

Perfil audiométrico em homens com síndrome de Alport

Audiometric profile in men with Alport's syndrome

João Larangeiro • Maria João Sá • João Paulo Oliveira • Carla Pinto Moura • Margarida Santos

RESUMO

Objectivos: A Síndrome de Alport é uma nefropatia hereditária, clinicamente caracterizada por hematuria associada a hipoacusia neuro-sensorial, anomalias oculares e insuficiência renal crónica progressiva. Este estudo avalia o perfil audiométrico em indivíduos de sexo masculino com diagnóstico de *Síndrome de Alport* e relaciona a perda auditiva com a função renal.

Desenho do estudo: Estudo retrospectivo com corte transversal

Material e métodos: Análise dos dados audiológicos e nefrológicos em indivíduos masculinos com diagnóstico clínico e molecular de Síndrome de Alport.

Resultados: A amostra é composta por 7 doentes com diagnóstico clínico de *Síndrome de Alport*, cuja análise molecular revelou a existência de mutação patogénica no gene COL4A5. Todos os doentes apresentavam hematuria como manifestação inicial e, 71% (n=5) tinham queixas de hipoacusia. A perda auditiva ocorreu predominantemente nas frequências agudas, entre os 2000 e os 8000Hz.

Conclusão: Neste estudo verificou-se associação entre a deterioração da função renal e a perda auditiva; esta apresentava um atingimento preferencial das frequências agudas.

A demonstração de hipoacusia neuro-sensorial é um critério importante no diagnóstico clínico de *Síndrome de Alport*, podendo ser determinante para a decisão de prosseguir para estudo genético mutacional.

Palavras-chave: *Síndrome de Alport*; género masculino, perda auditiva, hipoacusia neuro-sensorial; insuficiência renal.

João Larangeiro

Interno Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar de S. João-E.P.E.

Maria João Sá

Interna Complementar do Serviço de Genética Humana, Hospital Universitário de Coimbra.

João Paulo Oliveira

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Genética Humana, Centro Hospitalar de S. João-E.P.E. / Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Carla Pinto Moura

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de S. João-E.P.E. / Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Margarida Santos

Directora do Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar de S. João-E.P.E.

Correspondência:

João Larangeiro
Serviço de Otorrinolaringologia – Centro Hospitalar de São João, EPE
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Telefone - 225 512 100
joalarangeiro20@hotmail.com

ABSTRACT

Objectives: Alport's syndrome (AS) is a hereditary nephritis associated with hematuria, progressive renal failure, high tone sensorineural deafness, and characteristic eye signs.

This study analyzes the audiometric profile in male subjects with diagnosis of Alport Syndrome and correlates hearing loss to renal function.

Study Design: Transversal retrospective study

Material and Methods: Analysis of clinical data of male subjects with clinical and molecular diagnosis of Alport Syndrome.

Results: The sample is composed for seven male patients diagnosed with Alport's Syndrome and whose molecular analysis showed pathogenic mutations of the COL4A5 gene. All patients had hematuria as the initial manifestation and 71% (n = 5) had complaints of hearing loss. Hearing loss occurred predominantly at high frequencies, between 2000 and 8000 Hz.

Conclusions: This study showed an association between the deterioration of renal function and hearing loss, preferentially at high frequencies. The demonstration of sensorineural hearing loss is an important aspect in the clinical diagnosis of Alport's Syndrome and may be crucial to the decision to proceed to mutational genetic study.

Keywords: Alport's syndrome, male, sensorineural hearing loss, renal failure .

INTRODUÇÃO

A *Síndrome de Alport* (SA) é uma nefropatia hereditária, clinicamente caracterizada por hematuria persistente ou intermitente, associada a hipoacusia neuro-sensorial, a anomalias oculares e a doença renal crónica progressiva.

Em 1927, Cecil A. Alport observou 3 gerações de uma família com nefrite hereditária progressiva associada a surdez “nervosa”, sugerindo uma síndrome clínica específica. Alport também notou que a hematuria era o sintoma inicial mais comum e que os homens eram mais gravemente afectados do que as mulheres¹, o que é característico de uma hereditariedade associada ao cromossoma X. Posteriormente, foram identificadas alterações oculares patognomónicas (Sohar, 1954)² assim como alterações características na membrana basal glomerular (MBG) renal, detetável através de microscopia electrónica.³

A maioria dos casos de SA, 85%, resulta de mutações no gene COL4A5, localizado no cromossoma X. A forma autossómica recessiva, presente em 10-15% dos casos e a autossómica dominante, mais rara, ocorrem por mutações nos genes COL4A3 e COL4A4, respetivamente, ambos localizados no cromossoma^{2,4,5}

A SA é causada por alterações a nível do colagénio tipo IV, um componente estrutural major das MBG.⁶ Os seis genes de colagénio tipo IV estão dispostos, em pares, em três cromossomas diferentes. As cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ humanas são codificadas, respectivamente, pelos genes COL4A1 e COL4A2, localizados no cromossoma¹³. Os genes COL4A3 e COL4A4 codificam, respectivamente, as cadeias $\alpha 3$ e $\alpha 4$ do colagénio tipo IV e estão presentes no cromossoma². As cadeias $\alpha 5$ e $\alpha 6$ (IV) são codificadas, respectivamente, pelos genes COL4A5 e COL4A6, localizados no braço longo do cromossoma X.⁷ As cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ (IV) expressam-se selectivamente na membrana basal do rim, da cóclea e do olho. As mutações que ocorrem na SA produzem alterações nestas cadeias, resultando numa montagem de monómeros e conformação tridimensional incorrectas, com consequente degradação rápida. A alteração do colagénio tipo IV secundária à mutação modifica a função de ligação epitelial, com consequente disfunção do órgão.^{5,7}

Os modelos animais de SA permitiram estudar os mecanismos subjacentes às diferentes mutações. Investigações no rato mutante KnockoutCOL4A3 demonstraram alterações na estria vascular como causa de perda auditiva (PA) na SA e, no cão Samoyed (modelo animal de SA ligado ao cromossoma X), estudos demonstraram ausência das cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ (IV) no ligamento espiral, podendo ser a causa da PA neuro-sensorial nas frequências agudas.⁷

A SA é a nefropatia hereditária mais comum, com uma frequência estimada de 1:5000 até 1:10000.⁸ Na Europa, a SA é a causa de 0,6% dos casos de insuficiência renal crónica.⁹ Em 1988 foi descrito um conjunto de quatro critérios clínicos, facilitando o diagnóstico de SA na prática clínica, caso o indivíduo afetado e outros membros da sua família apresentassem no mínimo três dos seguintes critérios¹⁰:

- História familiar positiva de hematuria macro/microscópica ou insuficiência renal crónica (IRC)
- Biópsia renal com evidência de SA analisada por microscopia electrónica.
- Sinais oftalmológicos característicos (lenticone anterior ou/e manchas oculares)
- Perda auditiva neuro-sensorial nas frequências agudas.

Ao contrário da doença autossómica recessiva (AR), as características clínicas da SA associada ao cromossoma X estão melhores definidas. Nestes casos, os sintomas são consistentemente mais graves nos doentes masculinos comparativamente com os

femininos. Na SA AR, a doença é igualmente grave em homens e mulheres homocigóticos.¹¹ Relativamente à SA associada ao cromossoma X, a hematuria é a manifestação mais precoce, sendo habitualmente microscópica e persistente nos homens e intermitente nas mulheres. No sexo masculino, ocorre nos primeiros anos de vida ou no decorrer da primeira década de vida. Podem ocorrer episódios de hematuria macroscópica após esforços ou associadas a doenças infecciosas.¹² A proteinúria está ausente na infância mas manifesta-se habitualmente ao longo da segunda década.¹³ A função renal evolui para insuficiência de forma progressiva.^{11,12} A perda auditiva nos doentes com SA associada ao cromossoma X é do tipo neuro-sensorial e ocorre, na maioria dos casos, antes dos 10 anos de idade, sendo um dos primeiros sinais da SA.^{10,12} É característico o atingimento preferencial nas frequências agudas, podendo estender-se às zonas de conversação.¹² A PA é de intensidade variável, bilateral, simétrica e progressiva.^{5,7,12} Também a hipoacusia é mais frequente nos homens do que nas mulheres. Em certos casos, especialmente nos indivíduos femininos, pode permanecer latente e pouco sintomática por toda a vida, sendo evidente apenas com exames audiológicos.¹² A PA neuro-sensorial nas frequências agudas é um dos sinais mais úteis no doente com hematuria, podendo sugerir o diagnóstico de SA até na ausência de uma biópsia renal ou de história familiar de doença renal.¹⁰ No entanto, apenas a análise de mutações do gene fornece o diagnóstico conclusivo de SA.¹¹

Actualmente, o estudo molecular através de novas técnicas de screening genético (MLPA – Multiple ligation-dependent probe amplification) tem facilitado a análise dos rearranjos genómicos do gene COL4A5 e, quando combinadas com a sequenciação uni-directional directa do gene COL4A5, a sensibilidade do teste é maior que 95%.⁴

MATERIAL E MÉTODOS:

Foi efetuada análise dos processos clínicos dos indivíduos masculinos com diagnóstico clínico e molecular de SA. Foram apenas incluídos na amostra os doentes cuja análise molecular revelou mutação patogénica do gene COL4A5.

Os parâmetros avaliados incluíram: dados demográficos/clínicos: idade, história familiar de doença renal, hipoacusia, otoscopia e antecedentes otológicos; função renal: hematuria, biópsia renal, insuficiência renal crónica (IRC), utilização diálise, transplante renal; e perfil audiométrico: avaliação dos audiogramas e timpanogramas.

A avaliação audiológica foi realizada de forma padronizada. Os resultados da PA foram classificados, considerando-se a média dos tons puros nos 500, 1000, 2000, 4000 e 8000Hz do pior ouvido, em: normal; ligeira (21-40dB); moderada (41-60dB); moderada-grave (61-80dB); grave (81-100dB); e profunda (>100dB).^{5,14} A

PA assimétrica foi definida pelos seguintes critérios: diferença de 15dB entre os ouvidos em pelo menos duas frequências ou uma diferença de 10 dB em quatro frequências. A PA simétrica apresenta a mesma configuração e diferença <15dB nas mesmas frequências entre os ouvidos.¹⁴

RESULTADOS:

A amostra é composta por 7 doentes de sexo masculino, com diagnóstico de SA e cuja análise molecular revelou mutação patogénica do gene COL4A5.

Todos os doentes apresentavam hematúria como manifestação inicial e 71% (n=5) tinham queixas de hipoacusia. Dois doentes negavam hipoacusia subjectiva. A idade média do início da PA foi aos 15 anos (mín:6; máx:28 anos). Dois doentes referiam PA com início anterior à idade escolar, um na primeira década de vida e dois na segunda década de vida. (Tabela 1) Nenhum doente da amostra apresentava alterações na otoscopia e nenhum referia exposição a ototóxicos. Dois doentes referiam exposição ao ruído e um doente tinha antecedentes de otites recorrentes na infância, que não relacionavam com PA. (Tabela 2)

Cinco doentes realizaram biópsia renal, com idade média de 21 anos (mín:18; máx:29 anos), que revelaram

alterações histológicas compatíveis com SA. Em 2 doentes a biópsia renal não foi efetuada.

Todos os indivíduos da amostra (n=7) apresentavam insuficiência renal crónica (IRC), dos quais: seis (86%) foram submetidos a transplante renal com uma idade média de 30 anos (mín:20; máx:48 anos) e um jovem adulto (23 anos) encontra-se em lista de espera para transplante. (Tabela 3)

Na avaliação audiométrica dos doentes transplantados renais observou-se existência de PA neuro-sensorial moderada-grave (61-80dB) em 4 casos e moderada (41-60dB) em 2 casos. O doente em lista de espera para transplante renal apresentava PA neuro-sensorial moderada (41-60dB). (Figura 1) No entanto, este último doente e um doente transplantado renal (caso nº2) negavam hipoacusia subjectiva.

A média dos tons puros para a frequência de 500, 1000, 2000, 4000, e 8000Hz, para o ouvido direito, foi de 45dB, 56dB, 64dB, 70dB e 74dB e para o ouvido esquerdo foi de 48dB, 55dB, 62dB, 66dB e 67dB, respectivamente. (Figura 2) Verificou-se que a PA ocorreu predominantemente nas frequências agudas, entre os 2000 e os 8000Hz. Todos os audiogramas revelaram PA simétricas, excepto um caso (caso nº7). (Figura 2)

TABELA 1

Características demográficas/clínicas

Nº do caso (n)	Mutação COL4A5	Idade actual	Hx Familiar Doença Renal	Hematúria Infância	Hipoacusia subjectiva	Início Hipoacusia (idade)
1	+	29	+	+	+	6
2	+	45	+	+	-	-
3	+	29	+	+	+	6
4	+	23	+	+	-	-
5	+	50	+	+	+	23
6	+	40	+	+	+	13
7	+	45	+	+	+	28
Total (n=7)	n=7/100%	Média = 37 anos	n=7/100%	n=7/100%	n=5/71%	Média = 15 anos

TABELA 2

Características Otológicas

Nº do caso(n)	Otosopia	Exposição Ototóxicos	Otites na infância	Exposição ao ruído
1	N	-	-	-
2	N	-	-	+
3	N	-	+	+
4	N	-	-	-
5	N	-	-	-
6	N	-	-	-
7	N	-	-	-
Total (n=7)	n=7/100%	Média = 37 anos	n=7/100%	n=7/100%

TABELA 3

Caracterização do perfil renal

Nº do caso (n)	Hematúria na infância	Biópsia renal/idade (anos)	Hemodiálise	Transplante renal/idade (anos)
1	+	+ ; 18	+	+ ; 20
2	+	+ ; 29	+	+ ; 30
3	+	-	+	+ ; 20
4	+	+ ; 19	+	- ; 23
5	+	-	+	+ ; 48
6	+	+ ; 18	+	+ ; 33
7	+	+ ; 20	+	+ ; 28
Total (n=7)	n=7/100%	n=5 / idade média= 21 anos	n=7/100%	n=6 / idade média= 30 anos

FIGURA 1

Grau de Perda Auditiva

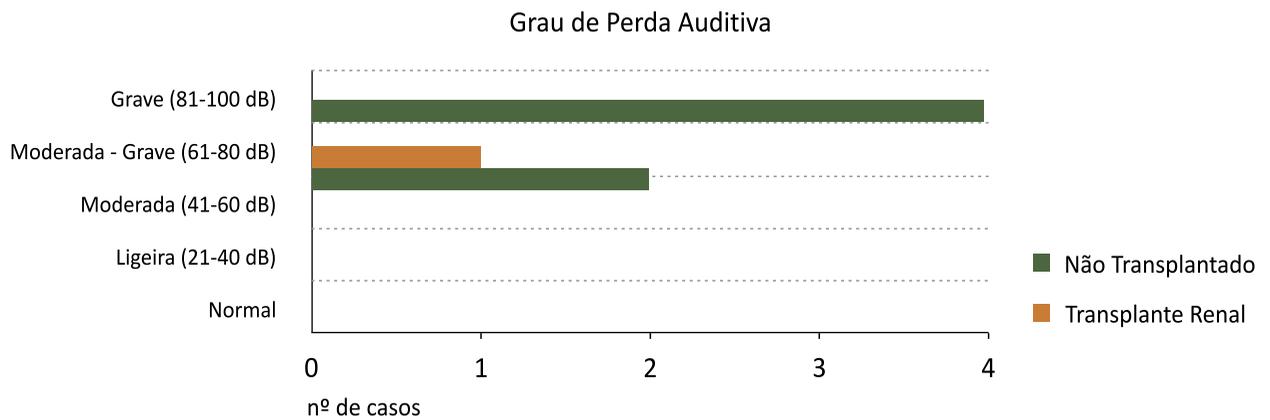
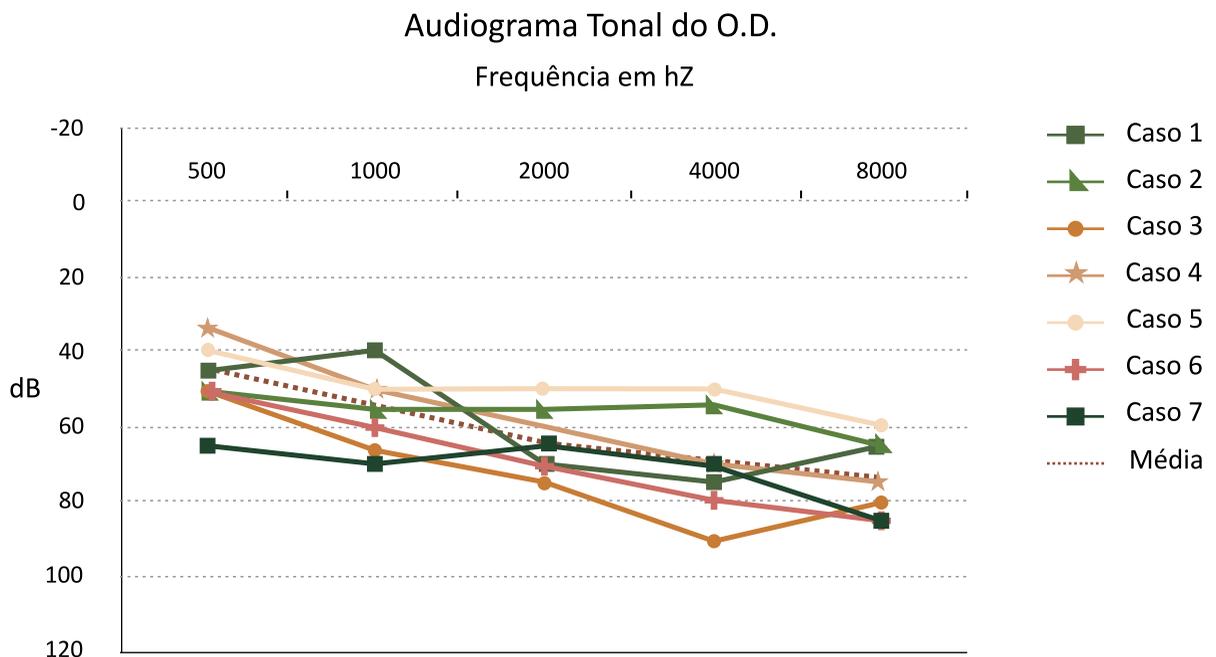
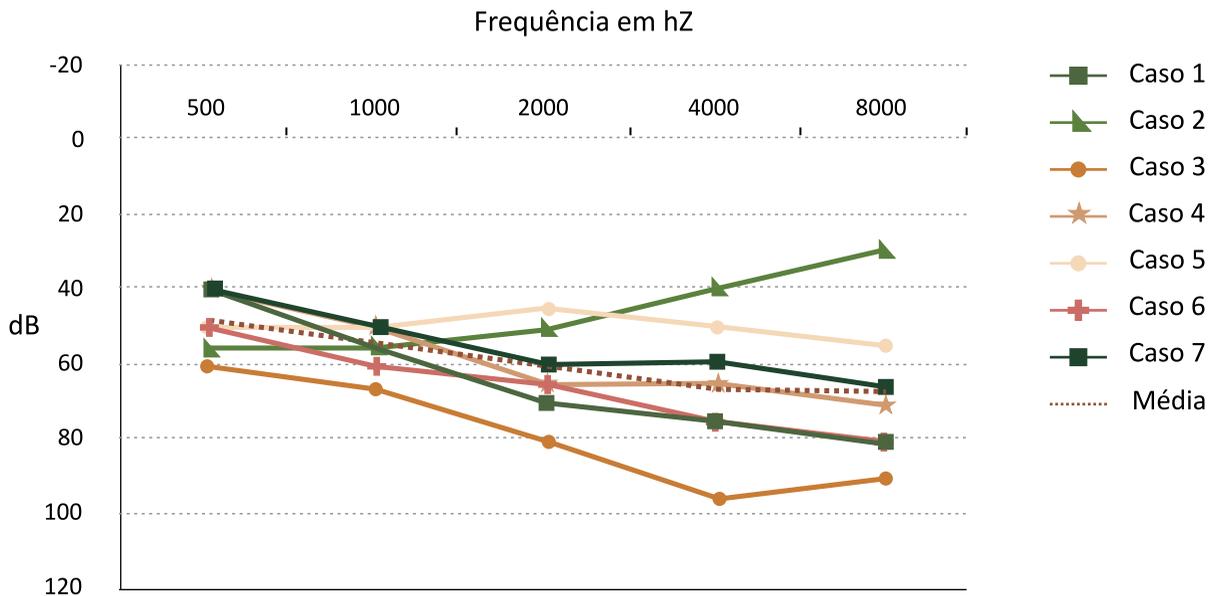


FIGURA 2

Resultados audiométricos



Audiograma Tonal do O.E.



DISCUSSÃO:

Neste estudo apenas foram considerados indivíduos do sexo masculino com mutação patogénica do gene COL4A5, associados ao cromossoma X, com o objectivo de avaliar o perfil audiométrico. Esta mutação é a mais frequente na SA (85%) e a melhor caracterizada na bibliografia.^{4,5,7,11}

Apesar da hematuria ser descrita como a manifestação mais precoce,^{11,12} alguns estudos referem que a perda auditiva neuro-sensorial simétrica é um dos primeiros sintomas da SA, dado a microhematuria ser habitualmente assintomática.^{10,15} A PA neuro-sensorial nas frequências agudas pode ser um dos sinais mais úteis no doente com hematuria, podendo sugerir o diagnóstico de SA até na ausência de uma biópsia renal ou de história familiar de doença renal.¹⁰

A biópsia renal pode ser difícil nos casos de falência renal, ter resultados duvidosos nas crianças e nas mulheres e sobretudo ser muito dependente da experiência do patologista.^{5,7,11} Dois doentes da amostra estudada não a realizaram.

Na SA associada ao cromossoma X, o risco de progressão para insuficiência renal terminal antes dos 40 anos de idade é de 90% no homem versus 12% na mulher.^{11,12} Analisando a idade em que os doentes da amostra foram submetidos a transplante renal (média de 30 anos), verificamos que em 83% (5/6) dos casos o transplante ocorreu antes dos 40 anos de idade, estando de acordo com a literatura. (Tabela 3)

A avaliação audiométrica demonstrou, em 86% dos casos (6/7), uma PA neuro-sensorial simétrica, com atingimento nas frequências agudas, característica desta doença. A PA nunca está presente logo após o nascimento e, geralmente, torna-se sintomática antes

do início da deterioração renal.^{11,12} A idade média de início da PA neste grupo estudado foi de 15 anos. Por este motivo, o acompanhamento da PA pode ser um factor relevante para o prognóstico da evolução da doença renal nos doentes com SA.

O grau de perda auditiva, em 4 casos, foi moderado-grave (61-80dB) e em 3 casos moderado (41-60dB), com atingimento predominante nas frequências agudas, entre os 2000hZ e os 8000hZ. Dois doentes (um com IRC terminal e outro transplantado) negavam hipoacusia subjectiva; no entanto, a avaliação audiométrica revelou PA neuro-sensorial moderada. Mesmo os indivíduos sem queixas subjectivas de hipoacusia devem realizar avaliação audiológica, dado poderem apresentar alterações nas frequências agudas.

Com o transplante renal o prognóstico destes doentes mudou, aumentando a sua longevidade. Deste modo, a investigação da evolução da PA e a sua reabilitação é essencial para a melhoria da qualidade de vida destes doentes. As próteses auditivas devem ser propostas precocemente, em regra a partir dos 35dB de perda auditiva, para prevenir a degradação dos centros auditivos.¹²

No caso de crianças com hematuria inexplicada, de adolescentes ou de indivíduos de meia-idade do sexo masculino com história de IRC e, de doentes com história familiar de doença renal em irmãos ou familiares do lado materno, que evidenciem PA neuro-sensorial nas frequências agudas, o médico otorrinolaringologista deve suspeitar desta entidade clínica. A colaboração do geneticista é fundamental para a identificação do tipo de hereditariedade, para a orientação quanto aos exames de investigação genética disponíveis para determinar a mutação, bem como, para o aconselhamento do doente

e da família.⁷ O diagnóstico dos portadores de doenças genéticas é fundamental para o aconselhamento dos doentes e das suas famílias, assim como para seleccionar possíveis doadores de órgãos para transplante renal.^{11,12}

CONCLUSÃO:

A perda auditiva neuro-sensorial simétrica pode ser um dos primeiros sintomas da SA, dado a microhematúria ser habitualmente assintomática. Neste estudo verificou-se associação entre a deterioração da função renal e a PA, com atingimento preferencial nas frequências agudas. Mesmo os indivíduos sem queixas subjectivas de hipoacusia devem realizar o exame audiológico, dado poderem apresentar alterações pouco sintomáticas nas frequências agudas. A demonstração de PA neuro-sensorial é um critério importante no diagnóstico clínico de SA, podendo ser determinante para a decisão de prosseguir para estudo genético mutacional.

Referências bibliográficas:

- 1- Alport AC: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J.* 1927 Mar 19;1(3454):504-6.
- 2- Sohar E: A heredo-familial syndrome characterized by renal disease, inner ear deafness, and ocular changes. *Harefuah.* 1954 Oct 15;47(8):161-2.
- 3- Rumpelt HJ: Hereditary nephropathy (Alport syndrome): Correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clin Nephrol.* 1980 May;13(5):203-7.
- 4- Hanson H: The Value of Clinical Criteria in Identifying Patients with X-Linked Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;6(1):198-203.
- 5- Alves F: Dados clínicos e da audição em indivíduos com Síndrome de Alport. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(6):807-14.
- 6- Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumor angiogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2003 Jun;3(6):422-33.
- 7- Alves F: Revisão sobre a perda auditiva na Síndrome de Alport, analisando os aspectos clínicos, genéticos e biomoleculares. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005;71(6):813-9.
- 8- Atkin CL, Gregory MC, Border WA. Alport syndrome. In: Schrier WW, Gottschalk CW. *Diseases of the kidney.* 4th ed., Boston, Little, Brown, 1988. pp.617-641.
- 9- Rigden SP, Mehls O, Jones EH, Valderrábano F. Report on management of renal failure in Europe, XXVI: 1995. The child–adult interface: A report on Alport’s syndrome, 1975–1993. The ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 7:21-7.
- 10- Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, et al. Genetics of classic Alport’s syndrome. *Lancet.* 1988 Oct 29;2(8618):1005-7.
- 11- Pirson Y. Making the diagnosis of Alport’s syndrome. *Kidney Int.* 1999 Aug;56(2):760-75.
- 12- Gubler MC, Heideta L, Antignac C. Syndrome d’Alport ou néphropathie héréditaire hématurique progressive avec surdité. *Nephrol Ther.* 2007 Jun;3(3):113-20.
- 13- Gubler MC, Antignac C, Deschênes G, Knebelmann B, et al. Hétérogénéité génétique, Clinique et morphologique dans le syndrome d’Alport. *Actualités Néphrologiques.* Paris, Flammarion Médecine–Sciences; 1992. pp.15–33.
- 14- Parving A, Newton V. Guidelines for description of inherited hearing loss. *J Audiol Med.* 1995;4:2-5.
- 15- Wester DC, Atkin CL, Gregory MC. Alport syndrome: clinical update. *J Am Acad Audiol.* 1995 Jan;6(1):73-9.