

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
NEFROLOGIA

Associação entre genótipo e prognóstico em doentes com síndrome de Alport submetidos a transplante renal

Marta Sofia da Silva Glória

M

2026



Associação entre genótipo e prognóstico em doentes com síndrome de Alport submetidos a transplante renal

AUTOR

Marta Sofia da Silva Glória

Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número de Estudante: 202401847

Endereço Eletrónico: up202401847@up.pt

ORIENTADOR

Doutor José Luís Ceriz Santos Lopes Silvano

Assistente Hospitalar de Nefrologia no Serviço de Nefrologia / Unidade de

Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santo António

Docente do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço Eletrónico: jose.silvano.nefrologia@chporto.min-saude.pt

COORIENTADORA

Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia no Serviço de Nefrologia /

Unidade de Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santo António

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço Eletrónico: lasaletemartins.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2026

Declaração de Integridade

Autor | Marta Sofia da Silva Glória

Orientador | Doutor José Luís Ceriz Santos Lopes Silvano

Coorientadora | Professora Doutora Maria de La Salete Soares Martins da Silva

RESUMO

Introdução: A doença renal crónica constitui um importante problema de saúde pública, podendo progredir para doença renal terminal e exigir terapêutica de substituição renal. Embora a diabetes mellitus e a hipertensão arterial sejam as principais etiologias, as doenças genéticas assumem particular relevância em idade pediátrica e em adultos jovens. Entre estas destaca-se a síndrome de Alport, uma nefropatia hereditária do colagénio tipo IV associada a variantes nos genes *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*. A doença caracteriza-se por hematuria persistente, proteinúria progressiva e deterioração da função renal, podendo evoluir para doença renal terminal e associar-se a manifestações extrarrenais, como perda auditiva neurossensorial e alterações oculares. Apesar de o transplante renal constituir a terapêutica de eleição nos doentes com síndrome de Alport e doença renal terminal, o impacto do genótipo no pós-transplante permanece ainda incompletamente esclarecido.

Objetivos: A presente revisão pretende analisar a evidência disponível sobre a influência do genótipo no prognóstico pós-transplante renal na síndrome de Alport. Pretende-se avaliar desfechos pós-transplante, incluindo a sobrevivência do enxerto, a função renal e complicações imunológicas, com destaque para a doença anti-membrana basal glomerular *de novo*. Pretende-se ainda discutir a relação entre o tipo de variante genética, padrão de hereditariedade e evolução clínica, bem como as implicações na seleção de potenciais dadores renais familiares.

Metodologia: Foram analisados artigos científicos das plataformas MEDLINE/PubMed e UpToDate. A pesquisa foi realizada entre novembro de 2025 e maio de 2026, sem limite temporal quanto à data de publicação dos artigos selecionados.

Conclusão: A evidência analisada demonstra que o genótipo influencia claramente a história natural da síndrome de Alport, nomeadamente a gravidade fenotípica e a idade de progressão para doença renal terminal. Contudo, após transplante renal, os resultados globais são geralmente favoráveis e a sobrevivência do enxerto e do recetor não parecem depender exclusivamente da variante genética identificada. A principal associação entre genótipo e prognóstico pós-transplante relaciona-se com o risco de doença anti-membrana basal glomerular *de novo*, particularmente em homens com síndrome de Alport ligada ao cromossoma X e variantes severas em *COL4A5*. A

caracterização genética assume, assim, importância na estratificação prognóstica, vigilância pós-transplante e seleção criteriosa de doadores vivos, sendo necessários estudos com maior número de doentes, caracterização genética sistemática e seguimento prolongado.

Palavras-chave: Alport syndrome, Anti-Glomerular Basement Membrane Disease, collagen type IV, kidney transplantation, Renal Insufficiency, Chronic.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease constitutes an important public health problem and may progress to end-stage renal disease, requiring renal replacement therapy. Although diabetes mellitus and arterial hypertension are the main etiologies, genetic diseases are particularly relevant in pediatric patients and young adults. Among these, Alport syndrome stands out as a hereditary type IV collagen nephropathy associated with variants in the *COL4A3*, *COL4A4*, and *COL4A5* genes. The disease is characterized by persistent hematuria, progressive proteinuria, and deterioration of renal function, and may progress to end-stage renal disease and be associated with extrarenal manifestations, such as sensorineural hearing loss and ocular abnormalities. Although kidney transplantation is the treatment of choice for patients with Alport syndrome and end-stage renal disease, the impact of genotype in the post-transplant setting remains incompletely understood.

Objectives: This review aims to analyze the available evidence on the influence of genotype on post-kidney transplant prognosis in Alport syndrome. It aims to assess post-transplant outcomes, including graft survival, renal function, and immunological complications, with particular emphasis on *de novo* anti-glomerular basement membrane disease. It also aims to discuss the relationship between the type of genetic variant, inheritance pattern, and clinical course, as well as the implications for the selection of potential related living kidney donors.

Methodology: Scientific articles from the MEDLINE/PubMed and UpToDate platforms were analyzed. The research was conducted between November 2025 and May 2026, with no time limit regarding the publication date of the selected articles.

Conclusion: The evidence analyzed demonstrates that genotype clearly influences the natural history of Alport syndrome, particularly phenotypic severity and age at progression to end-stage renal disease. However, after kidney transplantation, overall outcomes are generally favorable, and graft and recipient survival do not appear to depend exclusively on the identified genetic variant. The main association between genotype and post-transplant prognosis relates to the risk of *de novo* anti-glomerular basement membrane disease,

particularly in men with X-linked Alport syndrome and severe *COL4A5* variants. Genetic characterization is therefore important for prognostic stratification, post-transplant surveillance, and careful selection of living donors. Further studies with larger patient cohorts, systematic genetic characterization, and long-term follow-up are needed.

Keywords: Alport syndrome, Anti-Glomerular Basement Membrane Disease, collagen type IV, kidney transplantation, Renal Insufficiency, Chronic.

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AD	autossómica dominante
Anti-MBG	anti-membrana basal glomerular
ARA-II	antagonistas dos recetores da angiotensina II
AR	autossómica recessiva
AS	síndrome de Alport
DRC	doença renal crónica
DRT	doença renal terminal
GESF	glomeruloesclerose segmentar e focal
Gly	glicina
IECA	inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IgG	imunoglobulina G
iSGLT2	inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2
MBG	membrana basal glomerular
NC1	domínio não colagénico 1
XLAS	síndrome de Alport ligada ao cromossoma X

Índice

RESUMO	<i>i</i>
ABSTRACT	<i>iii</i>
LISTA DE ABREVIATURAS	<i>v</i>
INTRODUÇÃO.....	<i>1</i>
OBJETIVOS	<i>3</i>
METODOLOGIA.....	<i>3</i>
SÍNDROME DE ALPORT	<i>4</i>
COLAGÉNIO TIPO IV.....	<i>5</i>
GENES E PADRÕES DE HEREDITARIEDADE.....	<i>6</i>
CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO	<i>7</i>
TRANSPLANTE RENAL E COMPLICAÇÕES IMUNOLÓGICAS DE NOVO	<i>10</i>
SELEÇÃO DE DADORES RENAI VIVOS	<i>14</i>
ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E PERSPETIVAS FUTURAS.....	<i>16</i>
CONCLUSÃO.....	<i>18</i>
REFERÊNCIAS	<i>20</i>

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) constitui atualmente um importante problema de saúde pública a nível mundial, afetando aproximadamente 10% da população global. A sua prevalência e mortalidade têm aumentado progressivamente nas últimas décadas, refletindo um impacto significativo tanto a nível clínico como económico. A progressão da DRC para doença renal terminal (DRT) associa-se a elevada morbilidade, mortalidade e custos para os sistemas de saúde, implicando frequentemente a necessidade de terapêuticas de substituição renal, como diálise ou transplante renal ^[1].

As principais etiologias de DRC incluem a diabetes mellitus e a hipertensão arterial ^[2]. As doenças genéticas, embora responsáveis por uma proporção menor dos casos globais, assumem particular relevância em idade pediátrica e em adultos jovens. Entre estas, destacam-se as nefropatias associadas a alterações do colagénio tipo IV, nomeadamente a síndrome de Alport, que pode evoluir para DRT ^{[3],[4]}.

A síndrome de Alport (AS, do inglês *Alport syndrome*) é uma doença hereditária da membrana basal glomerular, causada por variantes patogénicas nos genes *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*, responsáveis pela codificação das cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ do colagénio tipo IV. Estas alterações comprometem a integridade estrutural das membranas basais renais, cocleares e oculares. Clinicamente, caracteriza-se por hematuria persistente, desenvolvimento progressivo de proteinúria e deterioração gradual da função renal, podendo culminar em DRT. As manifestações extrarrenais incluem, de forma variável, perda auditiva neurosensorial e alterações oculares características ^[4].

Do ponto de vista genético, a síndrome de Alport apresenta marcada heterogeneidade, podendo apresentar transmissão ligada ao cromossoma X, autossómica recessiva ou autossómica dominante. Esta diversidade genética associa-se a significativa variabilidade fenotípica, com diferenças na idade de início, na gravidade clínica, na velocidade de progressão da doença renal e na presença de manifestações extrarrenais. Assim, determinados genótipos associam-se a uma evolução mais precoce e agressiva, enquanto outros apresentam um curso mais lento e variável ^[5].

O transplante renal constitui a terapêutica de substituição renal de eleição em doentes com síndrome de Alport que evoluem para DRT, estando geralmente associado a bons resultados clínicos e elevada sobrevivência do enxerto ^[4].

Contudo, apesar dos resultados globalmente favoráveis do transplante, o impacto do genótipo na evolução pós-transplante renal permanece ainda pouco esclarecido, nomeadamente no que respeita às complicações imunológicas *de novo*, à sobrevivência do enxerto e à seleção de potenciais dadores renais familiares.

OBJETIVOS

A presente revisão tem como objetivo analisar a evidência disponível sobre a influência do genótipo na evolução clínica da síndrome de Alport e discutir as suas implicações no prognóstico pós-transplante renal.

Pretende-se contextualizar a síndrome de Alport como uma nefropatia hereditária do colagénio tipo IV, caracterizada por marcada heterogeneidade genética e fenotípica, com potencial evolução para doença renal terminal e necessidade de transplante renal.

Adicionalmente, serão abordados os principais desfechos clínicos após transplante renal, incluindo a sobrevivência do enxerto, a evolução da função renal e a ocorrência de complicações pós-transplante, com particular destaque para a doença anti-membrana basal glomerular *de novo*.

Por fim, pretende-se discutir a importância da caracterização genética na avaliação prognóstica, na identificação de potenciais riscos pós-transplante e na seleção de potenciais doadores renais familiares.

METODOLOGIA

Foram analisados artigos científicos das plataformas MEDLINE/PubMed e UpToDate, atendendo às seguintes palavras-chave: Alport syndrome, Anti-Glomerular Basement Membrane Disease, collagen type IV, kidney transplantation, Renal Insufficiency, Chronic, isoladamente ou em combinação.

A pesquisa foi realizada entre novembro de 2025 e maio de 2026, sem limite temporal quanto à data de publicação dos artigos selecionados, privilegiando os artigos mais recentes e considerados mais relevantes para os objetivos da presente revisão.

SÍNDROME DE ALPORT

A síndrome de Alport representa uma das nefropatias hereditárias mais frequentes ^{[6],[7]}, com uma prevalência classicamente estimada de 1 em cada 50 000 nados-vivos ^{[8],[9]}. Trata-se de uma patologia da membrana basal glomerular (MBG) causada por variantes nos genes *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*, que codificam as cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ do colagénio tipo IV, respetivamente ^[6].

A disfunção da rede de colagénio tipo IV, essencial para a integridade da barreira de filtração glomerular, manifesta-se inicialmente por hematúria glomerular microscópica persistente ^{[6],[10]}. Do ponto de vista ultraestrutural, a MBG apresenta alterações progressivas características, inicialmente com adelgaçamento difuso e posteriormente com espessamento irregular, fragmentação da lâmina densa e lamelação típica em padrão “*basket-weave*” ^[11]. A perda progressiva da integridade estrutural da MBG aumenta a permeabilidade da barreira de filtração, conduzindo ao desenvolvimento de proteinúria. A proteinúria constitui um importante marcador de progressão para doença renal terminal ^{[12],[13]}.

Para além do envolvimento renal, podem surgir manifestações extrarrenais, nomeadamente perda auditiva neurosensorial e alterações oculares características. O carácter multissistémico da doença justifica-se pela distribuição do colagénio tipo IV em diferentes tecidos, incluindo a cóclea e estruturas oculares ^{[6],[11]}.

Atualmente, a síndrome de Alport é entendida como parte de um espectro contínuo de nefropatias associadas ao colagénio tipo IV ^[14]. A expressão clínica é marcadamente heterogénea, variando entre formas ligeiras limitadas a hematúria microscópica e formas progressivas com evolução para falência renal em idade jovem. Esta variabilidade reflete a influência do gene afetado, do padrão de hereditariedade e do tipo de variante genética ^{[6],[11]}.

COLAGÉNIO TIPO IV

O colagénio tipo IV é o componente estrutural fundamental das membranas basais, organizando-se em redes supramoleculares tridimensionais que garantem a integridade e estabilidade da barreira de filtração glomerular e dos restantes tecidos especializados ^{[11],[15]}. Existem seis cadeias α distintas ($\alpha 1 - \alpha 6$), codificadas pelos genes *COL4A1–COL4A6*, que se associam para formar três principais heterotrímeros: $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ e $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ ^[5]. Os genes *COL4A3* e *COL4A4* localizam-se no cromossoma 2, numa orientação paralela, enquanto o gene *COL4A5* se situa no cromossoma X ^[7].

Cada cadeia de colagénio tipo IV apresenta uma organização estrutural característica, incluindo uma região central composta por repetições Gly-X-Y. A presença de glicina em cada terceiro aminoácido é essencial para a correta formação da tripla hélice, bem como para a montagem específica das cadeias α ^[9].

A rede $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ encontra-se predominantemente na membrana basal glomerular madura, mas também está presente noutras membranas basais especializadas, nomeadamente na cóclea e na cápsula do cristalino ^[9]. Durante o desenvolvimento renal, esta rede substitui progressivamente a rede embrionária $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, por ser estruturalmente mais resistente e menos suscetível à degradação proteolítica ^{[5],[6],[11],[16]}.

Alterações genéticas que afetam a síntese, o dobramento ou a montagem das cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ ou $\alpha 5$ comprometem a formação da rede madura $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, levando à persistência da rede embrionária $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$. Esta alteração fragiliza a membrana basal glomerular, contribuindo para a sua deterioração progressiva e para o desenvolvimento de doença renal crónica, como observado na síndrome de Alport ^[9].

GENES E PADRÕES DE HEREDITARIEDADE

A síndrome de Alport resulta de variantes patogénicas nos genes *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*, que codificam, respetivamente, as cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ do colagénio tipo IV ^{[5],[6]}.

Foram descritos múltiplos tipos de variantes nestes genes, incluindo variantes *missense*, *nonsense*, *frameshift*, alterações de *splicing* e grandes deleções estruturais ^{[6],[11]}. Esta diversidade molecular contribui para a heterogeneidade fenotípica característica da síndrome de Alport.

A síndrome de Alport pode ser transmitida segundo diferentes padrões de hereditariedade: ligada ao cromossoma X (XLAS), autossómica recessiva (AR) ou autossómica dominante (AD) ^[11].

A forma ligada ao cromossoma X, causada por variantes no gene *COL4A5*, representa aproximadamente 80-85% das formas clássicas descritas ^[17]. Habitualmente, os homens apresentam formas mais graves e progressivas da doença, enquanto nas mulheres heterozigóticas a expressão fenotípica é mais variável devido ao fenómeno de inativação aleatória do cromossoma X (lyonização) ^{[12],[18]}.

As formas autossómicas resultam geralmente de variantes nos genes *COL4A3* ou *COL4A4* ^[7]. A forma AR associa-se tipicamente à presença de variantes bialélicas e apresenta frequentemente gravidade clínica semelhante à observada nos homens com XLAS, incluindo progressão precoce para doença renal terminal e manifestações extrarrenais significativas ^{[13],[19]}.

Por outro lado, a forma AD associa-se habitualmente a fenótipos mais ligeiros, frequentemente limitados a hematuria persistente, embora alguns indivíduos possam desenvolver proteinúria e insuficiência renal progressiva ^{[20],[21]}.

Mais recentemente, foram também descritas formas digénicas, caracterizadas pela presença simultânea de variantes patogénicas em dois genes distintos do eixo *COL4A3-COL4A5* ^[22]. Esta complexidade genética contribui para a elevada variabilidade fenotípica observada entre indivíduos e famílias com síndrome de Alport.

CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO

A síndrome de Alport caracteriza-se por uma marcada heterogeneidade fenotípica, cujo espectro clínico varia desde formas ligeiras limitadas a hematúria microscópica até formas graves com progressão para doença renal terminal (DRT) e manifestações extrarrenais, como perda auditiva neurossensorial e alterações oculares. Esta variabilidade resulta da interação complexa entre o gene afetado, o tipo de variante patogénica, o padrão de hereditariedade, o sexo do indivíduo e potenciais fatores modificadores [6],[11].

O tipo de variante constitui um dos principais determinantes prognósticos. As variantes truncantes, incluindo variantes *nonsense*, *frameshift*, grandes deleções, rearranjos estruturais e algumas alterações de *splicing*, associam-se geralmente a fenótipos mais graves, uma vez que comprometem de forma marcada a formação da rede $\alpha3\alpha4\alpha5$ do colagénio tipo IV [23]. Consequentemente, estas variantes relacionam-se com progressão renal mais precoce, frequentemente entre a segunda e a terceira décadas de vida, e maior frequência de manifestações extrarrenais [13],[18],[19],[24].

Em contraste, algumas variantes não truncantes, nomeadamente determinadas variantes *missense* ou deleções *in-frame*, podem permitir a produção residual do heterotrímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ e a sua incorporação parcial na membrana basal glomerular, associando-se, em determinados casos, a fenótipos mais ligeiros ou a progressão renal mais tardia [14],[17],[21],[25],[27]. No entanto, esta relação não é linear, uma vez que o impacto clínico das variantes *missense* depende da sua localização e do efeito estrutural na cadeia de colagénio. As substituições de glicina são particularmente relevantes, dado o papel essencial deste aminoácido na formação da tripla hélice do colagénio tipo IV [13],[25],[26]. Assim, algumas substituições, sobretudo quando localizadas na região carboxi-terminal da cadeia $\alpha5$, podem associar-se a fenótipos mais graves e a progressão renal mais precoce [15],[28].

Algumas variantes podem ainda comportar-se como hipomórficas, associando-se à produção parcial ou à função residual da proteína, originando formas mais ligeiras ou de manifestação tardia da doença, frequentemente sem manifestações extrarrenais significativas [27],[29]. A variante p.Gly624Asp em *COL4A5* constitui um exemplo descrito de variante hipomórfica, relativamente frequente em indivíduos de ascendência europeia [29]. Algumas variantes nos genes *COL4A3* e *COL4A4* parecem também comportar-se como variantes hipomórficas, o que poderá

contribuir para a ampla variabilidade clínica observada nas formas autossômicas dominantes ^[30].

O padrão de hereditariedade modula igualmente a expressão clínica. Na XLAS, os homens apresentam maior probabilidade de progressão precoce para DRT, podendo atingir cerca de 90% dos indivíduos até aos 40 anos, frequentemente acompanhada de manifestações extrarrenais como a perda auditiva precoce, retinopatia perimacular e lenticone anterior ^{[18],[19],[24]}. Nas mulheres heterozigóticas para variantes em *COL4A5*, a lyonização condiciona a proporção de células que expressam o alelo mutado ou o alelo normal, originando graus variáveis de produção da rede $\alpha3(\alpha4)\alpha5$ ^{[11],[12],[18]}. Esta variabilidade explica a ampla diversidade clínica observada, desde portadoras assintomáticas ou com hematúria isolada até formas progressivas com proteinúria, perda auditiva e insuficiência renal, estimando-se que 15 a 30% possam progredir para DRT até aos 60 anos ^{[7],[12]}. Complicações como o lenticone anterior são raras no sexo feminino, embora a perda auditiva e a retinopatia possam ocorrer ^[18]. Clinicamente, a presença de retinopatia perimacular característica poderá funcionar como marcador de doença mais severa e de progressão mais precoce para DRT ^[18].

Nas formas AR, a evolução clínica caracteriza-se habitualmente por progressão precoce para DRT e manifestações extrarrenais significativas, aproximando-se da observada nos homens com XLAS ^{[13],[19]}.

Nas formas AD, a evolução é geralmente mais lenta e heterogênea, embora alguns indivíduos possam desenvolver proteinúria e insuficiência renal progressiva em idades mais avançadas ^{[10],[13],[20],[21],[31]}. Assim, estudos populacionais e guidelines internacionais têm reforçado que estes indivíduos não devem ser considerados simplesmente portadores assintomáticos ou casos de “hematúria familiar benigna”. Contudo, a probabilidade de evolução para DRT nestes indivíduos permanece substancialmente inferior à observada nas formas clássicas ligadas ao X e autossômicas recessivas ^{[32],[33]}. A variabilidade clínica observada, mesmo entre indivíduos com a mesma variante, sugere a influência de fatores modificadores genéticos e ambientais ^[31].

A interpretação clínica das variantes heterozigóticas em *COL4A3* e *COL4A4* pode ser desafiante, uma vez que a sua identificação isolada nem sempre explica integralmente o fenótipo renal observado, podendo coexistir outras nefropatias, como nefropatia por IgA ou glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ^[32]. Além disso, a apresentação histológica destas formas pode ser inespecífica, incluindo membrana basal glomerular fina isolada ou lesões compatíveis com GESF, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial ^[31].

As formas digénicas acrescentam complexidade adicional à previsão prognóstica. O impacto clínico depende da combinação de variantes e da sua gravidade funcional [22],[24],[34],[35]. Em homens com variantes truncantes graves em *COL4A5*, a ausência quase completa do heterotrímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ poderá tornar menos evidente o efeito adicional de variantes concomitantes em *COL4A3* ou *COL4A4*. Pelo contrário, quando a variante em *COL4A5* é *missense* ou hipomórfica e permite alguma formação residual do heterotrímero, a presença de uma segunda variante nos genes autossómicos poderá contribuir para agravamento do fenótipo renal [24]. Em mulheres heterozigóticas para *COL4A5*, a presença adicional de uma variante em *COL4A3* ou *COL4A4* pode aumentar a proporção de heterotrímeros comprometidos, associando-se a maior risco de proteinúria [7]. Estudos recentes sugerem que estas formas podem associar-se a um fenótipo intermédio entre as formas monoalélicas e a doença autossómica recessiva clássica, embora a evidência permaneça limitada pelo reduzido número de casos descritos e pela elevada variabilidade fenotípica [22],[32],[35].

Apesar das correlações atualmente reconhecidas, a relação genótipo-fenótipo na síndrome de Alport não é absoluta. A evolução clínica individual pode variar mesmo entre familiares portadores da mesma variante, sugerindo a influência de fatores genéticos e ambientais ainda não totalmente esclarecidos [5],[11]. Ainda assim, a caracterização genética permite uma avaliação prognóstica mais precisa, facilita o aconselhamento genético familiar e poderá, no futuro, orientar estratégias terapêuticas personalizadas, devendo ser sempre interpretada em conjunto com a história clínica, o padrão familiar, a presença de proteinúria e a evolução da função renal [6],[13],[14].

TRANSPLANTE RENAL E COMPLICAÇÕES IMUNOLÓGICAS DE NOVO

O transplante renal constitui a abordagem terapêutica de eleição nos doentes com síndrome de Alport que evoluem para doença renal terminal (DRT), representando a única forma de substituição definitiva da função renal ^[36]. Esta estratégia assume particular relevância nesta patologia, uma vez que os doentes atingem DRT frequentemente em idades jovens, com impacto significativo na qualidade e esperança de vida.

Globalmente, os doentes com síndrome de Alport apresentam resultados pós-transplante favoráveis, com taxas de sobrevivência do enxerto e do recetor semelhantes ou, em alguns estudos, superiores às observadas em indivíduos transplantados por outras etiologias de doença renal terminal ^{[36],[37],[38]}. Esta evolução favorável relaciona-se, em parte, com o facto de a síndrome de Alport corresponder a uma doença genética estrutural que não recorre no enxerto renal, ao contrário de várias nefropatias glomerulares primárias ^{[22],[39],[46]}. Ainda assim, estes resultados podem ser influenciados por variáveis como a idade do recetor e do dador, sexo, tempo de isquemia fria e a ocorrência de episódios de rejeição aguda ^[37].

Embora o genótipo tenha impacto claro na história natural da síndrome de Alport, sobretudo na idade de progressão para DRT, a sua influência nos desfechos globais após transplante renal parece ser mais limitada. Num estudo que avaliou a relação entre genótipo e evolução pós-transplante em doentes com síndrome de Alport, a sobrevivência do enxerto e do recetor foi semelhante entre indivíduos com variantes severas e não severas ^[40]. Estes dados sugerem que, apesar de variantes genéticas mais graves se associarem a fenótipos pré-transplante mais severos e progressão mais precoce para DRT, a gravidade mutacional não parece determinar, de forma isolada, os principais desfechos globais após transplante renal. Ainda assim, a sua relevância mantém-se no contexto de complicações imunológicas específicas, nomeadamente a doença anti-MBG de novo ^[41].

A principal complicação imunológica específica da síndrome de Alport após transplante renal é a doença anti-MBG *de novo*. Trata-se de uma complicação rara, mas clinicamente relevante, classicamente descrita em cerca de 3% a 5% dos doentes transplantados com síndrome de Alport ^[41]. No entanto, estudos posteriores sugerem que a incidência desta complicação poderá ser inferior à inicialmente descrita ^{[37],[40],[42]}. Esta redução poderá refletir, pelo menos em parte, a evolução dos regimes imunossuppressores, que poderão limitar a resposta humoral

responsável pela formação de anticorpos anti-MBG ^[40].

Esta complicação deve ser distinguida da recorrência da doença original, uma vez que a síndrome de Alport não recorre no enxerto. A doença anti-MBG *de novo* corresponde antes a uma resposta aloimune contra componentes do colagénio tipo IV presentes na membrana basal glomerular normal do dador, mas ausentes ou alterados nos tecidos nativos do recetor ^{[43],[44],[45],[48]}.

A exposição ao enxerto renal com membranas basais estruturalmente normais pode desencadear diferentes graus de aloimunização. Em alguns casos, observa-se apenas deposição linear de imunoglobulinas ao longo da membrana basal glomerular ou presença de anticorpos anti-MBG sem tradução clínica evidente; noutros, desenvolve-se doença anti-MBG *de novo* com lesão glomerular ativa ^{[38],[42]}. Por este motivo, a presença isolada de depósitos lineares ou de anticorpos anti-MBG deve ser interpretada em conjunto com a evolução da função do enxerto, a presença de hematúria ou proteinúria e os achados histológicos ^{[42],[45]}.

A resposta imunológica na doença anti-MBG pós-transplante na síndrome de Alport difere da observada na doença de Goodpasture clássica. Na doença de Goodpasture, os anticorpos dirigem-se sobretudo contra epítomos do domínio não colagénico 1 (NC1) da cadeia $\alpha 3$ do colagénio tipo IV. Na síndrome de Alport pós-transplante, os aloanticorpos reconhecem componentes do colagénio IV presentes na MBG normal do enxerto, mas ausentes ou alterados nos tecidos nativos do recetor ^{[43],[44]}. Nos doentes com XLAS, os aloanticorpos dirigem-se frequentemente contra o domínio NC1 da cadeia $\alpha 5$ do colagénio tipo IV ^{[47],[48]}. Nas formas AR, particularmente quando variantes em *COL4A3* comprometem o domínio NC1 da cadeia $\alpha 3$, os anticorpos podem dirigir-se predominantemente contra a cadeia $\alpha 3$ do colagénio tipo IV ^[50].

Quando ocorre, a doença anti-MBG *de novo* surge habitualmente durante o primeiro ano após transplante renal, embora possa manifestar-se mais tardiamente ^{[36],[40],[47]}. A apresentação clínica pode incluir hematúria microscópica, proteinúria e deterioração da função do enxerto, traduzida por aumento da creatinina sérica ^[41]. Histologicamente, caracteriza-se por glomerulonefrite rapidamente progressiva, frequentemente crescêntica ou necrotizante, associada a deposição linear de IgG e C3 ao longo da membrana basal glomerular por imunofluorescência ^{[43],[45],[49]}.

O diagnóstico exige elevada suspeição clínica e confirmação histológica por biópsia renal. A hipótese diagnóstica deve ser considerada perante disfunção inexplicada do enxerto, sobretudo quando associada a hematúria microscópica ou proteinúria. A pesquisa serológica convencional de anticorpos anti-MBG pode ser negativa ou pouco sensível neste contexto, uma vez que muitos ensaios estão otimizados para detetar autoanticorpos anti- α 3NC1 da doença de Goodpasture, podendo não reconhecer adequadamente aloanticorpos dirigidos contra α 5NC1 ou contra outros epítomos associados à rede α 3 α 4 α 5^{[42],[47],[48]}. Assim, a ausência de anticorpos anti-MBG circulantes detetáveis não exclui o diagnóstico, reforçando o papel central da biópsia renal^[47].

A suscetibilidade ao desenvolvimento desta complicação apresenta uma importante base genética. A maioria dos casos descritos ocorre em homens com XLAS e variantes severas em *COL4A5*, particularmente grandes deleções ou variantes truncantes, associadas a fenótipos mais graves e progressão precoce para DRT^{[40],[49],[51]}. O risco parece ser particularmente elevado em doentes com grandes deleções génicas, nas quais a ausência completa da proteína poderá impedir o desenvolvimento de tolerância imunológica contra epítomos do colagénio tipo IV presentes no enxerto^[47]. Pelo contrário, doentes com variantes *missense* ou com formas autossómicas dominantes parecem apresentar risco substancialmente inferior, possivelmente por preservarem algum grau de produção proteica e tolerância imunológica prévia^{[40],[47]}.

Contudo, a relação entre genótipo e ocorrência de doença anti-MBG não é absoluta. Embora variantes severas estejam globalmente associadas a maior risco imunológico, a maioria dos doentes com estas variantes não desenvolve a complicação, sugerindo a participação de fatores adicionais^[40]. Para além da predisposição genética, episódios de rejeição aguda e a intensidade da imunossupressão poderão influenciar a ocorrência desta resposta aloimune, ajudando a explicar por que apenas uma minoria dos doentes geneticamente suscetíveis desenvolve doença anti-MBG clinicamente significativa^{[42],[49],[52]}.

Apesar de rara, a doença anti-MBG *de novo* pode ter evolução rapidamente destrutiva, estando associada a elevada taxa de perda do enxerto^{[38],[40],[52]}. Nos doentes que perdem um enxerto por esta complicação, o retransplante constitui uma decisão particularmente complexa, uma vez que pode associar-se a risco elevado de recorrência, frequentemente com apresentação mais precoce e agressiva^{[40],[47]}. Alguns autores sugerem ainda a monitorização periódica, eventualmente mensal, de anticorpos anti-MBG por ELISA durante o primeiro ano pós-transplante em indivíduos considerados de maior risco, embora o benefício clínico desta estratégia permaneça insuficientemente demonstrado^{[32],[41]}.

Importa salientar que a doença anti-MBG *de novo*, embora específica da síndrome de Alport, não constitui a principal causa de perda do enxerto, sendo esta mais frequentemente atribuída a causas comuns no contexto do transplante renal, como rejeição aguda e nefropatia crónica do enxerto ^{[42],[53]}.

Assim, a evidência disponível sugere que o genótipo influencia claramente a progressão para DRT e pode condicionar o risco de complicações imunológicas específicas, sobretudo doença anti-MBG *de novo* em homens com XLAS e variantes severas em *COL4A5*. No entanto, a gravidade da variante genética não parece determinar isoladamente a sobrevivência global do enxerto ou do recetor após transplante renal. A interpretação desta associação permanece limitada pela raridade da complicação, pelo facto de vários estudos não incluírem caracterização genética completa dos doentes e pela influência de variáveis clínicas e pós-transplante não diretamente relacionadas com o genótipo ^{[37],[54]}.

SELEÇÃO DE DADORES RENAIIS VIVOS

A seleção de potenciais dadores renais vivos em famílias afetadas por síndrome de Alport exige uma avaliação particularmente rigorosa, uma vez que a natureza genética da doença implica que potenciais dadores familiares possam ser portadores de variantes patogénicas nos genes *COL4A3*, *COL4A4* ou *COL4A5*, mesmo na ausência de manifestações clínicas evidentes. Assim, a caracterização genética detalhada assume um papel central na proteção da função renal a longo prazo do dador, permitindo identificar indivíduos com risco próprio de desenvolver doença renal futura ^{[41],[49],[55]}. Esta preocupação poderá contribuir para a menor proporção de transplantes com dador vivo descrita em doentes com síndrome de Alport, refletindo a natureza hereditária da doença e o risco de envolvimento renal em familiares aparentemente saudáveis ^[36].

Nas mulheres heterozigóticas para variantes em *COL4A5*, associadas à forma ligada ao X, a possibilidade de doação renal deve ser avaliada com especial prudência. Embora a expressão clínica possa ser variável, estas mulheres apresentam risco cumulativo relevante de deterioração renal ao longo da vida, estimado em aproximadamente 12% aos 40 anos e entre 15% a 30% aos 60 anos ^{[12],[41]}. Além disso, foram descritos casos de desenvolvimento posterior de proteinúria, hipertensão arterial e declínio progressivo da taxa de filtração glomerular em mulheres com XLAS submetidas a nefrectomia para doação renal ^[49]. Por este motivo, mulheres portadoras de variantes em *COL4A5* não devem ser consideradas dadoras preferenciais, devendo a doação ser ponderada apenas em circunstâncias excecionais ^{[41],[49]}.

A presença de marcadores de lesão renal, como microalbuminúria, proteinúria ou redução da função renal, bem como a presença de défice auditivo neurosensorial, deve contraindicar a doação neste grupo ^[49]. A idade também deve ser considerada na avaliação, sendo sugerido que apenas mulheres com idade superior a 45 anos possam, em situações selecionadas, ser consideradas potenciais dadoras, uma vez que nesta fase a evolução fenotípica tende a ser mais previsível e a ausência de manifestações clínicas significativas poderá associar-se a menor risco de progressão renal ^[49].

A avaliação de potenciais dadores heterozigóticos para variantes em *COL4A3* ou *COL4A4* é igualmente complexa. Estes indivíduos podem apresentar um espectro clínico amplo, desde formas assintomáticas ou hematúria isolada até doença renal crónica e, em alguns casos, progressão tardia para DRT ^{[41],[55]}. Por este motivo, não devem ser considerados dadores prioritários, dado o

risco renal próprio e a possibilidade de deterioração da função renal após nefrectomia ^{[38],[41],[50]}. A decisão deve integrar o genótipo, a história clínica individual, a história familiar e a evolução clínica de familiares portadores da mesma variante ^[55].

As recomendações mais recentes sugerem que indivíduos com menos de 40 anos ou com sinais subclínicos de lesão renal, como microalbuminúria, redução da taxa de filtração glomerular ou alterações histológicas, não devem ser considerados candidatos ideais para doação renal ^[32]. Em potenciais dadores mais velhos, sem manifestações clínicas evidentes e sem alternativas disponíveis, a avaliação pode ser individualizada; nestes casos, a realização de biópsia renal poderá ser considerada para excluir lesão renal subclínica antes da decisão final de doação ^[32].

A evidência disponível sobre a evolução a longo prazo de dadores familiares portadores de variantes associadas à síndrome de Alport permanece limitada, mas existem relatos de declínio da função renal após nefrectomia em dadores geneticamente suscetíveis, reforçando a necessidade de uma seleção cautelosa ^[41]. Assim, antes do transplante com dador vivo relacionado, deve excluir-se, sempre que possível, a presença da mesma doença genética no potencial dador através de estudo genético dirigido aos genes *COL4A3-COL4A5* ^[41].

Perante variantes de significado incerto, ausência de dados familiares consistentes ou fenótipo familiar muito variável, recomenda-se uma abordagem conservadora. Nestes casos, o potencial benefício para o recetor deve ser cuidadosamente ponderado face ao risco renal futuro do dador, privilegiando sempre a proteção da sua saúde a longo prazo ^[55].

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E PERSPETIVAS FUTURAS

O reconhecimento precoce da síndrome de Alport através do diagnóstico molecular tem vindo a assumir importância crescente, não apenas para confirmação etiológica, mas também pela possibilidade de iniciar estratégias nefroprotetoras numa fase ainda subclínica da doença. As guidelines atuais reforçam que crianças e jovens com hematúria glomerular persistente devem ser avaliados precocemente, sobretudo na presença de antecedentes familiares sugestivos, permitindo vigilância dirigida e início atempado de terapêutica nefroprotetora ^[32].

A abordagem terapêutica atual da síndrome de Alport baseia-se essencialmente em estratégias de nefroproteção precoce, com o objetivo de retardar a progressão para DRT. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, através de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA-II), constitui a primeira linha terapêutica ^[14].

A evidência disponível demonstra que a introdução precoce desta terapêutica, idealmente numa fase de hematúria isolada ou antes do desenvolvimento de proteinúria significativa, está associada a atraso na progressão para doença renal terminal ^[14]. Estudos recentes demonstraram ainda que o benefício nefroprotetor dos IECA/ARA-II ocorre tanto em indivíduos com variantes truncantes como não truncantes em *COL4A5*, embora com magnitude distinta. Em doentes com variantes não truncantes, a terapêutica associou-se a prolongamento substancial da sobrevivência renal, com muitos indivíduos a não desenvolverem DRT antes dos 50 anos, enquanto nos portadores de variantes truncantes, apesar de persistir um prognóstico mais reservado, verificou-se igualmente atraso significativo da progressão para DRT ^[56].

O benefício da terapêutica nefroprotetora parece verificar-se nos diferentes subtipos genéticos da AS, sendo a redução da albuminúria um dos principais marcadores de resposta terapêutica e prognóstico renal ^[32]. Estudos recentes sugerem ainda que estratégias nefroprotetoras precoces poderão reduzir o risco de progressão da doença renal também em indivíduos heterozigóticos para variantes patogénicas em *COL4A3* e *COL4A4* ^[32]. Assim, a caracterização genética precoce permite identificar indivíduos em risco e orientar a instituição atempada de medidas nefroprotetoras ^[14].

Mais recentemente, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) têm vindo a emergir como uma potencial estratégia terapêutica adicional em adultos com DRC e proteinúria, incluindo doentes com AS. As guidelines atuais sugerem que estes fármacos poderão ser considerados em doentes com albuminúria persistente apesar do bloqueio adequado do sistema renina-angiotensina, embora a evidência específica na AS permaneça ainda limitada ^[32].

Para além dos determinantes genéticos, condições sistémicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade podem contribuir para a progressão da doença renal, favorecendo o agravamento da proteinúria e deterioração da função glomerular ^{[19],[56],[57],[58]}. Assim, a abordagem terapêutica deve integrar não apenas a estratificação genética, mas também o controlo rigoroso de fatores clínicos modificáveis.

Apesar dos avanços terapêuticos, as abordagens atualmente disponíveis permanecem essencialmente nefroprotetoras, permitindo atrasar a progressão da doença, mas sendo incapazes de corrigir o defeito estrutural subjacente do colagénio tipo IV. Por este motivo, têm sido estudadas estratégias terapêuticas dirigidas com potencial para modificar a evolução natural da doença ^[9].

Entre estas estratégias, destacam-se as abordagens de *exon skipping*, direcionadas particularmente para doentes portadores de variantes truncantes associadas a fenótipos severos ^[23]. Esta estratégia baseia-se na remoção seletiva de exões que contêm variantes patogénicas, permitindo a conversão de mutações truncantes em deleções *in-frame* e a eventual produção de uma cadeia de colagénio tipo IV parcialmente funcional. Desta forma, pode ser preservada, em alguns casos, a capacidade de formação e secreção do heterotrímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ ^[23]. No entanto, o potencial benefício desta abordagem depende não apenas do tipo de mutação, mas também do domínio do colagénio tipo IV afetado e da preservação da capacidade de trimerização, secreção e incorporação da proteína na MBG. Assim, quando viável, esta estratégia poderá atenuar a gravidade do fenótipo e contribuir para uma progressão renal mais lenta ^[9].

Embora estas estratégias não se relacionem diretamente com o prognóstico pós-transplante, reforçam a importância crescente da caracterização genética na síndrome de Alport, tanto na previsão da história natural da doença como na individualização terapêutica futura.

CONCLUSÃO

A síndrome de Alport constitui uma nefropatia hereditária do colagénio tipo IV caracterizada por marcada heterogeneidade genética e fenotípica. A identificação de variantes nos genes *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5* tem vindo a assumir um papel cada vez mais relevante, não apenas para a confirmação diagnóstica, mas também para a estratificação prognóstica e para a orientação da abordagem clínica individualizada.

A evidência disponível demonstra que o genótipo tem um impacto relevante na história natural da síndrome de Alport. O tipo de variante genética, o gene afetado e o padrão de hereditariedade influenciam a gravidade do fenótipo, a idade de progressão para doença renal terminal e a presença de manifestações extrarrenais. No entanto, esta correlação não é absoluta, uma vez que a evolução clínica pode variar mesmo entre indivíduos com a mesma variante, refletindo a influência de fatores adicionais, incluindo sexo, padrão familiar e fatores modificadores genéticos ou ambientais ainda não completamente esclarecidos.

No contexto do transplante renal, os doentes com síndrome de Alport apresentam globalmente resultados favoráveis, com sobrevivência do enxerto e do recetor semelhante ou superior à observada noutras etiologias de doença renal terminal. Este bom prognóstico relaciona-se, em parte, com o facto de a doença estrutural hereditária não recorrer no enxerto. Assim, embora o genótipo seja determinante na progressão até à doença renal terminal, a sua influência nos desfechos globais após transplante renal parece ser mais limitada e não permite, de forma isolada, prever a evolução pós-transplante.

A principal associação entre genótipo e prognóstico pós-transplante relaciona-se com o risco de doença anti-membrana basal glomerular *de novo*. Esta complicação é rara, mas potencialmente grave, podendo conduzir à perda rápida do enxerto. Tem sido descrita sobretudo em homens com síndrome de Alport ligada ao cromossoma X e variantes severas em *COL4A5*. Nestes casos, a ausência prévia de determinados componentes do colagénio tipo IV poderá favorecer uma resposta aloimune contra a membrana basal glomerular normal do enxerto. Contudo, a maioria dos doentes geneticamente suscetíveis não desenvolve esta complicação, o que reforça que o risco pós-transplante resulta de uma interação entre predisposição genética e fatores clínicos e imunológicos adicionais.

Deste modo, a caracterização genética deve ser interpretada de forma integrada, em conjunto com a história clínica, o padrão familiar, a evolução da função renal e os fatores relacionados com o transplante. A sua utilidade é particularmente relevante na identificação de doentes com maior risco imunológico, na definição de estratégias de vigilância pós-transplante e na seleção criteriosa de dadores renais vivos relacionados. Esta última dimensão assume especial importância em famílias afetadas por síndrome de Alport, nas quais potenciais dadores aparentemente saudáveis podem apresentar variantes patogénicas e risco renal próprio.

A evidência disponível sugere, portanto, que o genótipo é essencial para compreender a história natural da síndrome de Alport e para antecipar a progressão para doença renal terminal, mas que o seu impacto no prognóstico pós-transplante renal é mais seletivo. Após o transplante, a caracterização genética não parece permitir prever isoladamente os desfechos globais, mas mantém utilidade na estratificação do risco imunológico. Estudos futuros com maior número de doentes, caracterização genética sistemática e seguimento prolongado serão necessários para clarificar de forma mais robusta o verdadeiro impacto do genótipo no prognóstico pós-transplante renal.

REFERÊNCIAS

- [1] UpToDate (Internet). Waltham: Wolters Kluwer; Epidemiology of chronic kidney disease; disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-chronic-kidney-disease>. Consultado pela última vez a 2026/05.
- [2] UpToDate (Internet). Waltham: Wolters Kluwer; Chronic kidney disease: Clinical presentation and diagnostic approach in adults; disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-newly-identified-clinical-presentation-and-diagnostic-approach-in-adults>. Consultado pela última vez a 2026/05.
- [3] UpToDate (Internet). Waltham: Wolters Kluwer; Chronic kidney disease in children: Epidemiology, etiology, and course; disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/6115>. Consultado pela última vez a 2026/05.
- [4] UpToDate (Internet). Waltham: Wolters Kluwer; Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Alport syndrome (hereditary nephritis); disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-alport-syndrome-hereditary-nephritis>. Consultado pela última vez a 2026/05.
- [5] UpToDate (Internet). Waltham: Wolters Kluwer; Genetics, pathogenesis, and pathology of Alport syndrome (hereditary nephritis); disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/genetics-pathogenesis-and-pathology-of-alport-syndrome-hereditary-nephritis>. Consultado pela última vez a 2026/05.
- [6] Chavez E, Goncalves S, Rheault MN, Fornoni A. Alport Syndrome. Adv Kidney Dis Health. 2024;31(3):170-179.
- [7] Adone A, Anjankar A. Alport Syndrome: A Comprehensive Review. Cureus. 2023;15(10):e47041.
- [8] Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. Kidney Int. 2000;58(3):925-943.
- [9] Quinlan C, Rheault MN. Genetic Basis of Type IV Collagen Disorders of the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(7):1101-1109.
- [10] Buzza M, Wang YY, Dagher H, et al. COL4A4 mutation in thin basement membrane disease previously described in Alport syndrome. Kidney Int. 2001;60(2):480-483.
- [11] Vizjak A, Ferluga D. Spectrum of collagen type IV nephropathies: from thin basement membrane nephropathy to Alport syndrome. Srp Arh Celok Lek. 2008;136 Suppl 4:323-326.

- [12] Goka S, Copelovitch L, Levy Erez D. Long-term outcome among females with Alport syndrome from a single pediatric center. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(4):945-951.
- [13] Savige J, Storey H, Cheong HI, et al. X-linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161802.
- [14] Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(2):158-168.
- [15] Parkin JD, San Antonio JD, Pedchenko V, et al. Mapping structural landmarks, ligand binding sites and *missense* mutations to the collagen IV heterotrimers predicts major functional domains, novel interactions and variation in phenotypes in inherited diseases affecting basement membranes. *Hum Mutat*. 2011;32(2):127-143.
- [16] Gunwar S, Ballester F, Noelken ME, et al. Glomerular Basement Membrane. Identification of a novel disulfide-cross-linked network of $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 5$ chains of type IV collagen and its implications for the pathogenesis of Alport syndrome. *J Biol Chem*. 1998;273(15):8767-8775.
- [17] Hertz JM. Alport syndrome. Molecular genetic aspects. *Dan Med Bull*. 2009;56(3):105-152.
- [18] Tan R, Colville D, Wang YY, Rigby L, Savige J. Alport Retinopathy Results from “severe” *COL4A5* Mutations and Predicts Early Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):34-38.
- [19] Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):876-883.
- [20] Furlano M, Martínez V, Pybus M, et al. Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(4):560-570.e1.
- [21] Matthaïou A, Poulli T, Deltas C. Prevalence of clinical, pathological and molecular features of glomerular basement membrane nephropathy caused by *COL4A3* or *COL4A4* mutations: a systematic review. *Clin Kidney J*. 2020;13(6):1025-1036.
- [22] Deltas C. Digenic inheritance and genetic modifiers. *Clin Genet*. 2018;93(3):429-438.
- [23] Koyama Y, Suico MA, Owaki A, et al. Trimerization profile of type IV collagen *COL4A5* exon deletion in X-linked Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2024;28:874-881.
- [24] Savige J, Renieri A, Ars E, et al. Digenic Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(11):1697-1706.
- [25] Pieri M, Stefanou C, Zaravinos A, et al. Evidence for Activation of the Unfolded Protein Response in Collagen IV Nephropathies. *J Am Soc Nephrol*. 2013;25(2):260-275.
- [26] Wang D, Mohammad M, Wang YY, et al. The Chemical Chaperone, PBA, Reduces ER

Stress and Autophagy and Increases Collagen IV $\alpha 5$ Expression in Cultured Fibroblasts from Men with X-linked Alport Syndrome and *Missense* Mutations. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):739-748.

- [27] Pierides A, Voskarides K, Kkolou M, Hadjigavriel M, Deltas C. X-linked, *COL4A5* hypomorphic Alport mutations such as G624D and P628L may only exhibit thin basement membrane nephropathy with microhematuria and late onset kidney failure. *Hippokratia.* 2013;17(3):207-213.
- [28] Mohammad M, Nanra R, Colville D, et al. A female with X-linked Alport syndrome and compound heterozygous *COL4A5* mutations. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(3):481-485.
- [29] Żurowska AM, Bielska O, Dąca-Roszak P, et al. Mild X-linked Alport syndrome due to the *COL4A5* G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney Int.* 2021;99(6):1451-1458.
- [30] Savige J, Huang M, Croos Dabrera MS, Shukla K, Gibson J. Genotype-phenotype correlations for pathogenic *COL4A3-COL4A5* variants in X-linked, autosomal recessive, and autosomal dominant Alport syndrome. *Front Med.* 2022;9:865034.
- [31] Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, et al. Genetic, clinical, and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1441-1449.
- [32] Torra R, Lipska-Zietkiewicz B, Acke F, et al. Diagnosis, management and treatment of the Alport syndrome - 2024 guideline on behalf of ERKNet, ERA and ESPN. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;40(6):1091-1106.
- [33] Savige J. Heterozygous Pathogenic *COL4A3* and *COL4A4* Variants (Autosomal Dominant Alport Syndrome) Are Common, and Not Typically Associated With End-Stage Kidney Failure, Hearing Loss, or Ocular Abnormalities. *Kidney Int Rep.* 2022;7(9):1933-1938.
- [34] Gazzo A, Raimondi D, Daneels D, et al. Understanding mutational effects in digenic diseases. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(15):e140.
- [35] Schäffer AA. Digenic inheritance in medical genetics. *J Med Genet.* 2013;50(10):641-652.
- [36] Temme J, Kramer A, Jager KJ, et al. Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):1969-1976.
- [37] Kelly YP, Patil A, Wallis L, et al. Outcomes of kidney transplantation in Alport syndrome compared with other forms of renal disease. *Ren Fail.* 2016;39(1):290-293.
- [38] Chavez E, Rodriguez J, Drexler Y, Fornoni A. Novel Therapies for Alport Syndrome. *Front Med.* 2022;9:848389.
- [39] Park H, Park WY, Kang SS, et al. Clinical Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Transplant Proc.* 2018;50(4):1009-1012.

- [40] Gillion V, Dahan K, Cosyns JP, et al. Genotype and Outcome After Kidney Transplantation in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018;3(3):652-660.
- [41] Kim S, Kwon SH. Renal transplantation in Alport syndrome. *Kidney Res Clin Pract.* 2024;44(4):583-590.
- [42] Byrne MC, Budisavljevic MN, Fan Z, Self SE, Ploth DW. Renal transplant in patients with Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(4):769-775.
- [43] Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. De novo glomerular diseases after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1479-1487.
- [44] Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular Architecture of the Goodpasture Autoantigen in Anti-GBM Nephritis. *N Engl J Med.* 2010;363(4):343-354.
- [45] Milliner DS, Pierides AM, Holley KE. Renal transplantation in Alport's syndrome: Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in the Allograft. *Mayo Clin Proc.* 1982;57(1):35-43.
- [46] Gross O, Kashtan CE. Treatment of Alport syndrome: beyond animal models. *Kidney Int.* 2009;76(6):599-603.
- [47] Browne G, Brown PAJ, Tomson CRV, et al. Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease. *Kidney Int.* 2004;65(2):675-681.
- [48] Olaru F, Luo W, Wang XP, et al. Quaternary epitopes of $\alpha 345(\text{IV})$ collagen initiate Alport post-transplant anti-GBM nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):889-895.
- [49] Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:267-270.
- [50] Kaimori JY, Ichimaru N, Isaka Y, et al. Renal transplantations from parents to siblings with autosomal recessive Alport syndrome caused by a rearrangement in an intronic antisense Alu element in the *COL4A3* gene led to different outcomes. *CEN Case Rep.* 2012;2(1):98-101.
- [51] Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. *COL4A3/COL4A4* mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):1945-1954.
- [52] Gumber MR, Kute VB, Goplani KR, et al. Outcome of renal transplantation in Alport's syndrome: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2012;44(1):261-263.
- [53] Karakayali H, Pehlivan S, Ekici Y, et al. Acute rejection rates and survival of renal transplant recipients with Alport's Syndrome. *Transplant Proc.* 2008;40(1):120-122.
- [54] Mojahedi MJ, Hekmat R, Ahmadnia H. Kidney transplantation in patients with Alport syndrome. *Urol J.* 2007;4(4):234-237.
- [55] Kashtan CE, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha 345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification

Working Group. *Kidney Int.* 2018;93(5):1045-1051.

- [56] Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, et al. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int.* 2020;98(6):1605-1614.
- [57] Savige J, Colville D, Rheault M, et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1713-1720.
- [58] Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults: an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:711-719.



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR