMENTOS	6
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	7
CASO CLÍNICO	12
DISCUSSÃO	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao meu orientador, Dr. Paulo Calhau, pelo trabalho incansável que teve com este nosso projeto. Agradeço-lhe todas as horas que me deu, dando forma e rigor aos meus rascunhos. Sem si não teria sido possível.

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional em tudo o que faço.

Aos meus companheiros de 4 patas, que sabem sempre o momento ideal para interromper o meu trabalho (mesmo quando o momento ideal é a toda a hora), sem nunca me deixarem ter um único momento de aborrecimento.

LISTA DE ABREVIATURAS

Antagonistas dos recetores da angiotensina II – ARA II

Cortical interstitial volume fraction – $V_{vI/C}$

Doença de membrana basal glomerular fina – DMBGF

Doença renal crónica – DRC

Doença renal crónica terminal – DRCT

Hematúria familiar benigna – HFB

Inibidores da enzima conversora da angiotensina – IECAs

Membrana basal glomerular – MBG

Sequenciação de nova geração – NGS

Síndrome de Alport – SA

SA autossómica recessiva – SAR

SA autossómica dominante – SAD

SA com transmissão ligada ao cromossoma X – SAX

Sistema renina-angiotensina-aldosterona – SRAA

Taxa de filtração glomerular – TFG

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Alport (SA), também designada nefrite hereditária, é uma patologia que afeta as membranas basais, em particular dos glomérulos renais, associada a uma perturbação na formação das isoformas α_3 , α_4 e α_5 do colagénio de tipo IV, em resultado de mutações nos genes *COL4A3*, *COL4A4* (presentes no cromossoma 2, com transmissão autossómica dominante ou recessiva) ou *COL4A5* (transmissão ligada ao cromossoma X) [1].

A SA é responsável por 0,5% da doença renal crónica terminal (DRCT) no adulto e por cerca de 13% da DRCT em idade pediátrica [2].

O colagénio tipo IV é um heterodímero constituído por seis isoformas (α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , α_5 e α_6), cada uma codificada por um gene *COL4A* 1-6, que se associam formando três tipos de redes: $\alpha_1 \alpha_1 \alpha_2(\text{IV})$, $\alpha_3 \alpha_4 \alpha_5(\text{IV})$ e $\alpha_5 \alpha_5 \alpha_6(\text{IV})$. O trímero $\alpha_1 \alpha_1 \alpha_2(\text{IV})$ está presente em todas as membranas basais e não está comprometido na SA. A distribuição das duas redes restantes é mais específica, como observado na Tabela 1.

Rede	Distribuição
$\alpha_3 \alpha_4 \alpha_5(\text{IV})$	Membrana basal glomerular (MBG), cápsula de Bowman, membrana basal dos túbulos distais e membranas basais da cóclea e olho
$\alpha_5 \alpha_5 \alpha_6(\text{IV})$	Cápsula de Bowman, membranas basais dos túbulos distais e coletores e membrana basal da epiderme

Tabela 1: Distribuição das redes $\alpha_3 \alpha_4 \alpha_5$ (IV) e $\alpha_5 \alpha_5 \alpha_6$ (IV).

A SA repercute-se sobretudo a nível do rim, olho e ouvido, apresentando-se classicamente com hematúria, insuficiência renal progressiva, surdez neurosensorial e alterações oculares como lenticone anterior e retinopatia. Estão também descritos outros envolvimento orgânicos, entre os quais a leiomatose (respiratória, gastrointestinal, ...) e lesões arteriais aneurismáticas (aorta torácica ou abdominal, intracranianas, ...) [3].

Quando ocorre mutação num dos três genes envolvidos na SA, a respetiva ausência da isoforma codificada compromete a correta organização das redes de colagénio tipo IV, conduzindo a uma degradação das restantes isoformas, pelo que a nível do rim a membrana basal glomerular (MBG) fica vulnerável à pressão de filtração e é irreversivelmente lesada [2]. A SA com transmissão ligada ao cromossoma X (SAX), associada a mutações no gene *COL4A5*, está presente em 80% dos casos; a autossómica recessiva (SAR) e a autossómica dominante (SAD), associadas a mutações nos genes *COL4A3* e *COL4A4*, ocorrem em 15% e 5% dos casos, respetivamente. Todavia, cerca de 10 a 15% das mutações no gene *COL4A5* são espontâneas, não havendo nestes casos história familiar da doença [1].

Os doentes do sexo masculino com SAX têm apenas um alelo do gene *COL4A5*, são hemizigóticos e manifestam as características “clássicas” da doença; os doentes do sexo feminino apresentam dois alelos do gene, estando apenas um mutado, são heterozigóticos e apresentam fenotipicamente um mosaicismo que condiciona uma forma mais leve da doença. Apesar da elevada percentagem da forma SAX geralmente descrita na literatura, a prevalência desta forma da doença parece ser mais baixa na população do sul da Europa [4,5]. O genótipo da mutação *COL4A5* tem importância no fenótipo da doença, uma vez que grandes deleções, mutações *nonsense* e pequenas mutações que alteram a *reading frame*, estão associadas a um fenótipo mais severo, com 90% de probabilidade de progressão para DRCT até aos 30 anos; pelo contrário, as mutações *missense* associam-se a um fenótipo menos grave, com probabilidade de 50% de progressão para DRCT até aos 30 anos [1]. Apesar destas reconhecidas correlações genótipo-fenótipo, num estudo coorte português não foram encontradas diferenças significativas entre mutações consideradas severas e a gravidade da doença renal, mas apenas com fenótipos extra-renais severos [4].

Nos doentes com SAR ambos os alelos do gene *COL4A3* ou *COL4A4* estão mutados, pelo que os sexos feminino e masculino são potencialmente afetados da mesma forma, e têm um fenótipo semelhante à SAX do sexo masculino. Nestes doentes, também as mutações *nonsense* e as mutações que condicionam codões STOP estão associados a um início precoce de DRCT [1].

Os doentes com SAD têm uma mutação heterozigótica, apresentam apenas um alelo mutado no gene *COL4A3* ou *COL4A4*, têm na sua maioria doença mais ligeira (sem manifestações clínicas ou apenas com hematúria microscópica isolada e não progressiva), frequentemente categorizada como doença de membrana basal glomerular fina (DMBGF) ou hematúria familiar benigna (HFB). Uma minoria destes doentes pode, todavia, ter um quadro progressivo e evoluir para DRCT [1].

A primeira manifestação clínica da SA, embora nem sempre reconhecida, é a hematúria microscópica persistente, habitualmente presente desde a infância em 100% dos doentes do sexo masculino com SAX; pode haver episódios de macrohematúria, muitas vezes no contexto de infeção respiratória alta, e que podem constituir a apresentação clínica inaugural. O surgimento de proteinúria é posterior, tipicamente no final da infância ou adolescência nos doentes com SAX e SAR, iniciando-se com microalbuminúria e progredindo para proteinúria nefrótica. A hipertensão é também comum na adolescência nestas duas formas da doença [4, 6].

A lesão glomerular manifesta-se inicialmente por atenuação difusa da MBG e, com a progressão da doença, por espessamento irregular acompanhado de transformação *basket-weave* da lâmina densa, apagamento dos pedicelos, fibrose intersticial e atrofia túbulo-intersticial, com progressão clínico-laboratorial para DRCT [7]. A doença glomerular e a resposta de stress dos podócitos condicionam uma secreção e distribuição de quimiocinas e citocinas pró-fibróticas - a principal causa de fibrose intersticial e atrofia tubular. A presença de fibrose intersticial surge geralmente na segunda década de vida, com uma correlação inversa à taxa de filtração glomerular (TFG), o que sugere que a fibrose intersticial contribui significativamente para a perda da função renal. [8].

O compromisso otológico surge muitas vezes no final da infância, com deteção na audiometria de défices simétricos para altas frequências; com a progressão da doença, o défice auditivo evolui para o âmbito da conversação, não ultrapassando geralmente os 60-70 dB [7]. No doente do sexo masculino com SAX, a probabilidade de défice auditivo decorrente de disfunção coclear, com separação do órgão de Corti da membrana basal subjacente, é de 50% aos 15 anos e de 90% aos 40 anos. A audição continua a deteriorar-se na vida adulta, sendo necessária a utilização de prótese auditiva e indicada proteção para insultos adicionais, com evicção de fármacos ototóxicos e minimização da exposição ao ruído [9].

Cerca de 15% dos doentes do sexo masculino com SAX apresentam lenticone anterior, lesão indolor mas que pode reduzir progressivamente a acuidade visual e associar-se a cataratas e a rotura do cristalino, corrigida com substituição do cristalino [9]. Podem estar presentes alterações da pigmentação da retina (manchas branco-amareladas perimaculares), erosões recorrentes e distrofia polimórfica posterior da córnea [2].

Perante um doente com hematúria, o diagnóstico de SA pode ser admitido com elevadíssima probabilidade quando estão presentes três dos seguintes critérios [4]:

- a. História familiar de hematúria macro/microscópica e/ou insuficiência renal crónica;
- b. Lesões típicas da MBG na microscopia eletrónica;
- c. Surdez neurossensorial para alta frequência;
- d. Alterações oculares características (lenticone anterior e/ou alterações pigmentares da retina).

O diagnóstico é confirmado por biópsia renal, pela evidência de alterações características na microscopia eletrónica ou, na sequência de estudo genético, pela identificação de uma mutação no gene *COL4A5* ou de duas mutações nos genes *COL4A3* ou *COL4A4* [9]. O diagnóstico definitivo da SA, incluindo o modo de transmissão hereditária, é essencial para a formulação de medidas preventivas, início da terapêutica, predição do prognóstico e aconselhamento genético [10].

Os doentes do sexo masculino com SAX, de ambos os sexos com SAR, e alguns doentes com SAD evoluem para DRCT.

As medidas profiláticas e terapêuticas podem atrasar a progressão da doença renal e o recurso a terapias de substituição. Cerca de 50% dos doentes do sexo masculino com SAX desenvolvem DRCT até aos 25 anos e 90% até aos 40 anos [11]. Atualmente, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), é a terapêutica médica mais eficaz no atraso da progressão para DRCT e aumenta a esperança de vida; existe correlação direta entre um tratamento precoce e uma maior eficácia [6, 8].

Os doentes com SA têm habitualmente excelentes resultados após transplantação renal, mas em cerca de 3% dos casos ocorre nefrite anti-MBG [1].

Neste trabalho, apresenta-se o caso clínico de uma criança do sexo masculino com SA de transmissão ligada ao X. Discute-se a problemática da hematúria persistente na infância, aborda-se o diagnóstico deste doente, reflete-se acerca do seu prognóstico e discutem-se as intervenções dietéticas, farmacológicas e outras, catalisadoras da sua melhor renoproteção.

CASO CLÍNICO

P.G.F, sexo masculino, leucodérmico, nascido a 8 de janeiro de 2015.

Pais não consanguíneos. Pai de 48 anos, engenheiro, saudável. Mãe de 46 anos, engenheira, com história de microhematúria, sem proteinúria, tensão arterial e creatinina sérica normais. Meio-irmão materno, 20 anos, macrohematúria recorrente desde os três anos, com diagnóstico inicial de Nefropatia IgA, corrigido aos 17 anos para SA, após realização de biópsia renal; realizou estudo genético, com identificação de mutação c.4361G>T (p.Gly1454Val) no exão 49 do gene *COL4A5*; medicado com um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARAII); última avaliação analítica (janeiro de 2020: hemoglobina 11,2 g/dL, RDW 13,3%, ferritina 306,8 ng/mL, creatininemia 2,86 mg/dL – depuração de 44 mL/min/1.73m², urémia 162 mg/dL, colesterol total 188 mg/dL, triglicéridos 109 mg/dL, glicémia 96 mg/dL, calcémia 9,7 mg/dL, fosfatémia 5,5 mg/dL, paratormona intacta 338,0 pg/mL, natrémia 139 mmol/L, kaliémia 5,5 mmol/L, clorémia 107,0 mmol/L, albuminúria 512,96 mg/L, creatininúria 654,1 mg/L – relação albuminúria/creatininúria 0,78); exames oftalmológico e auditivo normais. Irmã de 7 anos, saudável. Avós maternos sem doença renal.

Gestação de 40 semanas, vigiada e sem intercorrências; três ecografias normais, serologias negativas para hepatite B, HIV, sífilis, rubéola e toxoplasmose, pesquisa de *Streptococcus* do grupo B negativa. Parto eutócico no Hospital CUF Descobertas; índice de APGAR 9-10; somatometria ao nascer: peso 3630g (P50), comprimento 50cm (P50), perímetro cefálico 36,5cm (P50). Aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida, iniciando então diversificação alimentar com aceitação e tolerância adequadas. Cumprimento do Programa Nacional de Vacinação, e de três vacinas extra-programa: *Rotavírus*, *Hepatite A* e *Neisseria meningitidis* do grupo B. Crescimento estaturoponderal e desenvolvimento psicomotor adequados. Episódios de infecção respiratória alta viral desde o primeiro ano de vida e duas bronquiolites sem necessidade de internamento.

Episódios de macrohematúria desde o terceiro ano de vida, por vezes com desencadeante infeccioso presumivelmente viral, com resolução temporalmente variável, mas em regra entre três dias e uma semana.

Em novembro de 2017, a solicitação do pediatra assistente, efetuou a primeira investigação analítica e ecográfica, que revelou: hemograma normal, creatinina sérica 0,2 mg/dL, ureia sérica 20 mg/dL, ionograma sérico normal, cálcio sérico 9,3 mg/dL, calciúria 4,4 mg/dL (amostra ocasional), com relação calciúria/creatinúria de 0,12, microalbuminúria 507 mg/L e eritrocitúria; ecografia renal e vesical documentou rins de dimensões, morfologia e ecoestrutura normais, bexiga sem alterações. Pouco tempo mais tarde, após reformulação do diagnóstico do irmão, foi observado em consultas de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, com avaliações clínicas e exames audiométricos normais.

Em setembro de 2018 foi referenciado à Consulta de Nefrologia Pediátrica do Hospital Garcia de Orta E.P.E. onde se apresentou clinicamente bem, normotenso (TA 83/56 mmHg, P25/50). Avaliação analítica revelou: hemograma normal (hemoglobina 11,8 g/dL), creatinina sérica 0,2 mg/dL, microhematúria e microalbuminúria (64 mg/dL). Estudo genético identificou a mesma variante patogénica do irmão: mutação c.4361G>T (p.Gly1454Val) no exão 49 do gene *COL4A5*, tendo sido diagnosticado com SA ligada ao X. O estudo genético realizado à irmã foi negativo para mutação do gene *COL4A5*.

Avaliação sequencial de microalbuminúria revelou valores mais elevados (120 mg/dL e 324 mg/dL) pelo que, após esclarecimento dos objetivos propostos, iniciou terapêutica com enalapril em março de 2019, na dose de 0,1mg/Kg/dia. Na consulta seguinte, os pais referiram que o filho passou a manifestar inequívoca alteração comportamental traduzida por irritabilidade, opinião corroborada na consulta subsequente. Foi sugerida a iniciação de um ARAII, no entanto com alguma renitência dos pais quanto à sua utilização, pelo que a prescrição de Enalapril foi suspensa em Agosto de 2019, com noção de resolução daquela sintomatologia e acordo de vigilância e iniciação de um ARAII a curto prazo.

Em julho e novembro de 2019 ocorreram dois episódios de macrohematúria, com episódio de infeção respiratória viral a preceder o segundo, e que persistiram durante cerca de uma semana.

Última avaliação analítica (janeiro de 2020): hemoglobina 11,0 g/dL, RDW 14,3%, creatininémia 0,27 mg/dL – depuração de 224 mL/min/1.73m², urémia 15 mg/dL, natrémia 139 mmol/L, kaliémia 3,7 mmol/L, clorémia 106,0 mmol/L, albuminúria 75,5 mg/L, creatininúria 78,7 mg/dL – relação albuminúria/ creatininúria 0,1; microhematúria.

DISCUSSÃO

A SA constitui a segunda doença renal hereditária mais frequente, logo após a doença renal poliquística autossômica dominante [1].

Este caso de hematúria persistente identificada a partir do terceiro ano de vida, com macrohematúria recorrente, caracterizou-se pela simplicidade da sua investigação etiológica, decorrente do diagnóstico de SA efetuado no irmão pouco antes do início das manifestações clínicas e analíticas verificadas no nosso doente.

Apesar desta evidência, e até porque o diagnóstico do irmão foi durante muitos anos erroneamente catalogado de Nefropatia IgA, a abordagem inicial desta discussão justifica, em nossa opinião, uma breve abordagem da hematúria em geral e da macrohematúria recorrente em Pediatria.

Define-se hematúria como a presença de glóbulos vermelhos na urina. A hematúria pode ser sintomática ou assintomática, conforme se apresente ou não acompanhada de manifestações clínicas de doença sistêmica ou nefro-urológica.

A hematúria pode ser microscópica ou macroscópica. Na microhematúria, a urina é normal à simples vista, apenas detetável por tira reativa (com leitura de pelo menos 1+ de sangue na urina) e deve ser sempre confirmada por exame microscópico do sedimento urinário (mais de cinco glóbulos vermelhos por campo com objetiva de 400x em urina fresca centrifugada, ou mais de cinco glóbulos vermelhos por microlitro de urina fresca não centrifugada), uma vez que aquele teste identifica a presença do grupo heme e pode ser positivo na presença de mioglobínúria ou de hemoglobínúria e corresponder, por conseguinte, a um falso-positivo de hematúria. A hematúria macroscópica é caracterizada pela presença de sangue na urina em quantidade suficiente para a sua visualização a olho (mais de um mililitro de sangue por litro de urina ou mais de 500 glóbulos vermelhos por microlitro de urina); a urina pode ter coloração rosa, vermelha ou do tipo coca-cola, sendo esta última a aparência mais sugestiva da etiologia glomerular [12, 13, 14].

De acordo com o momento de aparecimento de sangue macroscópico na micção, a hematúria pode ser classificada de inicial (no início do jato, clareando depois, e sugerindo etiologia uretral ou prostática), terminal (no final da micção, sugerindo causa vesical), ou total (ao longo de toda a micção, e com possível origem no rim, trato urinário ou bexiga) [13].

Segundo a duração, a hematúria define-se como transitória (apenas observada numa amostra isolada ou num período inferior a seis meses) ou persistente (identificada seis meses depois da primeira determinação) [13].

A microhematúria considera-se clinicamente significativa quando persiste em pelo menos três amostras de urina consecutivas, com intervalos de colheita de duas a quatro semanas [13].

A hematúria persistente pode ter etiologia glomerular ou não glomerular (Tabela 2).

A hematúria glomerular é sugerida por uma urina com coloração coca-cola, com identificação de eritrócitos dismórficos e cilindros eritrocitários [7].

Etiologia não glomerular	Etiologia glomerular
Hipercaleiúria / Nefrolitíase	Nefropatia IgA
Malformações nefro-urológicas	Púrpura de Henoch-Schonlein
Doença renal poliquística	Síndrome de Alport
Tumor de Wilms	Hematúria familiar benigna
Drepanocitose	Glomerulonefrite pós-infecciosa
Distúrbios da coagulação	Síndrome hemolítico-urémico

Tabela 2: Causas glomerulares e não glomerulares de hematúria persistente.

A Nefropatia IgA é a glomerulopatia primária mais frequente. Apenas 10-15% dos casos correspondem a formas familiares (embora ainda não tenham sido identificados os genes causais). O modo de apresentação mais comum é a macrohematúria recorrente, que ocorre um a dois dias após uma infeção respiratória alta, geralmente de etiologia viral. Outras formas de apresentação incluem: microhematúria assintomática (com ou sem proteinúria); nefrite aguda (hematúria, proteinúria, insuficiência renal, hipertensão arterial); síndrome nefrótica (em menos de 10% dos casos); associação nefrite-nefrose. É uma doença de imunocomplexos, possivelmente como resposta secundária aos agentes infecciosos, com deposição mesangial de IgA, e também de C3 (frequente) e IgG e IgM (em cerca de 50% dos casos). Apesar de ser classicamente considerada uma glomerulonefrite benigna, 20-40% dos doentes progridem para DRCT em 20 anos [7, 12, 14].

A HFB e a SA são as principais formas de hematúria glomerular familiar persistente, responsáveis por 30-50% dos casos de hematúria de causa glomerular em idade pediátrica [7].

A maioria dos doentes com HFB (DMBGF) têm mutações heterozigóticas nos genes *COL4A3* e *COL4A4* e apresentam uma forma de hematúria familiar que é frequentemente benigna e não progressiva. Os seus critérios de diagnóstico são [7, 15]:

- a. Hematúria isolada (com excreção urinária de proteínas, função renal e pressão arterial normais);
- b. História familiar de hematúria consistente com hereditariedade autossómica dominante;
- c. História familiar negativa para insuficiência renal ou outras manifestações extra-renais;
- d. Aspetos histológicos em microscopia eletrónica de atenuação difusa da MBG (diminuição da espessura da lâmina densa glomerular para < 200 nm).

É de salientar que na fase inicial da SA, a microscopia eletrónica pode revelar apenas uma atenuação difusa da membrana basal, pelo que nesse particular as duas doenças podem ser de difícil distinção. Por este motivo, vários autores discordam da atribuição de uma conotação simplisticamente benigna à DMBGF, uma vez que os doentes podem abandonar um adequado acompanhamento médico, que pode vir a revelar-se absolutamente prejudicial, no caso de progressão da doença e evolução para DRCT (excecional) ou na circunstância de corresponder mesmo a um caso de SA [15].

Como anteriormente afirmámos, a marcha diagnóstica do nosso doente foi determinada de forma muito impressionante pela história de SA no irmão. O estudo de genética molecular foi, por conseguinte, prontamente realizado após a sua referência à consulta hospitalar, tornando, de momento, desnecessária a realização de outra investigação diagnóstica complementar.

Os testes de genética molecular, não invasivos, de elevada precisão e de considerável valor prognóstico, são considerados o método *gold standard* de diagnóstico da SA e de demonstração da sua hereditariedade, uma vez que a identificação da mutação patogénica no gene *COL4A5* é o critério mais específico de diagnóstico de SAX, evitando a necessidade de biópsia renal ou de pele [4].

Atualmente, recomenda-se que o diagnóstico se realize por sequenciação de nova geração (NGS), num painel de doenças, em que se inclui não só os genes associados à SA, mas também outras nefropatias hereditárias com evolução clínica e achados patológicos semelhantes à SA, como a nefropatia associada ao MYH9; podem detetar-se mutações digénicas (que causam fenótipos mais severos que as mutações monogénicas) [10]. A maioria das mutações identificadas na SA são variantes patogénicas novas, uma vez que não há *hotspots* mutacionais nos três genes [2].

No nosso caso, foi realizado um *target test*, mais económico, direcionado em função da mutação verificada no irmão. E, como era previsível, a mutação encontrada foi idêntica à do irmão, a c.4361G>T (p.Gly1454Val) no exão 49 do gene *COL4A5*, confirmando-se assim o diagnóstico de SAX. É uma mutação que consiste na substituição de guanina por timina na posição 4361 do exão 49 do gene *COL4A5*, resultando na substituição do aminoácido glicina por valina na isoforma $\alpha 5$ do colagénio tipo IV. Constituindo-se como uma mutação *missense*, a probabilidade de progressão para DRCT até aos 30 anos é de 50% [8]. O reconhecimento da mutação envolvida é importante para o diagnóstico e a correlação genótipo-fenótipo, para o prognóstico e, também, numa perspetiva terapêutica futura, uma vez que as mutações *missense* surgem em 40-50% dos doentes, e destes, 90% têm substituição do aminoácido glicina, da qual resulta uma ativação da resposta a proteínas mal enoveladas e stress do retículo endoplasmático; esta classe de mutações poderá ser alvo de abordagem terapêutica ainda em fase experimental [16].

Apesar da variante descrita para o doente ainda não estar inserida nas bases de dados genéticas disponíveis (LOVD, ARUP), existem vários *softwares* disponíveis *online*, capazes de prever o efeito patogénico de uma mutação. Através da plataforma PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) constata-se que esta mutação tem um elevado risco de ser altamente patogénica, com um score de 0,976 (Figura 1).

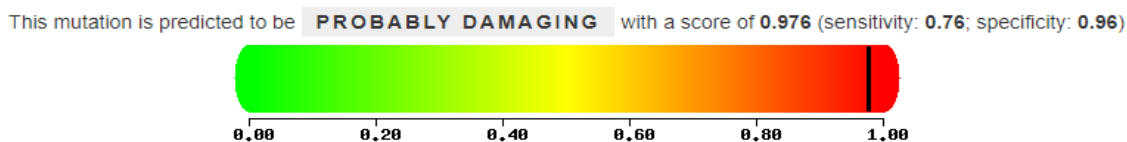


Figura 1: Patogenicidade da mutação c.4361G>T (p.Gly1454Val) no exão 49 do gene *COL4A5*, calculada pelo software PolyPhen-2.

Do atrás exposto, pode naturalmente concluir-se que é imperativo que todas as mutações sejam reportadas para bases de dados apropriadas [17].

O diagnóstico da SA pode também resultar da identificação de alterações específicas na microscopia eletrônica. No nosso doente, e como atrás referido, em resultado do diagnóstico prévio de SAX no irmão, optou-se por avançar primariamente para o estudo genético dirigido e não realizar biópsia renal diagnóstica. Outro método diagnóstico para a SAX, menos invasivo que a biópsia renal, é a biópsia de pele com imunofluorescência para a cadeia $\alpha 5$ (IV) na membrana basal epidérmica, uma vez que nesta condição a rede $\alpha 5 \alpha 5 \alpha 6$ (IV) está ausente na maioria dos doentes e portanto não identificada por imunofluorescência (o que não acontece nos doentes com SAR, uma vez que a cadeia $\alpha 5 \alpha 5 \alpha 6$ (IV) da epiderme estará preservada por apenas afetar a rede $\alpha 3 \alpha 4 \alpha 5$ (IV)) [4]. No entanto, perante elevada suspeita clínica, a positividade para a isoforma $\alpha 5$ (IV) na membrana basal epidérmica não exclui o diagnóstico de SAX, uma vez que 29% destes doentes apresentam expressão da mesma; nestes doentes com expressão positiva de $\alpha 5$ a proteinúria é menor e parece surgir mais tarde, e a progressão para DRCT é mais tardia e a perda de audição menor [2]. Em síntese, enquanto que a biópsia de pele apenas fornece o diagnóstico definitivo no caso de SAX, a biópsia renal tem a vantagem de diagnosticar as diversas modalidades de SA (SAX, SAR, SAD), ao identificar as alterações renais patológicas já descritas anteriormente.

Um terceiro aspeto merecedor de análise mais detalhada nesta discussão relaciona-se com a intervenção terapêutica no doente com SA. Não existe na atualidade um tratamento específico para a correção do defeito subjacente, pelo que o objetivo fundamental do tratamento consiste em retardar a progressão da doença renal e a necessidade de terapêutica de substituição renal.

A diálise e o transplante são as soluções de recurso nos doentes que desenvolveram evolução para DRCT. A transplantação renal é a modalidade mais aconselhada, com os melhores resultados, uma vez que a doença não recorre no enxerto. Todavia, em cerca de 3% dos doentes desenvolve-se nefrite anti-GBM mediada por anticorpos [1].

Detalhes relacionados com as terapêuticas de substituição renal, bem como algumas das medidas de suporte utilizadas na prevenção e tratamento das complicações da DRC ultrapassam o alcance e o limitado espaço desta discussão, pelo que não serão desenvolvidos neste texto. Também as medidas de suporte utilizadas nas manifestações visuais e auditivas do SA não serão aqui explanadas. Mas, pela sua relevância ou pertinência, abordaremos em seguida alguns aspetos relacionados com a importância da proteinúria no SA e, na parte final faremos algumas referências a aspetos nutricionais.

A microalbuminúria (excreção diária de albumina entre 30 e 300 mg), surge no estadio mais precoce de lesão glomerular nas glomerulopatias em geral, na SA em particular, e precede o desenvolvimento de proteinúria significativa (excreção urinária diária de proteína superior a 4 mg/m²/hora, ou relação proteína/creatinina urinária superior a 0.2 mg/mg) e, mais tarde, de proteinúria nefrótica (excreção urinária diária de proteína superior a 40 mg/m²/hora, ou relação proteína/creatinina urinária superior a 2 mg/mg), lesão renal progressiva e insuficiência renal. A *cortical interstitial volume fraction* (VvI/C) é uma medida da fibrose intersticial e da atrofia tubular, e tem uma forte correlação inversa com a filtração glomerular nos rapazes com SA. Na primeira década de vida destes doentes, a VvI/C e a filtração glomerular são geralmente normais, mas a primeira começa a aumentar na segunda década de vida simultaneamente com o declínio da depuração de creatinina. E, demonstrou-se em modelos animais com SA que o início da proteinúria precede o aumento mensurável da fibrose intersticial [8].

Neste contexto, algumas recomendações acerca do diagnóstico e controlo da proteinúria são imprescindíveis, expressas no *Alport Syndrome Research Collaborative* [8]:

- a. Monitorização anual da microalbuminúria e da proteinúria a partir do primeiro ano de vida em crianças de risco acrescido de SA, ou logo após o diagnóstico;
- b. Tratamento dos doentes com proteinúria;
- c. Tratamento dos doentes do sexo masculino com microalbuminúria com elevado risco de DRCT aos 30 anos de idade, nomeadamente os portadores de mutações severas no gene *COL4A5* – deleções, mutações *nonsense*, mutações *splicing* – ou com história familiar de DRCT antes dos 30 anos em familiares do sexo masculino. Como anteriormente referido, recomenda-se que o genótipo seja determinado, para identificar estes doentes de risco elevado.

A utilização de fármacos anti-proteinúricos é, por conseguinte, fundamental nos doentes com SA.

O objetivo do tratamento será a redução da relação proteinúria/creatininúria para um valor inferior a 0.5 mg/mg se o valor basal era superior a 1mg/mg, ou uma redução de pelo menos 50% se aquele valor estava compreendido entre 0.2 e 1 mg/mg; quando a terapêutica é iniciada em situações de microalbuminúria, como no nosso doente, com relação microalbumina/creatinina urinária 0,1 mg/mg, o objetivo será o de reduzir a relação para um valor inferior a 0.05-0.1 mg/mg [8].

A primeira linha de tratamento consiste no bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através de IECAs [8]. Mas, a propósito da sua utilização prolongada (ainda recentemente *off-label* nos EUA na criança com proteinúria ou outra doença renal) desconhece-se atualmente se o tratamento com estes fármacos pode levar a toxicidades, ainda não conhecidas a longo-prazo [18]. Como tratamento de segunda linha, existem duas alternativas: os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) e os antagonistas da aldosterona. O losartan é o fármaco de referência dos ARA II, que pode ser utilizado de início, ou adicionado em baixas doses ao IECA se os objetivos terapêuticos não tiverem sido alcançados com um fármaco de primeira linha. Num pequeno grupo de doentes com SA, a combinação IECA + espironolactona revelou-se superior à combinação IECA + ARA II, uma vez que o aumento dos níveis de aldosterona pode contribuir para a persistência de proteinúria aumentada em doentes a receber tratamento com IECAs. Recomenda-se a monitorização regular da kaliémia e dos níveis de creatinina em doentes com SA em tratamento, nos casos sob monoterapia ou com terapêutica combinada [8].

No nosso doente, e decorrente dos valores de microalbuminúria verificados à data da admissão na consulta hospitalar e posteriormente confirmados em duas avaliações, a decisão de iniciar renoproteção com terapêutica médica foi naturalmente proposta, após informação à família dos objetivos dessa intervenção. A aceitação foi inicialmente algo reticente, mas esclarecidamente consentida. O fármaco escolhido foi o enalapril. Logo após o início da terapêutica foi relatada pelos pais noção de menor vitalidade e irritabilidade. No resumo das características do medicamento (RCM – INFARMED) constam efetivamente como efeitos adversos, embora muito infrequentes, alterações do foro psiquiátrico e neurológico, como nervosismo, insónias e sonolência. A relação causal não nos pareceu aqui particularmente fácil e conclusiva. Mas aquela prescrição veio a ser (transitoriamente?) suspensa, admitindo-se igualmente a sua substituição por outro fármaco.

Um ensaio clínico prospetivo, realizado em adultos, concluiu que a terapêutica com duplo bloqueio do SRAA com IECA (benazepril) + ARA II (valsartan) nas doses máximas toleradas, associada a uma estatina (fluvastatina) e a um bloqueador dos canais de cálcio (diltiazem) reduz eficazmente a albuminúria e diminui a depuração de IgG, possivelmente por uma melhoria da disfunção glomerular mediada por diminuição da pressão intracapilar e/ou melhoria da barreira glomerular [19].

Como atrás referimos continua por alcançar uma terapêutica especificamente modificadora do SA. A droga ideal deveria substituir a MBG anormal, poder ser administrada por muitos anos (desde a infância), e ser barata, de administração oral, deter um efeito biológico conhecido e mensurável e possuir um adequado perfil de segurança. Estão em curso um conjunto de ensaios, em humanos e em modelos animais, que poderão vir a proporcionar algum contributo inovador para a terapêutica médica da SA. Uma excelente revisão acerca da farmacologia de investigação em curso para o SA foi recentemente publicada por Torra e Furlano [20]. Nesse trabalho são citados e explicados os eventuais contributos de diversas substâncias, nomeadamente: bardoxolona, oligonucleotidos anti-miRNA-21, paricalcitol, estatinas, inibidores dos recetores dos fatores de crescimento epidérmico, chaperonas, células estaminais pluripotentes.

Os objetivos terapêuticos das diferentes drogas, correlacionados com a patogénese da doença, estão expressos na Figura 2 [20].

São estudos ou ensaios ainda não concluídos, mas potencialmente promissores, em particular em relação à bardoxolona (ensaio CARDINAL) e aos anti-miRNA-21 (ensaio HERA, entretanto suspenso). Todavia, alguns aspetos fundamentais, nomeadamente os relativos à eficácia e toxicidade estão longe de cabal esclarecimento.

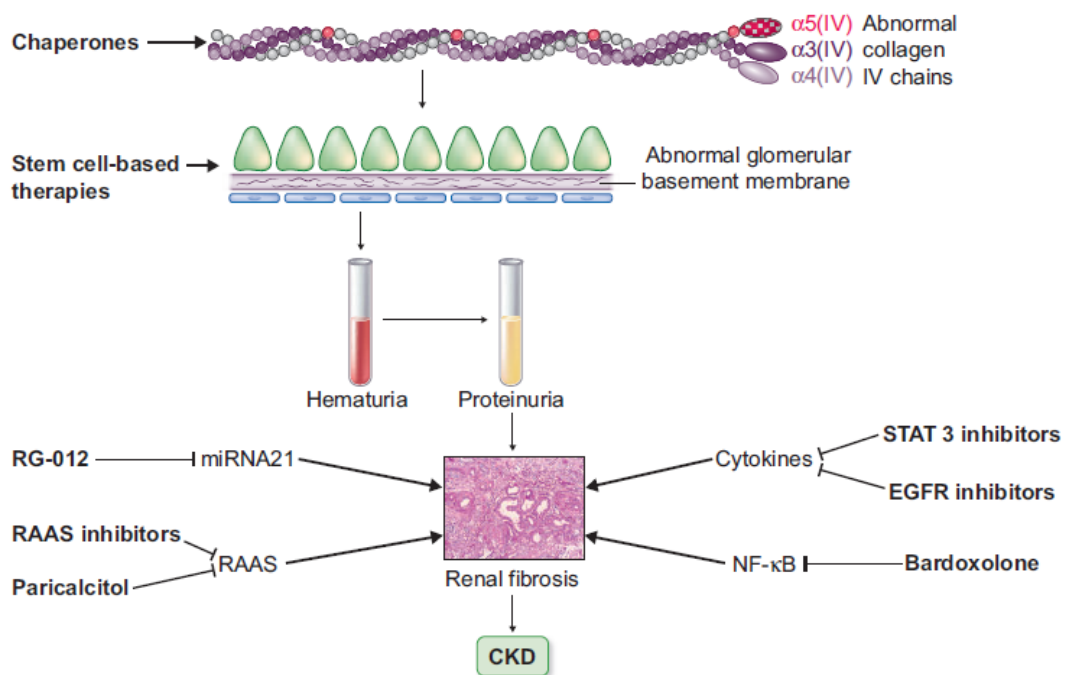


Figura 2: Alvos terapêuticos na Síndrome de Alport. Apenas o primeiro e segundo nível (colagénio IV e MBG) são específicos para a doença, os restantes fármacos têm como alvo a fibrose.

Figura extraída de Torra e Furlano [20].

Importa referir que em Novembro de 2019 foi publicado pela Reata Pharmaceuticals o resultado do ensaio CARDINAL relativo a 48 semanas de tratamento com a Bardoxolona e às quatro semanas subsequentes à suspensão do fármaco. Neste ensaio atingiram-se os seguintes objetivos primário e secundário: melhoria estatisticamente significativa da TFG após as 48 semanas de tratamento e manutenção da significância estatística após quatro semanas sem o fármaco, relativamente ao grupo de controlo. A importância destes resultados prende-se com a possibilidade de surgir para a SA o primeiro tratamento modificador da doença, ao promover a resolução da inflamação.

Caminhando para o final desta discussão, apresentamos de seguida breves considerações a propósito de aspetos nutricionais nesta criança com SAX que, tudo o indica, evoluirá inexoravelmente para uma situação grave, com TFG fortemente comprometida.

A instituição de um adequado e atempado plano nutricional assumirá um papel importante no retardar do declínio da função renal. Os objetivos desta intervenção consistem na obtenção de um bom estado nutricional, na prevenção da acumulação de metabolitos tóxicos minimizando o risco de uremia, e em evitar complicações como hiperfosfatémia, anemia, hiperkaliémia, hipervolemia, acidose metabólica e doença mineral óssea [21].

As crianças com doença renal crónica (DRC) têm uma taxa de mortalidade 30 vezes superior à de crianças saudáveis da mesma idade, e um aumento da incidência de malnutrição e baixa estatura [22]. A redução da velocidade de crescimento ocorre sobretudo quando a TFG é inferior a $25 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e quando o aporte energético é menor que 80% do recomendado [23].

A diminuição da ingesta calórica deve-se a uma predisposição para anorexia, náuseas e vómitos, e à diminuição do paladar que se agrava com a progressão da doença. Os vómitos são comuns, principalmente na idade pediátrica e podem ser secundários a refluxo gastro-esofágico e atraso do esvaziamento gástrico; a acidose e a inflamação associadas são também fatores contributivos por produção de leptina [22].

Deve, portanto, ser assegurada uma nutrição adequada para otimizar o crescimento na criança com DRC.

Para garantir um crescimento e composição corporal normais, deverá haver consumo apropriado de calorias, proteínas, gordura, sódio, água, bicarbonato, ferro, cálcio, fósforo, vitaminas e minerais. Os detalhes pormenorizados desta intervenção ultrapassam o âmbito e o espaço deste trabalho.

O registo biométrico de altura, peso e perímetro cefálico e o cálculo dos respetivos percentis deve ser feito regularmente [22].

Os níveis plasmáticos de ureia devem ser inferiores a 56 mg/dL (20 mmol/L) em crianças com menos de 10 anos e inferiores a 84 mg/dL (30 mmol/L) após os 10 anos. Estes níveis são uma boa tradução do consumo proteico (exceto em situações de catabolismo aumentado), uma vez que níveis muito baixos refletem uma ingesta proteica reduzida e risco acrescido de malnutrição. Por outro lado, o aporte inadequado de energia por fontes não proteicas resulta na utilização das proteínas alimentares para energia em vez de crescimento, com um aumento da ureia plasmática e dos níveis de potássio [22].

A ingesta calórica deficiente é a principal causa de perturbação do crescimento, mas outras etiologias estão também implicadas, e merecem a respetiva nomeação: acidose, depleção crónica de sódio, doença mineral óssea, anemia, alterações hormonais, nomeadamente do eixo hormona de crescimento/fator de crescimento *insulin-like* [22].

O nosso doente não apresenta ainda, como expectável, repercussão da doença renal na filtração glomerular e no crescimento, mas entendemos que é importante intervir precocemente em alguns aspetos nutricionais – educacionais e preventivos. Para o efeito, é de enorme importância o contributo de nutricionista, na definição de um plano individualizado que irá ser monitorizado ao longo da evolução da criança e da progressão da sua doença.

Em conclusão, o presente trabalho descreve um clássico caso de SA, em que a história familiar permitiu um diagnóstico precoce da doença, com identificação de uma mutação igual à do irmão, e que se tem revelado muito severa neste familiar, traduzida numa forma grave de doença, com proteinúria e grave compromisso da TFG. O prognóstico do nosso doente parece-nos, por conseguinte, desfavorável. O enfoque deverá traduzir-se na adequada vigilância clínica e analítica e na instituição de medidas preventivas e terapêuticas – farmacológicas e dietéticas – que possam retardar o mais possível a evolução para DRCT e a necessidade de diálise ou de transplantação renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rheault MN. and Kashtan CE. Inherited Glomerular Diseases. In: Avner ED, Harmon W. E, Niaudet P, Yoshikawa N., Emma F., Goldstein S. Seventh Edition. Pediatric Nephrology. Springer; 2016; 777-803.
2. Nozu K., Nakanishi K., Abe Y., Udagawa T., Okada S., Okamoto T., Kaito H., Kanemoto K., Kobayashi A., Tanaka E., Tanaka K., Hama T., Fujimaru R., Miwa S., Yamamura T., Yamamura N., Horinouchi T., Minamikawa S., Nagata M., Iijima K. (2019) A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 23:158-168.
3. Wang Y., Sivakumar V., Mohammad M., Colville D., Storey H., Flinter F., Dagher H., Savige J. (2014) Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 29:391-396.
4. Nabais S. M. J., Sampaio S., Oliveira A., Alves S., Moura C. P., Silva S. E., Castro R., Araújo J. A., Rodrigues M., Neves F., Seabra J., Soares C., Gaspar M. A., Tavares I., Freitas L., Sousa T. C., Henriques A. C., Costa F. T., Morgado E., Sousa F. T., Sousa J. P., Filipe R., Garrido J., Montalban J., Ponce P., Alves R., Faria B., Carvalho M. F., Pestana M., Carvalho F., Oliveira J. P. (2015) Collagen type IV-related nephropathies in Portugal: pathogenic COL4A5 mutations and clinical characterization of 22 families. *Clin Genet.* 88:462-467.
5. Nabais S. M. J., Storey H., Flinter F., Nagel M., Sampaio S., Castro R., Araújo J. A., Gaspar M. A., Soares C., Oliveira A., Henriques A. C., Costa A. G., Abreu C. P., Ponce P., Alves R., Pinho L., Silva S. E., Moura C. P., Mendonça L., Carvalho F., Pestana M., Alves S., Carvalho F., Oliveira J.P. (2014) Collagen type IV-related nephropathies in Portugal: pathogenic COL4A3 and COL4A4 mutations and clinical characterization of 25 families. *Clin Genet.* 88:456-461.
6. Zhang Y., Wang F., Ding J., Zhang H., Liu X., Wang S., Xiao H., Yao Y., Liu J., Zhong X., Guan N., Su B., Wu G., Yu L. (2015) Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport Syndrome. *Pediatr Nephrol.* 31:67-72.

7. Hicks J., Mierau G., Wartchow E., Eldin K. (2012) Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial. Ultrastruct Pathol. 36:1-18.
8. Kashtan C. E., Ding J., Gregory M., Gross O., Heidet L., Knebelmann B., Rheault M., Licht C. (2013) Clinical practice recommendations for the treatment of Alport Syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol.* 28:5-11.
9. Savige J., Gregory M., Gross O., Kashtan C., Ding J., Flinter F. (2013) Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 24:364-375.
10. Yamamura T., Nozu K., Minamikawa S., Horinouchi T., Sakakibara N., Nagano C., Aoto Y., Ishiko S., Nakanishi K., Shima Y., Nagase H., Rossanti R. Ye M. J., Nozu Y., Ishimori S., Morisada N., Kaito H., Iijima K. (2019) Comparison between conventional and comprehensive sequence approaches for genetic diagnosis of Alport Syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 7:e883.
11. Kashtan C. E. (2018) Renal transplantation in patients with Alport Syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 11:267–270.
12. Viteri B., Reid-Adam J. (2018) Hematuria and proteinuria in children. *Pediatr Rev.* 39:573-587.
13. Hidalgo-Barquero MC, Crespo JMC. Hematuria. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:53-58.
14. Rees L., Bockenbauer D., Webb N. J. A., Punaro M. G. Patient assessment. In: *Paediatric Nephrology.* Oxford University Press; 2019; 1-42
15. Żurawski J., Burchardt P, Seget M., Moczko J., Woźniak A., Grochowalski M., Salwa-Żurawska W. (2016) Difficulties in differentiating thin basement membrane disease from Alport Syndrome. *Pol J Pathol.* 67:357-363.
16. Cosgrove, D., Liu, S. (2017) Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol.* 57-58:45-54.

- 17.** Fernandez-Rosado F., Campos A., Alvarez-Cubero M. J., Ruiz A., Entrala-Bernal C. (2015) Improved genetic counseling in Alport Syndrome by new variants of COL4A5 gene. Nephrology (Carlton). 20:502-505.
- 18.** Gross O., Friede T., Hilgers R., Görlitz A., Gavénis K., Ahmed R., Dürr U. (2012) 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. *ISRN Pediatr*. 2012:436046.
- 19.** Daina E., Cravedi P., Alpa M., Roccatello D., Gamba S., Perna A., Gaspari F., Remuzzi G., Ruggenti P. (2015) A multidrug, antiproteinuric approach to Alport Syndrome: A ten-year cohort study. *Nephron*. 2015;130(1):13-20.
- 20.** Torra R., Furlano M. (2019) New therapeutic options for Alport Syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. gfz131.
- 21.** Anderson C., Nguyen H., Rifkin D. (2016) Nutrition interventions in chronic kidney disease. *Med Clin North Am*. 100:1265-1283.
- 22.** Rees L. Nutritional management in children with chronic kidney disease. In: Koletzko B. Second Edition. *Pediatric Nutrition in Practice*. World Rev Nutr Diet. Basel; Karger; 2015; 113:254-258
- 23.** Rees L., Jones H., (2013) Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 28:527-536.