

RELATO DE CASO



Síndrome de Alport Diagnosticado no Adulto como Exemplo de Mudança de Paradigma nas Doenças Genéticas Renais: um Relato de Caso

Alport Syndrome Diagnosed in Adulthood as an Example of a Paradigm Shift in Genetic Kidney Diseases: A Case Report

Alexandre Sá^{1,2}

¹Serviço de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia da Bahia; ²Clínica Prorim; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Alexandre Sá
alexandre_sa01@hotmail.com

Received: April 17, 2025

Revised: May 28, 2025

Accepted: May 31, 2025

Published: June 30, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A Síndrome de Alport é uma doença genética classicamente diagnosticada na infância, associada à perda progressiva da função renal, perda auditiva e anomalias oculares. No entanto, com os avanços no sequenciamento genético e maior acesso a testes moleculares, casos diagnosticados na vida adulta têm se tornado cada vez mais frequentes, revelando uma mudança de paradigma no reconhecimento das doenças genéticas renais, tanto no Brasil quanto no mundo. Neste relato, apresentamos o caso de um paciente de 38 anos inicialmente tratado com altas doses de corticoide para Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF), conduta indicada apenas na forma primária da doença. A investigação etiológica aprofundada permitiu a reclassificação diagnóstica como Síndrome de Alport, uma condição monogênica, modificando completamente a abordagem terapêutica e prognóstica. O caso ilustra a importância de considerar etiologias genéticas mesmo em adultos, especialmente diante de quadros de proteinúria e doença renal crônica de causa não esclarecida. A incorporação de testes genéticos à prática clínica representa um passo fundamental para o manejo adequado dessas condições e reforça a necessidade de atualização contínua dos protocolos diagnósticos.

Palavras-chave: Síndrome de Alport; Diagnóstico Tardio; Exame Genético.

Alport syndrome is a genetic disease typically diagnosed in childhood, associated with progressive renal dysfunction, hearing loss, and ocular abnormalities. However, with advances in genetic sequencing and increased access to molecular testing, adult-onset diagnoses have become increasingly frequent, representing a paradigm shift in the recognition of genetic kidney diseases both in Brazil and globally. In this case report, we present a 38-year-old patient who was initially treated with high-dose corticosteroids for Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS), a therapy indicated only in the primary form of the disease. Further etiological investigation led to a diagnostic reclassification as Alport syndrome, a monogenic condition, resulting in a complete change in therapeutic approach and prognosis. This case highlights the importance of considering genetic etiologies even in adulthood, especially in cases of proteinuria and chronic kidney disease of unclear origin. The incorporation of genetic testing into clinical practice is a crucial step toward the appropriate management of these conditions and reinforces the need for continuous updates in diagnostic protocols.

Keywords: Alport Syndrome; Late Diagnosis; Genetic Testing.

Historicamente, sempre houve dificuldade em diagnosticar doenças genéticas por vários motivos, dentre eles, custo elevado e acessibilidade reduzida aos exames e a ausência de terapia específica para a maior parte das doenças encontradas.¹ Contudo, após a publicação do Projeto Genoma, essa realidade está sendo rapidamente modificada favorecendo também a nefrologia.

No Brasil, 15% dos portadores de Doença Renal Crônica (DRC) possuem etiologia indefinida.² Muitos descobrem a doença tardiamente, por vezes em urgência dialítica, o que dificulta o diagnóstico, já que reduz as chances de uma biópsia renal conclusiva. Estudos recentes com testes genéticos amplos (ex.: exoma completo) têm mostrado prevalências de 9 a 20% de doenças genéticas renais monogênicas em adultos portadores de DRC, inclusive com reclassificação de diagnósticos.³ Esses resultados têm reduzido o limiar para indicação de testes genéticos para além dos motivos tradicionais (ex.: história familiar de DRC), como idade < 50 anos e DRC de etiologia indeterminada independentemente da idade.⁴

Atualmente, temos muitas terapias efetivas para muitas das doenças renais ou sistêmicas com potencial envolvimento renal, dentre elas a Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica (SHUa), com os Inibidores do Complemento; Doença de Fabry, com as reposições enzimáticas; e Doenças Renais Policísticas, com os antagonistas do receptor V2 da vasopressina. Outras terapias para doenças genéticas renais já estão em fase avançada de desenvolvimento como a Inaxaplin para a Doença Renal Mediada por APOL1 (DRMA).⁵

Outro importante benefício da realização de testes genéticos é a suspensão de terapias potencialmente tóxicas, como corticoide e imunossupressores, para glomerulopatias suspeitas inicialmente para mecanismos imunomediados, porém, em realidade, com mecanismo de base genético (ex.: proteínas defeituosas do citoesqueleto do podócito ou da membrana basal glomerular).⁴

Neste relato de caso temos um exemplo de um paciente de 38 anos em tratamento com dose alta de corticoide para Glomeruloesclerose Segmentar

e Focal (GESF), que seria indicado apenas na etiologia primária, sendo reclassificado para uma doença genética renal monogênica – a Síndrome de Alport.

Relato de Caso

R.C.S, sexo masculino, 38 anos, encaminhado de outro serviço de nefrologia por descredenciamento da sua operadora de saúde, comparece para consulta ambulatorial em 20/01/2023 com diagnóstico de DRC estágio 3a (TFGe pelo CKD-EPI em 56,2 mL/min/1,73m²) e proteinúria de 3,4 g/24h. Não tinha edema, albumina sérica estava normal e o sumário de urina apresentava proteína 1+, hemoglobina 3+ e sedimento com frequentes hemácias. Estava em uso de prednisona 60 mg/dia, enalapril 10 mg 2x/dia, dapagliflozina 10 mg/dia, atorvastatina 40 mg/dia e carbonato de cálcio em associação com vitamina D 2x/dia. Chamava atenção a história familiar positiva para doença renal crônica (Figura 1). Trouxe um resultado de biópsia renal realizada em Janeiro/2023 com a conclusão de GESF (Tabela 1). Foi mantido os medicamentos e solicitado análise do exoma completo.

Na consulta subsequente, o paciente trouxe o resultado do exoma completo com achado primário de uma variante provavelmente patogênica, em hemizigose, no gene COL4A5, associado à Síndrome de Alport 1, de herança ligada ao cromossomo X. Com o quadro clínico sugestivo e o teste genético compatível, iniciamos desmame progressivo da prednisona até a suspensão da droga, aumentado dose do enalapril para 20 mg 2x/dia e mantido dapagliflozina e atorvastatina. Paciente retornou com resultado normal de audiometria, fez avaliação oftalmológica sem sinais de achados patológicos e foi encaminhado para aconselhamento genético.

Discussão

No passado, testes genéticos eram mais focados na população pediátrica. Contudo, a maior

Figura 1. Heredograma.

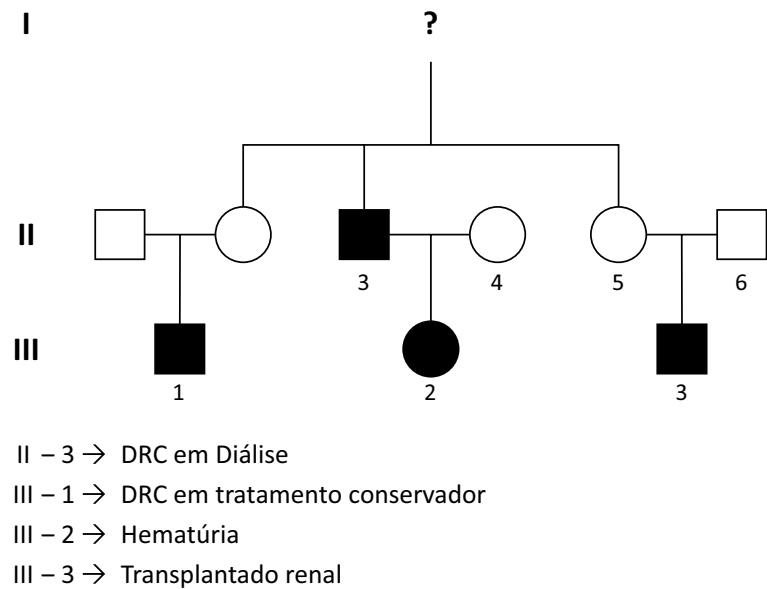


Tabela 1. Anatomia patológica da biópsia renal.

MO	Seis glomérulos na amostra sendo 03 com esclerose global, 2 com esclerose segmentar e 1 normal. Há fibrose intersticial e atrofia tubular em 40% da amostra. Vasos com moderada fibrose e depósitos hialinos na camada íntima.
IF	Ausência de depósitos de anticorpos ou complemento.
ME	Sem tecido renal na amostra.

MO = microscopia óptica; IF = imunofluorescência; ME = microscopia eletrônica.

acessibilidade, a redução de custo, o surgimento de mais terapias direcionadas para doenças genéticas e o entendimento de que essas doenças podem ter fenótipos mais brandos têm tornado seus testes cada vez mais presentes na rotina da prática médica ambulatorial do adulto.⁶ Na cardiologia, por exemplo, alguns idosos com insuficiência cardíaca estão recebendo o diagnóstico de amiloidose transtirretina (ATTR) na forma hereditária, e sendo indicado terapias modificadoras da doença mesmo em fase tardia de vida.⁷

Com o avanço dos testes genéticos, a síndrome de Alport tem sido encontrada com maior frequência na população adulta. E.E. Groopman e colaboradores realizaram análise do exoma completo em 2 coortes de portadores de DRC, totalizando 3.315 indivíduos, sendo mais de 90% de adultos. Encontraram uma prevalência

de doença renal monogênica em 9,3%, sendo 30% deles com síndrome de Alport. Resultado esse que foi semelhante à prevalência de Doença Renal Policística Autossômica Dominante (31%) no mesmo estudo.³

O paciente em questão teve importante benefício do diagnóstico definitivo, pois vinha em uso de altas doses de corticoide com potencial para diversos efeitos adversos como lesões cutâneas, osteopenia/osteoporose, infecções e aumento de risco cardiovascular. A síndrome de Alport tem evolução progressiva da DRC⁸ e, o uso de corticoide, além de não tratar essa doença, aumentaria o risco de acelerar a perda de função renal por elevação da pressão arterial e glicemias e eventuais injúrias renais agudas como consequência de quadros infecciosos.

Conclusão

Devemos incluir os testes genéticos na rotina ambulatorial de adultos portadores de DRC, pois as doenças renais monogênicas são mais prevalentes do que outrora achávamos, com destaque para a síndrome de Alport, levando ao potencial benefício de terapias específicas e/ou suspensão de imunossupressores.

Referências

1. Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet.* 2013 Jun;14(6):415-26.
2. Nerbass, F. B., Lima, H. N., Strogoff-de-Matos, J. P., Zawadzki, B., Moura-Neto, J. A., Lugon, J. R., & Sesso, R. (2025). Censo Brasileiro de Diálise 2023. *Braz. J. Nephrol.*, 47(1), e20240081. *Brazilian Journal of Nephrology.*
3. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, Li Y, Zhang J, Nestor J, Krithivasan P, Lam WY, Mitrotti A, Piva S, Kil BH, Chatterjee D, Reingold R, Bradbury D, DiVecchia M, Snyder H, Mu X, Mehl K, Balderes O, Fasel DA, Weng C, Radhakrishnan J, Canetta P, Appel GB, Bomback AS, Ahn W, Uy NS, Alam S, Cohen DJ, Crew RJ, Dube GK, Rao MK, Kamalakaran S, Copeland B, Ren Z, Bridgers J, Malone CD, Mebane CM, Dagaonkar N, Fellström BC, Haefliger C, Mohan S, Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Fleckner J, March R, Platt A, Goldstein DB, Gharavi AG. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jan 10;380(2):142-151.
4. Vivante A. Genetics of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2024 Aug 15;391(7):627-639.
5. Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, Fortier A, Chirieac MC, Dakin LA, Friedman DJ, Bramham K, Campbell K, Knebelmann B, Barisoni L, Falk RJ, Gipson DS, Lipkowitz MS, Ojo A, Bunnage ME, Pollak MR, Altshuler D, Chertow GM; VX19-147-101 Study Group. Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants. *N Engl J Med.* 2023 Mar 16;388(11):969-979.
6. Snoek R, van Jaarsveld RH, Nguyen TQ, Peters EDJ, Elferink MG, Ernst RF, Rookmaaker MB, Lilien MR, Spierings E, Goldschmeding R, Knoers NVAM, van der Zwaag B, van Zuilen AD, van Eerde AM. Genetics-first approach improves diagnostics of ESKD patients <50 years old. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Jan 25;37(2):349-357.
7. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA.* 2024 Mar 5;331(9):778-791.
8. Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, Ricardo S, Barua M. Alport Syndrome: Clinical Spectrum and Therapeutic Advances. *Kidney Med.* 2023 Mar 21;5(5):100631.