

# Síndrome de Alport

## A propósito de um caso\*

Clóvis Paiva Filho<sup>1</sup>; Alvacir Raposo Filho<sup>2</sup>; Fernando Paiva<sup>3</sup>

### INTRODUÇÃO

A ocorrência de doença renal, de caráter familiar, com curso letal, foi pela primeira vez descrita por DICKINSON, em 1875, na Inglaterra, em uma família com albuminúria<sup>1,2</sup>. Em 1927, ALPORT<sup>3</sup>, associou as nefrites hereditárias com surdez neurosensorial advindo a síndrome que ficou conhecida por seu nome. Até 1954 não se havia descrito os aspectos oftalmológicos da doença. Deve-se a SOHAR<sup>4</sup> a identificação das alterações cristalinianas associadas à síndrome de ALPORT. Atualmente tem-se como certo ser a síndrome caracterizada por nefrite hereditária, surdez neurosensorial e alterações oculares, principalmente o LENTICONE ANTERIOR<sup>5</sup>. Os achados oftalmológicos ocorrem em 15% dos casos descritos<sup>6</sup>. Em 1975 CONNER<sup>7</sup> revisou toda a literatura mundial e encontrou 102 casos de LENTICONE ANTERIOR, desde a sua primeira descrição em 1874. 42 deles associados a doença renal. Todos os casos descritos de LENTICONE ANTERIOR, após 1966, estão associados à síndrome de ALPORT.

### ALTERAÇÕES OCULARES NA SÍNDROME DE ALPORT

• As alterações no cristalino são as mais importantes. Basicamente descreve-se o LENTICONE ANTERIOR<sup>5,8</sup>, em raras oportunidades LENTICONE POSTERIOR e várias formas de catarata. Dentre elas a mais significativa é a catarata subcapsular anterior<sup>8,9</sup>. O diagnóstico de LENTICONE ANTERIOR não traz maiores dificuldades à lâmpada de fenda. Há um abaulamento na porção central da cápsula anterior, não raro encontrando-se estrias radiais partindo do ápice do cone (Fig. 1). A oftalmoscopia percebe-se com clareza o clássico sinal da "gôta de óleo".

A incidência de arco lipídico é consideravelmente maior nos portadores da síndrome<sup>5,8,10</sup>. Além disso, outras alterações corneanas podem ser encontradas: distrofia tipo lattice, depósitos nas camadas mais su-

perficiais e espessamento das camadas mais anteriores da córnea<sup>11</sup>.

No fundo do olho destacam-se as manchas brancas no polo posterior e na média periferia. São descritas como "flecks". Manchas dispersas na retina, situadas nas camadas mais superficiais. Além disso, alterações maculares<sup>5,8,12,13</sup>.

### NOSSA OBSERVAÇÃO

Menor com 11 anos de idade procedente de Cortez. Atendido no Ambulatório da Clínica Oftalmológica da UFPE, em caráter de urgência. Queixava-se na ocasião de dor intensa no OE de início súbito, há 5 dias. Sem queixas em relação ao olho contralateral. Ao exame apresentava:

**Acuidade visual** (s/correção): OD: 20/100 e OE: PPL. **Biomicroscopia**: OD: LENTICONE ANTERIOR com área de ruptura da cápsula. Partindo da área róta estrias na cápsula em número aproximado de 8. Cristalino transparente (Fig. 1). OE: Hiperemia conjuntivo-ciliar (+++), edema da córnea (++), câmara anterior muito rasa, midriase. **CRISTALINO** opacificado com área central da cápsula anterior róta. Material cortical na câmara anterior. Intensa reação inflamatória na câmara anterior (Fig. 2). **Pressão intraocular**: OD: 10 mmHg e OE: 40 mmHg. **Oftalmoscopia**: OD: Sinal da "gôta de óleo". Fundo de olho normal e OE: Inexaminável. **Exames complementares**: Sumário de urina: Proteinúria (+++), sangue (+++), cilindros granulosos e hemáticos.

**Otoneurológico**: Normo-excitabilidade vestibular bilateral. HIPOACUSIA BILATERAL DO TIPO NEUROSENSORIAL (Fig. 3).

**Biopsia renal**: Não permitida pela família.

### EVOLUÇÃO

Paciente internado iniciou uso de Acetazolamida (500 mg/dia), maleato de umolol, atropina 0,5% e Meticorten (40 mg/dia). Após 48 horas a pressão intraocular havia atingido níveis normais. A reação inflama

\* Trabalho realizado na Clínica Oftalmológica da UFPE (Recife). Endereço: Rua D. Bosco, 855 — Recife (PE) — CEP: 50.000 — Fone: 222-5299.

<sup>1</sup> Prof. Regente da Disciplina de Oftalmologia da FESP.

<sup>2</sup> Prof. Assistente da UFPE.

<sup>3</sup> Prof. Assistente da UFPE.

tória estava reduzida (+++) para (+). Aos 7 dias de tratamento permanecia normal a PIO e considerável redução das massas cristalinianas (Fig. 4). Após 3 semanas regressão completa do processo inflamatório e absorção quase que completa do material cortical, permitindo examinar o fundo de olho que estava normal. O paciente recebeu alta ainda em uso de maleato de timolol, dose de manutenção de corticosteróide e midriático. 2 semanas após retorno com pupila negra, sem qualquer sinal inflamatório e pressão intraocular normal (Fig. 5). Apresentava-se, entretanto, com igual quadro inflamatório e de hipertensão no OD (Fig. 6). Cristalino opacificado. Reinternado submeteu-se ao mesmo esquema terapêutico havendo curado após 4 semanas (Figs. 7, 8). Atualmente com uso de correção tem visão normal em ambos os olhos.

## DISCUSSÃO

A síndrome de ALPORD caracteriza-se por uma nefrite hereditária associada a surdez neurosensorial e alterações oculares<sup>3,4</sup>. É de aparecimento precoce sendo a hematuria sua manifestação primeira<sup>11</sup>. Não raro, principalmente nos homens, cursa para insuficiência renal necessitando de transplantação. Corresponde a 2,3% de todos os casos de transplante renal, segundo as estatísticas da Clínica Mayo<sup>14</sup>. Representa 6,3% das biopsias renais de todos os casos de doença glomerular familiar, segundo WALDHERR<sup>15</sup>. Embora seja descrita como uma forma de herança autossômica dominante, muitas famílias estudadas demonstram uma herança do tipo dominante ligada ao sexo. Heterogeneidade genética tem sido proposta como explicação para o aparecimento ou não das alterações oculares da síndrome em diferentes famílias e também na severidade do comprometimento renal<sup>16,17,18</sup>.

Segundo Mirra<sup>19</sup>, a doença é determinada por um erro genético no qual a membrana basal glomerular não é formada. Em outras palavras, a membrana basal glomerular permanece fetal, fato comprovado pela microscopia eletrônica. Isto explica a insuficiência renal que experimentam os pacientes portadores da síndrome, pela falta de formação da membrana basal do tipo adulto, na adolescência<sup>20</sup>. Explica também a ausência de antígenos na membrana basal normalmente encontrados em pacientes não portadores da síndrome. As técnicas imunológicas demonstram a presença de antígenos do tipo fetal e ausência do tipo adulto. Os estudos de McCOY<sup>21</sup> confirmam a hipótese de MIRRA. Em 1973, SPEAR<sup>22</sup> lançou uma hipótese consistente a patogênese dessa doença na tentativa de explicar a associação

do comprometimento renal, auditivo e ocular. Considerou que a alteração poderia residir em um gen estrutural em um locus que governasse a composição da membrana basal glomerular, do ouvido e da cápsula do cristalino. Este mesmo locus determinaria a composição colágena da membrana basal nos citados órgãos. Esta hipótese tem consistência sob vários aspectos. Os estudos genéticos demonstram uma forma de transmissão autossômica dominante, em alguns casos ligados ao sexo. Um distúrbio dominante traduz muito mais uma anormalidade em uma proteína não enzimática (por exemplo o colágeno) que mesmo uma deficiência enzimática. Os estudos realizados com microscopia eletrônica e a bioquímica da membrana basal dos órgãos envolvidos revelam o mesmo tipo de colágeno e glicoproteínas não-colágenas nas membranas consideradas. Muito embora os dados bioquímicos da composição da membrana basal glomerular nos portadores da síndrome de ALPORD ainda sejam pequenos, as evidências demonstram haver uma alteração no teor de hidroxiprolina estando este aminoácido numa quantidade muito pequena. Desde que é encontrado apenas nas fibras colágenas, traduz, sua pequena concentração, alteração na composição colágena da membrana glomerular<sup>23</sup>.

A microscopia óptica não revela nenhuma alteração que possa caracterizar ou fazer distinção entre nefrites hereditárias e outros tipos de nefrites<sup>24</sup>. A microscopia eletrônica, entretanto, revela padrões patognomônicos da síndrome sob a forma de espessamento irregular da membrana basal e replicamento da lâmina densa, com padrão de "basket weave" no qual fibrilas da lâmina densa se interconectam umas com as outras, delimitando lacunas brilhantes, as quais frequentemente contêm partículas densas. O padrão "basket weave" disseminado parece ser específico das nefrites hereditárias<sup>25,26</sup>.

Os estudos realizados com microscopia eletrônica da cápsula do cristalino, demonstram um adelgaçamento com diminuição do número de células e uma protrusão da substância própria do cristalino. Explicando, desta maneira, a formação do LENTICONE ANTERIOR<sup>27</sup>. Em raros casos, há ruptura da cápsula com formação de catarata e liberação de material cortical para a câmara anterior, determinando intensa reação inflamatória do tipo facioanafilática, com aumento da pressão intraocular, tal como ocorreu no caso por nós observado.

Apesar da ocorrência do arco lipídico ser maior nos portadores da síndrome, no nosso caso a sua presença não foi observada como também não o foram as alterações que podem aparecer na retina.

Os estudos histopatológicos da cóclea, efetuados por GREGG e BECKER mostraram degeneração das células, ausência da membrana sensorial e degeneração da estria basal<sup>9,28</sup>. Isto demonstra que existe um componente coclear bem definido não se podendo dizer o mesmo do sistema vestibular que mostra-se normal nos pacientes estudados.

RESUMO

Os autores apresentam o caso de um menino de 11 anos de idade portador da SÍNDROME DE ALPORT. Tiveram oportunidade de observar LENTICONE ANTERIOR BILATERAL, SURDEZ NEUROSENSORIAL E HEMATURIA. Acompanham a evolução do lenticone com complicações do tipo: catarata, uveíte facoanafilática e hipertensão ocular.

BIBLIOGRAFIA

1. HURST, A. F. — Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis occurring in sixteen individuals in three generations. *Guy's Hosp. Rep.*, 3: 368, 1923.
2. SPEAR, G. S. — Hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Clin. Nephrol.*, 21(1): 3-6, 1984.
3. ALPORT, A. C. — Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br. Med. J.*, 1: 504, 1927.
4. SOHAR, E. — Heredofamilial syndrome characterized by renal disease, inner ear deafness and ocular changes. *Harefuah*, 47: 161-162, 1954.
5. SEBATE, R., et al. — Ocular findings in Alport's syndrome. *Ophthalmologica*, 186(4): 204-210, 1983.
6. FAGGOINI, R., et al. — Alport's syndrome — Clinicopathological considerations. *Ophthalmologica*. Basel, 165: 1-14, 1972.
7. CONNER, B. E. — Anterior lenticonus: review of 102 cases, discussion of etiopathology, case report with investigation of lens dynamics. Seminar, Univ. Iowa, Dep. Ophthalmol., Iowa city, feb/12, 1975.
8. GOVAN, J. A. — Ocular manifestations of Alport's syndrome: A hereditary disorder of basement membrane. *Br. J. Ophthalmol.*, 67 (8): 493-503, 1983.
9. GREGG, J. B. & BECKER, S. F. — Concomitant progressive deafness, chronic nephritis and ocular lens disease. *Arch. Ophthalmol.*, 69: 293-299, 1963.
10. FORSIUS, H. — Arcus senilis corneae. *Acta Ophthalmol.*, 42: 1-78, 1954.
11. KAUFMANN, D. B., et al. — Diffuse familial nephropathy: A clinicopathological study. *J. Pediatr.*, 37: 37-47, 1970.
12. CASTLEMAN, B. & KIBBEE, B. V. — Case records of the Massachusetts General Hospital. *N. Eng. J. Med.*, 257: 1231-1237, 1957.
13. PETERSON, W. S. & ALBERT, D. S. — Fundus changes in the hereditary nephropathies. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 78: 762-771, 1974.
14. MILLINER, D. S.; PIERIDES, A. M. & HOLLEY, K. E. — Renal transplantation in Alport's syndrome. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in the allograft. *Mayo Clin. Proc.* 57: 35, 1982.
15. WALDHERR, R. — Familial glomerular disease. *Contr. Nephrol.* 33: 104, 1982.
16. O'NEIL, W. M.; ATKIN, C. L. & BLOOMER, H. A. — Hereditary nephritis: a re-examination of its clinical and genetic features. *Ann. Intern. Med.* 88: 176-187, 1978.
17. EVANS, S. H.; ERICKSON, R. P.; KELSCH, R. & PIERSE, J. C. — Apparently changing patterns of inheritance in Alport's hereditary nephritis: genetic heterogeneity versus altered diagnostic acriteria. *Clin. Genet.* 17: 285-292, 1980.
18. HASSTEDT, S. J. & ATKIN, C. L. — X-linked inheritance of Alport syndrome: Family P. revisited. *Am. J. Genet.* 35: 1241-1251, 1983.
19. MIRRA, J. M. — Alport syndrome. *Letters. Mayo Clin. Proc.* 57: 329-330, 1982.
20. GUBLER, M. C.; LEVY, M.; BROYER, M.; NAI-ZOT, C.; GONZALES, G.; PERRIN, D. & HABIB, R. — Alport's syndrome: A report of 58 cases and a review of the literature. *Am. J. Med.* 70: 493-505, 1981.
21. McCOY, R. C.; JOHNSON, H. K.; STONE, W. J. & WILSON, C. B. — Variations in glomerular basement membrane antigens in hereditary nephritis (Abstr). *Lab. Invest.* 34: 325, 1976.
22. SPEAR, G. S. — Alport syndrome: a consideration of pathogenesis. *Clin. Nephrol.* 1: 336, 1973.
23. DIBONA, G. F. — Alport's syndrome: a genetic defect in biochemical composition of basement membrane of glomerulus, lens, and inner ear? *J. Lab. Clin. Med.* 101(6): 817-820, 1983.
24. GARCIA DELGADO, C., et al. — Epidemiological study in 4 family units with Alport's syndrome. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 38 (6): 887-902, 1981.
25. HINGLAIS, N.; GRUNFELD, J. P. & BOIS, E. — Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Lab. Invest.* 87: 473-487, 1972.
26. YOSHIKAWA, N.; CAMERON, A. H. & WHITE, R. H. R. — The glomerular basal lamina in hereditary nephritis. *J. Pathol.* 135: 199-209, 1981.
27. BROWNELL, R. D. & WOLTER, J. R. — Anterior lenticonus in familial hemorrhagic nephritis. *Arch. Ophthalmol.* 71: 481-463, 1974.
28. GLEESON, M. J. — Alport's syndrome: Audiological manifestations and implications. *J. Laryngol Otol.* 98(5): 449-465, 1984.