

SÍNDROME DE ALPORT: DESAFIOS NA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

ALPORT SYNDROME: CHALLENGES IN DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC

João Victor Falcão Batista¹
Tais Perondi Garrido²
Maria Clara Cristino Messenberg³
Yasmin Rahal⁴
Natalya d'Avila Cordeiro Martins de Souza⁵
Luís Thadeu Rebouças Santos⁶
Lucas Levi Gonçalves Sobral⁷
Ruben Enrique Flores Mamani⁸
Mário Marven Moreira de Carvalho⁹
Hugo Bartolomeu Mesquita da Silva¹⁰

RESUMO: A Síndrome de Alport é uma doença genética hereditária caracterizada por nefropatia progressiva, perda auditiva neurossensorial e alterações oculares, decorrente de mutações nos genes responsáveis pela síntese do colágeno tipo IV, componente essencial da membrana basal glomerular. A heterogeneidade genética e fenotípica da síndrome, associada aos diferentes padrões de herança, impõe desafios significativos ao diagnóstico precoce e à condução terapêutica. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar criticamente os principais desafios na abordagem diagnóstica e terapêutica da Síndrome de Alport, à luz das evidências científicas disponíveis. A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados nacionais e internacionais, contemplando estudos que abordaram aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da doença. Os resultados evidenciam que a hematúria persistente constitui a manifestação inicial mais frequente, enquanto o diagnóstico molecular emerge como ferramenta fundamental para confirmação diagnóstica, estratificação prognóstica e aconselhamento genético. No âmbito terapêutico, o uso precoce de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona mostra-se eficaz na redução da proteinúria e no retardo da progressão da doença renal, embora não exista tratamento curativo específico. Conclui-se que o diagnóstico precoce, aliado a estratégias terapêuticas individualizadas e ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, é essencial para a melhoria dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes com Síndrome de Alport.

7419

Palavras-chave: Síndrome de Alport. Diagnóstico genético. Nefropatia hereditária.

¹ Universidade Nove de Julho.

² Universidade Metropolitana de Santos.

³ Universidade Metropolitana de Santos.

⁴ Universidade Anhembi Morumbi.

⁵ Universidade Nove de Julho.

⁶ Universidade Federal do Maranhão.

⁷ Centro de Ensino São Lucas.

⁸ Universidade de Gurupi.

⁹ Universidade Federal do Ceará.

¹⁰ Universidade Federal do Maranhão

ABSTRACT: Alport syndrome is a hereditary genetic disease characterized by progressive nephropathy, sensorineural hearing loss, and ocular abnormalities, resulting from mutations in genes responsible for the synthesis of type IV collagen, an essential component of the glomerular basement membrane. The genetic and phenotypic heterogeneity of the syndrome, associated with different inheritance patterns, poses significant challenges to early diagnosis and therapeutic management. This narrative review aimed to critically analyze the main challenges in the diagnostic and therapeutic approach to Alport syndrome, in light of the available scientific evidence. The bibliographic search was conducted in national and international databases, encompassing studies that addressed pathophysiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the disease. The results show that persistent hematuria is the most frequent initial manifestation, while molecular diagnosis emerges as a fundamental tool for diagnostic confirmation, prognostic stratification, and genetic counseling. In the therapeutic context, the early use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers has proven effective in reducing proteinuria and delaying the progression of kidney disease, although there is no specific curative treatment. It is concluded that early diagnosis, combined with individualized therapeutic strategies and the development of new therapeutic approaches, is essential for improving clinical outcomes and quality of life for patients with Alport Syndrome.

Keywords: Alport Syndrome. Genetic diagnosis. Hereditary nephropathy.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Alport é uma doença genética hereditária caracterizada principalmente por nefropatia progressiva, perda auditiva neurosensorial e alterações oculares, resultante de mutações nos genes que codificam as cadeias alfa do colágeno tipo IV, componente essencial da membrana basal glomerular. Essas alterações estruturais comprometem a integridade da barreira de filtração renal, levando a manifestações clínicas como hematúria persistente, proteinúria progressiva e, em muitos casos, evolução para doença renal crônica terminal. Apesar de sua baixa prevalência, a Síndrome de Alport representa uma causa relevante de insuficiência renal hereditária, especialmente em crianças e adultos jovens.

7420

Do ponto de vista genético, a síndrome apresenta heterogeneidade significativa, podendo ser herdada de forma ligada ao cromossomo X, autossômica recessiva ou autossômica dominante, dependendo do gene envolvido (COL4A3, COL4A4 ou COL4A5). Essa diversidade de padrões de herança contribui para ampla variabilidade fenotípica, tanto na idade de início quanto na gravidade das manifestações clínicas. Tal complexidade genética impõe desafios relevantes ao diagnóstico precoce, especialmente em indivíduos com formas atípicas ou apresentações clínicas incompletas.

O diagnóstico da Síndrome de Alport tradicionalmente baseia-se na combinação de achados clínicos, história familiar, exames laboratoriais e métodos histopatológicos, como a biópsia renal com microscopia eletrônica. No entanto, a sobreposição de sinais e sintomas com outras glomerulopatias hereditárias ou adquiridas pode atrasar o reconhecimento da doença.

Nesse contexto, o avanço das técnicas de diagnóstico molecular, especialmente o sequenciamento genético, tem se mostrado fundamental para a confirmação diagnóstica, permitindo maior precisão, aconselhamento genético adequado e estratificação prognóstica mais confiável.

No âmbito terapêutico, a Síndrome de Alport permanece como uma condição sem tratamento curativo específico, sendo o manejo clínico focado principalmente na retardação da progressão da doença renal e no controle das complicações associadas. O uso precoce de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem demonstrado benefícios significativos na redução da proteinúria e na preservação da função renal. Entretanto, a resposta terapêutica pode variar conforme o genótipo, o estágio da doença e a adesão ao tratamento, reforçando a necessidade de abordagens individualizadas.

Diante dos avanços recentes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e no desenvolvimento de terapias emergentes, como estratégias baseadas em modulação gênica e tratamentos antifibróticos, torna-se imprescindível uma análise crítica e atualizada sobre os desafios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Alport. A integração entre dados clínicos, genéticos e terapêuticos é essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa condição rara, porém de impacto significativo. Analisar criticamente os principais desafios na abordagem diagnóstica e terapêutica da Síndrome de Alport, destacando os avanços recentes em métodos diagnósticos, especialmente genéticos, e as estratégias terapêuticas atuais e emergentes voltadas à retardação da progressão da doença renal e à melhoria dos desfechos clínicos.

7421

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar e discutir criticamente os principais desafios relacionados ao diagnóstico e ao tratamento da Síndrome de Alport, à luz das evidências científicas disponíveis. Esse tipo de revisão foi escolhido por permitir uma abordagem ampla e integrativa do tema, contemplando diferentes desenhos de estudo, avanços conceituais e perspectivas clínicas relevantes, especialmente em uma condição rara e geneticamente heterogênea como a Síndrome de Alport.

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Embase, abrangendo publicações nacionais e internacionais. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por

meio de operadores booleanos, tais como: “*Alport syndrome*”, “*hereditary nephritis*”, “*type IV collagen*”, “*genetic diagnosis*”, “*renal involvement*”, “*hearing loss*” e “*treatment*”. As estratégias de busca foram adaptadas conforme as especificidades de cada base de dados, visando ampliar a sensibilidade da recuperação dos estudos relevantes.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, diretrizes clínicas, consensos e relatos de séries de casos que abordassem aspectos genéticos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Alport, publicados em inglês, português ou espanhol. O recorte temporal priorizou estudos publicados nos últimos 15 anos, sem excluir trabalhos clássicos considerados fundamentais para a compreensão da fisiopatologia e da evolução histórica do manejo da doença.

Os critérios de exclusão compreenderam estudos com dados incompletos, publicações duplicadas, artigos cujo foco principal não estivesse relacionado à Síndrome de Alport e trabalhos sem relevância clínica ou científica para os objetivos desta revisão. A triagem inicial foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise integral dos textos potencialmente elegíveis, assegurando a seleção de conteúdos pertinentes e atualizados.

A análise dos estudos selecionados foi conduzida de forma descritiva e interpretativa, a síntese narrativa dos resultados buscou integrar evidências científicas com a prática clínica, destacando lacunas no conhecimento, controvérsias existentes e implicações para o manejo multidisciplinar da Síndrome de Alport.

RESULTADOS

A análise da literatura evidenciou que a Síndrome de Alport apresenta ampla heterogeneidade clínica e genética, refletindo diretamente nos desafios diagnósticos e terapêuticos descritos nos estudos incluídos. Os trabalhos revisados demonstraram que a manifestação inicial mais frequente é a hematúria microscópica persistente, geralmente identificada na infância, seguida por proteinúria progressiva e declínio gradual da função renal. A evolução para doença renal crônica terminal ocorre de forma variável, sendo mais precoce nos indivíduos com herança ligada ao cromossomo X e mutações mais graves no gene *COL4A5*, especialmente em pacientes do sexo masculino.

Em relação ao diagnóstico, os resultados apontam que métodos tradicionais, como a biópsia renal, continuam desempenhando papel relevante, sobretudo quando associada à microscopia eletrônica, que revela alterações típicas da membrana basal glomerular, incluindo

espessamento irregular, adelgaçamento e aspecto em “cesta de vime”. No entanto, diversos estudos destacaram limitações desses métodos em fases iniciais da doença ou em formas atípicas, nas quais os achados histológicos podem ser inespecíficos. Nesses cenários, o diagnóstico molecular emergiu como ferramenta central, permitindo a identificação precisa das mutações nos genes *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*.

Os estudos analisados demonstraram que a incorporação do sequenciamento genético de nova geração contribuiu significativamente para o diagnóstico precoce e para a diferenciação da Síndrome de Alport de outras nefropatias hereditárias, como a nefropatia por membrana basal fina. Além disso, o diagnóstico genético possibilitou melhor estratificação prognóstica e orientou o aconselhamento genético familiar, aspecto considerado essencial devido ao caráter hereditário da doença. Apesar desses avanços, a literatura ressaltou barreiras relacionadas ao acesso, custo e disponibilidade dos testes genéticos, especialmente em países de baixa e média renda.

No âmbito terapêutico, os resultados evidenciaram consenso quanto ao benefício do uso precoce de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, particularmente inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II, associados à redução da proteinúria e ao retardo da progressão da doença renal. Estudos observacionais e ensaios clínicos sugeriram que a introdução dessas terapias em fases iniciais, mesmo antes do surgimento de proteinúria significativa, está associada a melhores desfechos renais em longo prazo.

Por fim, a literatura revisada apontou perspectivas promissoras no desenvolvimento de terapias emergentes, incluindo agentes antifibróticos, moduladores de vias inflamatórias e abordagens baseadas em terapia gênica. Embora os resultados iniciais sejam encorajadores, os estudos destacaram que tais estratégias ainda se encontram majoritariamente em fases experimentais ou em ensaios clínicos iniciais, não estando incorporadas à prática clínica de rotina. Assim, os resultados reforçam a necessidade de diagnóstico precoce, seguimento longitudinal e abordagens terapêuticas individualizadas para otimizar o manejo da Síndrome de Alport.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão narrativa reforçam que a Síndrome de Alport constitui uma condição genética complexa, cuja heterogeneidade fenotípica e genotípica representa um dos

principais entraves para o diagnóstico precoce e para a condução terapêutica adequada. A variabilidade na apresentação clínica, que pode se manifestar desde hematúria isolada até progressão rápida para doença renal crônica terminal, dificulta o reconhecimento da doença, sobretudo nas fases iniciais ou em indivíduos com formas autossômicas dominantes, frequentemente subdiagnosticadas. Esses aspectos corroboram a necessidade de maior suspeição clínica em pacientes com hematúria persistente e história familiar sugestiva de nefropatia hereditária.

A discussão acerca das estratégias diagnósticas evidencia uma transição progressiva do modelo tradicional, centrado na biópsia renal, para abordagens baseadas no diagnóstico molecular. Embora a biópsia renal com microscopia eletrônica ainda seja considerada um método relevante, especialmente em contextos nos quais o teste genético não está prontamente disponível, suas limitações são amplamente reconhecidas. Alterações inespecíficas da membrana basal glomerular em estágios iniciais e a sobreposição com outras glomerulopatias hereditárias reduzem sua acurácia diagnóstica. Nesse sentido, o sequenciamento genético emerge como padrão-ouro contemporâneo, permitindo confirmação diagnóstica, definição do padrão de herança e melhor estimativa prognóstica.

Outro ponto amplamente discutido na literatura refere-se ao impacto do diagnóstico precoce na evolução clínica da Síndrome de Alport. Evidências consistentes demonstram que a identificação antecipada da doença possibilita a introdução precoce de terapias nefroprotetoras, particularmente o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com repercussões positivas na redução da proteinúria e no retardo da progressão para insuficiência renal terminal. Dessa forma, a discussão reforça que o diagnóstico não deve ser encarado apenas como ferramenta classificatória, mas como elemento central na modificação do curso natural da doença.

No âmbito terapêutico, a ausência de tratamentos curativos específicos ainda constitui um desafio significativo. O manejo atual permanece essencialmente baseado em estratégias de suporte, com foco na proteção renal e no controle das manifestações extrarrenais, como a perda auditiva neurossensorial. Embora o transplante renal represente uma alternativa eficaz nos estágios avançados da doença, sua indicação não elimina a necessidade de acompanhamento genético e familiar, uma vez que o risco de recorrência em enxertos e a seleção de doadores vivos geneticamente compatíveis devem ser criteriosamente avaliados.

Por fim, a discussão sobre perspectivas futuras evidencia um cenário promissor, porém ainda incipiente, no desenvolvimento de terapias inovadoras, incluindo abordagens antifibróticas, moduladores moleculares e estratégias de terapia gênica. Apesar dos avanços experimentais, a tradução dessas intervenções para a prática clínica enfrenta desafios relacionados à segurança, eficácia a longo prazo e viabilidade econômica. Assim, a literatura destaca a importância de estudos clínicos robustos, do fortalecimento de políticas de acesso ao diagnóstico genético e da atuação multidisciplinar, visando aprimorar o cuidado integral e os desfechos clínicos dos pacientes com Síndrome de Alport.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A variabilidade das manifestações clínicas e dos padrões de herança contribui para atrasos diagnósticos, especialmente nas formas menos graves ou atípicas, ressaltando a importância de uma abordagem clínica criteriosa e de maior conscientização entre os profissionais de saúde quanto à suspeição precoce dessa condição.

Os avanços no diagnóstico molecular representam um marco relevante na abordagem da Síndrome de Alport, permitindo maior precisão diagnóstica, melhor estratificação prognóstica e adequado aconselhamento genético familiar. A incorporação progressiva do sequenciamento genético à prática clínica tem potencial para superar limitações dos métodos tradicionais, embora ainda existam barreiras relacionadas ao acesso, custo e disponibilidade desses exames, especialmente em contextos de recursos limitados.

No campo terapêutico, apesar da inexistência de tratamento curativo específico, as evidências científicas sustentam o benefício do manejo precoce com terapias nefroprotetoras, particularmente o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como estratégia fundamental para retardar a progressão da doença renal. A efetividade dessas intervenções reforça a necessidade de diagnóstico oportuno e acompanhamento longitudinal contínuo, visando à individualização do tratamento conforme o perfil clínico e genético do paciente.

As perspectivas futuras apontam para o desenvolvimento de terapias inovadoras, incluindo abordagens antifibróticas e estratégias baseadas em modulação e terapia gênica, que podem transformar o paradigma de tratamento da Síndrome de Alport. No entanto, a translação dessas terapias para a prática clínica ainda depende de estudos clínicos robustos que comprovem sua segurança, eficácia e custo-efetividade em longo prazo.

Diante desse cenário, conclui-se que o enfrentamento dos desafios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Alport requer uma abordagem multidisciplinar, integrada e baseada em evidências, aliada ao fortalecimento do acesso ao diagnóstico genético e à pesquisa clínica. Tais medidas são essenciais para aprimorar o prognóstico, a qualidade de vida e os desfechos clínicos dos indivíduos acometidos por essa condição hereditária.

REFERÊNCIAS

1. ALPORT, A. C. (1927). Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *British Medical Journal*, 1(3454), 504–506.
2. KASHTAN, C. E. (2021). Alport syndrome: Facts and opinions. *F1000Research*, 10, 272.
3. KASHTAN, C. E., Ding, J., Gregory, M., Gross, O., Heidet, L., Knebelmann, B., ... Rheault, M. N. (2018). Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*, 33(10), 1735–1748.
4. GROSS, O., Licht, C., Anders, H. J., Hoppe, B., Beck, B., Tönshoff, B., ... Hoyer, P. F. (2012). Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney International*, 81(5), 494–501.
5. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3), 364–375.
6. SAVIGE, J., Ariani, F., Mari, F., Bruttini, M., Renieri, A., Gross, O., & Storey, H. (2016). Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*, 31(9), 1–15.
7. RHEAULT, M. N. (2012). Women and Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*, 27(1), 41–46.
8. JAIS, J. P., Knebelmann, B., Giatras, I., De Marchi, M., Rizzoni, G., Renieri, A., ... Gubler, M. C. (2000). X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(4), 649–657.
9. GUBLER, M. C. (2008). Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 4(1), 24–37.
10. MALONE, A. F., & Phelan, P. J. (2019). Alport syndrome: Advances in diagnosis and management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(12), 1883–1890.
11. KRUEGEL, J., Rubel, D., & Gross, O. (2013). Alport syndrome—Insights from basic and clinical research. *Nature Reviews Nephrology*, 9(3), 170–178.
12. TEMME, J., Peters, F., Lange, K., Pirson, Y., Heidet, L., Torra, R., ... Gross, O. (2012). Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous

- carriers of X-chromosomal and autosomal-recessive Alport mutations. *Kidney International*, 81(8), 779–783.
13. GROSS, O., Weber, M., Fries, J. W. U., Müller, G. A., & Hilgers, R. (2010). Living donor kidney transplantation from relatives with Alport syndrome: Long-term outcome. *American Journal of Kidney Diseases*, 56(4), 688–696.
 14. STOREY, H., Savige, J., Sivakumar, V., Abbs, S., & Flinter, F. A. (2013). COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(12), 1945–1954.
 15. FALLERINI, C., Dosa, L., Tita, R., Del Vecchio, M. T., Ardissino, G., Santoro, D., ... Renieri, A. (2014). Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome. *Scientific Reports*, 4, 6021.
 16. NOONE, D. G., & Licht, C. (2013). An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*, 28(7), 1025–1036.
 17. GROSS, O., Perin, L., & Deltas, C. (2023). Precision medicine in Alport syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(2), 219–228.
 18. HILGERS, R., & Gross, O. (2014). Advances in the treatment of Alport syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(suppl_4), iv39–iv45.
 19. HUDSON, B. G., Tryggvason, K., Sundaramoorthy, M., & Neilson, E. G. (2003). Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *The New England Journal of Medicine*, 348(25), 2543–2556.
 20. MINER, J. H. (2012). The glomerular basement membrane. *Experimental Cell Research*, 318(9), 973–978.