

Manifestações Oculares da Síndrome de Alport: Casuística de um Centro Hospitalar Português

Ocular Manifestations in Alport Syndrome: A Study in a Portuguese Tertiary Center

 Pedro Moreira Martins ¹,  Catarina Cunha Ferreira ¹,  Sofia Teixeira ¹,  António Cardoso-Fernandes ^{2,3},
 Sofia Fonseca ¹,  Ana Marta Gomes ⁴,  Dália Meira ¹

¹ Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Gaia, Portugal

² Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde (MEDCIDS), Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

³ Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Rede de Investigação em Saúde (CINTESIS@RISE), Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁴ Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Gaia, Portugal

Recebido/Received: 2022-10-15 | Aceite/Accepted: 2023-10-10 | Publicado online/Publicado online: 2024-03-11 | Publicado/Published: 2024-03-22

© Author(s) (or their employer(s)) and *Oftalmologia* 2024. Re-use permitted under CC BY 4.0. ou Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e *Oftalmologia* 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY 4.0. ou Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

DOI: <https://doi.org/10.48560/rspo.28276>

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome de Alport (SA) é uma doença hereditária que ocorre por variantes nos genes *COL4A3/4/5*. Padrões de hereditariedade incluem ligado ao X (SALX), autosómica dominante (SAAD) ou recessiva (SAAR) e digénica. As alterações do colagénio tipo IV $\alpha3\alpha4\alpha5$ podem comprometer a estrutura da membrana basal do rim, cóclea e olho. As manifestações oculares incluem erosões corneanas recorrentes, lenticone, retinopatia *dot-and-fleck* e redução da espessura retiniana temporal; apesar de raramente afetarem a visão, a sua deteção pode ajudar no diagnóstico. Neste trabalho são descritas as manifestações oculares de doentes com SA do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

MÉTODOS: Estudo observacional transversal de 38 doentes com SA referenciados da consulta de Nefrologia. Todos realizaram avaliação oftalmológica completa com retinografia, tomografia de coerência ótica de domínio espectral (SD-OCT) da retina e microscopia especular (ME). Foram descritos os principais achados na avaliação oftalmológica, retinografia, ME e SD-OCT. Foi também determinada a espessura das camadas retinianas e o índice de espessura nasal/temporal (IAT – índice atenuação temporal), que foram comparados com um grupo controlo com emparelhamento 1:1.

RESULTADOS: Os doentes com SA tinham uma idade média de 49 anos, 53% eram do sexo feminino e 81% apresentavam variantes do gene *COL4A3*, maioritariamente SAAD. Não foram detetadas alterações corneanas ou lenticone; 4 doentes SAAD apresentavam retinopatia *dot-and-fleck* e 1 doente com variante digénica apresentava diminuição focal da espessura retiniana temporal. Na avaliação com SD-OCT não foi identificado um padrão específico de redução da espessura retiniana, e não existiam alterações no IAT comparativamente ao grupo controlo. A densidade média de células endoteliais era 2717 cels/mm², com área média de 374 μm^2 ; o coeficiente de variação e percentagem de células hexagonais era 32% e 58%, respetivamente, com espessura central de córnea de 538 μm .

CONCLUSÃO: Alterações oculares relacionadas com SA são raramente descritas no SAAD, que têm variantes em heterozigotia do gene *COL4A3/4*. Neste estudo 4 doentes com SAAD apre-

sentavam retinopatia *dot-and-fleck*. Isto contrapõe-se à evidência atual de não-ocorrência de alterações oculares típicas no SAAD, pelo que uma avaliação oftalmológica em todos doentes com SA pode evidenciar informação diagnóstica.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças da Retina; Nefrite Hereditária; Tomografia de Coerência Ótica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alport syndrome (AS) is an inherited disease caused by genetic variants of the *COL4A3/4/5* genes. Inheritance patterns include X-Linked (XLAS), autosomal dominant (ADAS) or recessive (ARAS) and digenic. The integrity of the collagen IV $\alpha3\alpha4\alpha5$ structure is crucial to maintain the network of the kidney, cochlea and the eye basement membranes. Ocular findings can occur in AS: recurrent corneal erosions, lenticonus, dot-and-fleck retinopathy and temporal retinal thinning. While not typically vision threatening, their detection might aid its diagnosis. This report describes the ocular findings of patients with AS in Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

METHODS: Observational cohort of 38 patients with genetically confirmed AS. Patients were referred from the Nephrology department and underwent complete ophthalmologic evaluation with retinography, retinal spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) and specular microscopy (SM). Descriptive statistics were performed to summarize the clinical findings on ophthalmologic evaluation, color fundus photography, SM and SD-OCT; retinal layers thickness and the nasal/temporal thickness ratio (TTI – temporal thinning index) were determined and compared with a 1:1 matched control group.

RESULTS: Mean age of Alport patients was 49 years; 53% of patients were female and 81% had mutations in the *COL4A3* gene, mainly as ADAS. No corneal changes or lenticonus were detected. Four patients with ADAS presented with dot-and-fleck retinopathy and one with digenic inheritance had focal temporal retinal thinning. No specific pattern of retina thickness reduction was identified in the macular SD-OCT analysis of Alport patients and the TTI was similar to the control group. Mean cell count was 2717 cells/mm², with a mean area of 374 μm^2 ; mean coefficient of variation and percentage of hexagonal cells was 32% and 58%, respectively, with a mean central corneal thickness of 538 μm .

CONCLUSION: Disease-related ocular findings are scarcely reported in ADAS, who have a genetic variant in one allele of the *COL4A3/4* genes. In our report 4 patients with ADAS presented with dot-and-fleck retinopathy. This defies the commonly accepted rule that ocular findings are non-existing in ADAS, and a thorough ophthalmologic evaluation of all Alport patients can provide useful diagnostic information.

KEYWORDS: Nephritis, Hereditary; Retinal Diseases; Tomography, Optical Coherence.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Alport (SA) é uma doença hereditária, caracterizada por variantes nos genes *COL4A3*, *COL4A4* ou *COL4A5*. Foi inicialmente descrita pelo Dr. Cecil Alport, em 1927, como uma doença com base familiar e atingimento renal, ocular e auditivo.¹ Existem vários padrões de hereditariedade. Classicamente, o SA ligado ao X (SALX) com comprometimento do *COL4A5* era descrito como representativo de 85% dos casos. Quando ocorrem variantes nos genes *COL4A3* ou *COL4A4* podemos ter uma hereditariedade

autossómica recessiva (SAAR) e autossómica dominante (SAAD) – esta cada vez mais frequentemente diagnosticada, e prevê-se que possa representar uma porção substancial dos doentes com SA. Raramente pode ocorrer hereditariedade digénica (*cis* ou *trans*). Estão descritas mais de 1200 variantes, pelo que o fenótipo clínico é altamente variável.² Esta doença tem uma incidência que varia de forma significativa com a população em estudo, afetando desde 1 em cada 5000 nos Estados Unidos a 1 em 50 000 pessoas na Finlândia.^{3,4} Não existem dados sistematizados relativamente à epidemiologia da doença em Portugal.

Os genes *COL4A3/4/5* são responsáveis pela produção dos

heterodímeros que constituem a molécula de colagénio tipo IV $\alpha3\alpha4\alpha5$. Esta proteína é um componente estrutural essencial para o normal funcionamento das membranas basais do glomérulo renal, da estria vascular da cóclea e do olho.⁵ Do ponto de vista sistémico, a doença caracteriza-se por atingimento renal, que se traduz por aparecimento de hematúria, proteinúria e perda gradual da função renal, podendo ser necessária terapêutica de substituição da função renal ou transplante; pode também existir atingimento do sistema auditivo, tipicamente com surdez neuro-sensorial nas frequências mais agudas, que pode ser parcial ou completa.^{2,6}

No olho, a cadeia $\alpha3\alpha4\alpha5$ é responsável pela integridade da membrana basal de vários tecidos, nomeadamente as camadas de Bowman e Descemet da córnea, a cápsula do cristalino, e as membranas limitante interna e Bruch na retina.⁷ As principais manifestações oculares são as erosões corneanas recorrentes, distrofia corneana polimórfica posterior, opacidades da córnea, arco senil precoce, lenticone anterior, cataratas, retinopatia dot-and-fleck (que pode ser central ou periférica), alargamento do reflexo foveal com sinal de lozenge, retinopatia em bulls-eye, diminuição da espessura retiniana temporal e buracos maculares que podem ser de espessura parcial ou total.⁸⁻¹² A maioria dos doentes não apresenta sintomas visuais, com exceção dos casos de opacificação corneana, lenticone com alteração significativa da curvatura do cristalino ou presença de buracos maculares.

O padrão de atingimento ocular varia de forma significativa com a hereditariedade. No caso do SALX, os homens são mais afetados, com cerca de 50% a apresentarem lenticone, 70%-80% retinopatia dot-and-fleck e 55% redução da espessura da retina temporal; 20% das mulheres apresentam lenticone, 20%-50% retinopatia dot-and-fleck e 30% redução da espessura da retina temporal. As alterações corneanas, mesmo nestes doentes, são raras: <10% apresentam erosões recorrentes de córnea e a distrofia polimórfica posterior é descrita apenas pontualmente. No caso do SAAR, homens e mulheres são afetados de igual forma, não estão descritas alterações corneanas, e a percentagem de doentes com lenticone ou retinopatia dot-and-fleck varia de forma significativa entre estudos, com percentagens a rondar os 50%-70%.¹⁰

Em relação ao SAAD, herdado por variantes em heterozigotia dos genes *COL4A3/4*, o atingimento renal é mais ténue e tardio, contudo, 15% dos doentes podem atingir a doença renal crónica terminal. As manifestações oculares estão menos categorizadas e descritas na literatura, presumindo-se serem praticamente inexistentes.^{13,14}

Assim, os doentes com SA, dependendo do tipo de hereditariedade, têm fenótipos variáveis, sendo necessária uma melhor caracterização oftalmológica dos mesmos. Neste trabalho foi realizada uma avaliação oftalmológica completa, com recurso a exames auxiliares de diagnóstico, como a retinografia, tomografia de coerência ótica de domínio espectral (SD-OCT) e microscopia especular (ME), dos doentes seguidos na consulta de Nefropatias Hereditárias do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho com diagnóstico de SA, confirmado com sequenciação genética, e referenciados ao Departamento de Oftalmologia.

MÉTODOS

DESENHO DE ESTUDO

Estudo observacional transversal conduzido no Departamento de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho de junho a setembro de 2022. Os dados foram obtidos da informação presente nos registos clínicos da consulta externa deste departamento, bem como dos exames auxiliares de diagnóstico (retinografia, SD-OCT e ME) efetuados. Todos os participantes do estudo foram informados detalhadamente sobre o seu objetivo e metodologia e assinaram um consentimento informado, de acordo com os pressupostos da declaração de Helsínquia.

DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Os doentes incluídos no estudo foram referenciados ao Departamento de Oftalmologia pela subespecialidade de Nefropatias Hereditárias do Departamento de Nefrologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho. Foi estabelecido como critério de inclusão a presença de SA com confirmação genética. Foram colhidos os dados demográficos dos doentes, como a idade, género, gene afetado e respetiva variante, padrão de hereditariedade, presença de surdez neuro-sensorial (parcial ou total, com etiologia presumível no SA), regime de diálise e historial de transplante renal (se aplicável), bem como uma avaliação oftalmológica complementada com exames auxiliares de diagnóstico.

INDICADORES

Avaliação Oftalmológica

A avaliação oftalmológica completa incluiu colheita do historial oftalmológico prévio, melhor acuidade visual corrigida (expressa como logMar e amplitude interquartil [AIQ]), pressão intraocular (PIO) através de tonometria de aplanção de Goldmann, biomicroscopia do segmento anterior com descrição dos achados corneanos, do cristalino, ou outros achados de relevo e realização de fundoscopia sob dilatação. Para complementar os achados da avaliação clínica foram realizadas retinografias (Topcon, TRC NW 100), tomografia de coerência ótica de domínio espectral (SD-OCT, Spectralis, Heidelberg Engineering) da retina e microscopia especular (Topcon, SP 2000P).

SD-OCT

Todos os doentes incluídos no estudo realizaram SD-OCT macular (Spectralis, Heidelberg Engineering), com 25 scans horizontais na área de 20°x20° centrada na fóvea, pela mesma técnica ortoptista, de forma a evitar confundidores. Os principais achados qualitativos foram obtidos e descritos. Em relação aos dados quantitativos foi realizado o cálculo da espessura total da retina, camada de fibras nervosas (CFN), camada de células ganglionares (CCG), camada plexiforme interna (CPI), camada nuclear interna

(CNI), camada plexiforme externa (CPE), camada nuclear externa (CNE), epitélio pigmentar da retina (EPR) e o agregado das camadas internas e externas da retina (CIR e CER, respetivamente) de acordo com a segmentação realizada de forma automática pelo *software* Heidelberg, corrigida manualmente para qualquer erro existente. A espessura destas camadas foi avaliada nas 9 áreas do círculo de 6 mm do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS),¹⁵ uma grelha centrada na fóvea com círculos de 1, 3 e 6 mm de diâmetro, cuja distribuição segundo a orientação espacial define as seguintes áreas: subfoveal (SF), nasal interna (NI), nasal externa (NE), temporal interna (TI), temporal externa (TE), superior interna (SI), superior externa (SE), inferior interna (II) e inferior externa (IE), não sendo reportados valores para a CFN na zona SF por ausência anatómica da mesma nesta localização. Foi também determinada a espessura da coróide na área subfoveal (CSF) de forma manual.

Os dados quantitativos foram posteriormente comparados com um grupo controlo, selecionado de forma aleatória da consulta geral de Oftalmologia, com emparelhamento 1:1 segundo o género e idade. Critérios de exclusão no grupo controlo incluíam doença oftalmológica ou sistémica prévia ou ativa, uso de medicação e presença de erro refrativo com equivalente esférico >3,5 dioptrias.

Foi também calculada a relação entre a espessura da retina nasal e a retina temporal (IAT – Índice de Afinamento Temporal), segundo a fórmula descrita por Ahmed F¹⁶: $[(NI+NE)-(TI+TE)]/(NI+NE)*100 = IAT$, em todos os participantes. Esta relação permite evidenciar a diminuição da espessura da retina temporal, uma vez que a retina nasal não é tipicamente afetada no SA. Foi realizada uma segmentação dos dados obtidos do grupo controlo e grupo de estudo segundo uma distribuição por faixas etárias (dos 18-39, 40-59, 60-80 anos), e comparados os valores obtidos entre os 2 grupos.

Para todas as análises de espessura retiniana e comparação com grupo controlo foi escolhido o olho direito, exceto aquando da presença de patologias que alterassem de forma significativa as medições. Assim, foi escolhido o olho esquerdo no grupo Alport em 2 doentes com ambliopia associada a tração vitreomacular com distorção da arquitetura das camadas da retina e 1 com amaurose unilateral.

ME

Todos os doentes incluídos no estudo realizaram ME. Foram obtidas as principais alterações, de forma qualitativa, e os valores referentes à densidade celular (células/mm²), área das células (µm²), coeficiente de variação (%), percentagem de células hexagonais (%) e espessura central da córnea (µm). Os resultados obtidos foram comparados com uma base normativa da população caucasiana, descrita por Duman R,¹⁷ e determinados os casos que se desviavam dos pontos de corte descritos para esta população.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp, Armonk, New York), utilizando

0,05 como nível de significância. Variáveis contínuas foram descritas utilizando médias e desvios-padrões quando normalmente distribuídas, ou utilizando medianas e intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram descritas utilizando frequências absolutas e relativas. Para comparar a espessura das diferentes camadas da retina e o IAT entre os grupos Alport e controlo, foi utilizado o teste t para amostras independentes, utilizando dados de apenas um dos olhos de cada doente, como descrito, e excluindo da análise os parâmetros para os quais não foi possível obter resultados.

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS

O estudo incluiu 38 (25 famílias) dos 48 doentes referenciados da consulta de Nefropatias Hereditárias: 1 foi excluído por ausência de diagnóstico genético de SA e 9 por não comparecerem à consulta de Oftalmologia. As características demográficas e clínicas dos doentes com SA estão descritas na *Tabela 1*. A idade média do grupo Alport foi de 49,2 (desvio padrão [DP] – 15,22) anos; 41,7 (18,3) anos nos doentes do sexo masculino com SALX (SALX-M), 56 (12,3) anos nos doentes do sexo feminino com SALX (SALX-F) e 48,4 (14,4) anos nos doentes com SAAD. Cerca de 53% eram do sexo feminino. O gene mais comumente mutado foi o *COL4A3*, em 20 famílias (31 doentes), seguido do *COL4A5* (5 famílias, 6 doentes), e o *COL4A4*, num doente. O padrão de hereditariedade mais comum foi o autossómico dominante (20 famílias, 30 doentes), seguido do SALX (5 famílias, 6 doentes, 3 homens e 3 mulheres); adicionalmente, foram incluídos no estudo 1 doente do sexo feminino com SAAR (76 anos) e 1 do sexo masculino com variante digénica em trans (*COL4A3* c.2954G>T e *COL4A3* c.4421T>C) com 50 anos. Onze variantes foram descritas: a mais comum, presente em 14 famílias - 20 doentes (56% da amostra), todos com SAAD, foi a c.1219G>C. Sete doentes apresentavam surdez neuro-sensorial parcial, 5 encontravam-se sob diálise peritoneal e 1 sob hemodiálise; 1 doente tinha recebido transplante renal de cadáver, e outros 4 encontravam-se em lista de espera.

O grupo controlo incluiu 38 doentes, com emparelhamento de 1:1 segundo o género e a idade com o grupo Alport; 52,6% dos doentes eram do sexo feminino e a idade média era de 49,1 (DP 14,9) anos, sem diferença estatisticamente significativa para o grupo Alport ($p=0,95$).

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Relativamente aos antecedentes oftalmológicos, 2 doentes apresentavam ambliopia anisométrica, 1 doente tinha sido submetido a *laser-assisted in situ keratomileusis* (LASIK) bilateralmente, 1 doente apresentava amaurose unilateral após cirurgia de excisão de meningioma da bainha do nervo ótico, e uma doente apresentava alta miopia bilateral. O logMar da mediana da acuidade visual (AIQ) do olho direito foi 0 (0), 0,2 (0,2) e 0 (0) nos doentes com SALX-M, SALX-F e SAAD, respetivamente, e 0 (0), 0 (0,4) e 0 (0) para o olho

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e oftalmológica da amostra analisada.

Sociodemográfica	Alport			Controlo
	SALX-M	SALX-F	SAAD	
Famílias (%) [n]	3 (12) [3]	3 (12) [3]	20 (80) [30]	[38]
Idade - anos, média (DP)	41,7 (18,3)	56 (12,3)	48,4 (14,4)	49,05 (14,91)
Sexo feminino, n (%)			16 (53,3)	20 (52,6)
Caracterização Alport				
Gene, famílias (%) [n]				
COL4A3	0 (0)	0 (0)	20 (80) [29]	
COL4A4	0 (0)	0 (0)	1 (4) [1]	
COL4A5	3 (12) [3]	3 (12) [3]	0 (0)	
Variante, famílias (%) [n]				
c.1219 G>C	0 (0)	0 (0)	14 (56) [20]	
c.2954 G>T	0 (0)	0 (0)	1 (4) [3]	
c.1786 G>C	0 (0)	0 (0)	1 (4) [1]	
c.2657-1 G>T	0 (0)	0 (0)	1 (4) [1]	
c.3829 G>A	0 (0)	0 (0)	1 (4) [1]	
c.3861delinsCTC	0 (0)	0 (0)	1 (4) [1]	
c.898 G>A	0 (0)	0 (0)	1 (4) [1]	
c.4315+1 G>A	1 (4) [1]	1 (4) [1]	0 (0)	
c.1303 G>A	1 (4) [1]	1 (4) [1]	0 (0)	
c.3346 G>A	1 (4) [1]	0 (0)	0 (0)	
Não reportado	0 (0)	0 (0)	2 (8) [2]	
Surdez neuro-sensorial parcial, n (% do total)	1 (2,6)	0 (0)	6 (15,8)	
Diálise, n (% do total)				
DPT	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)	
HD	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)	
Transplante renal, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	

AV – acuidade visual; AIQ – amplitude interquartil; n – número; DP – desvio padrão; DPT – diálise peritoneal; HD: hemodiálise; LASIK – *laser-assisted in situ keratomileusis*; NO – nervo ótico; OD – olho direito; OE – olho esquerdo; PIO – pressão intra-ocular; SALX-M – síndrome de Alport ligado ao X, sexo masculino; SALX-F - síndrome de Alport ligado ao X, sexo feminino; SAAD - síndrome de Alport autossómica dominante. O doente com SAAR e o doente com variante digénica são descritos no corpo de texto.

esquerdo nos doentes com SALX-M, SALX-F e SAAD. A PIO média encontrava-se no intervalo 14,7-17 mmHg nos grupos descritos. À biomicroscopia do segmento anterior não foram detetadas alterações corneanas em nenhum dos doentes avaliados. Três doentes tinham sido submetidos a facoemulsificação de catarata (2 bilateralmente e 1 unilateralmente, não existindo referência na informação clínica de lenticone prévio); 5 doentes (9 olhos) apresentavam cataratas cortico-nucleares, não sendo detetado lenticone anterior ou posterior em nenhum doente. No que diz respeito à fundoscopia, 1 doente apresentava retinopatia *dot-and-fleck* macular; 4 doentes apresentavam retinopatia *dot-and-fleck* periférica – todos com SAAD, com idades entre os 43 e os 63 anos (Fig. 1). Não foram detetadas alterações oftalmológicas adicionais.

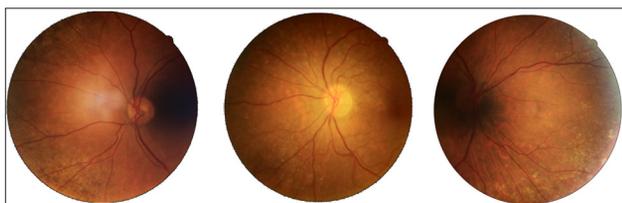


Figure 1. 3 casos de SAAD com retinopatia *dot-and-fleck* periférica, com as clássicas lesões amareladas puntiformes (setas), aqui evidentes na retina nasal.

SD-OCT

No que diz respeito à avaliação por SD-OCT 2 doentes com ambliopia anisométrica apresentavam tração vítreo-macular com alteração da arquitetura da retina. Um doente com variante digénica em *trans* apresentava estreitamento focal da retina temporal, sinal descrito como característico de maculopatia Alport (Fig. 2).

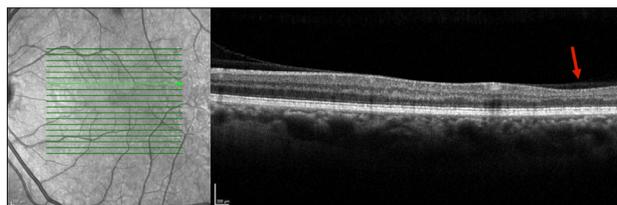


Figure 2. Doente com SA por variante digénica com a característica diminuição focal da espessura retiniana temporal (seta).

A espessura das camadas da retina dos doentes com SA e do grupo controlo está descrita na Tabela 2. Verificou-se uma redução da espessura retiniana estatisticamente significativa, por comparação com o grupo controlo, na espessura total da retina nas zonas NI, TI, TE e II; na CFN nas zonas NE, SE, II e IE; na CCG na zona TE; na CPI nas zonas TI, TE e II; no EPR nas zonas NI, NE, TI, TE, SI, II e IE; nas CIR nas zonas NI, TI,

Tabela 2. Comparação da espessura retiniana e coróide obtida com OCT de acordo com a camada e zona, baseada nas 9 localizações do círculo de 6 mm de ETDRS, entre o grupo Alport e o grupo controlo.

	SF	NI	NE	TI	TE	SI	SE	II	IE
Retina - Média (DP)									
Alport	268,05 (17,91)	336,05 (16,43)	310,87 (16,39)	320,87 (15,74)	275,89 (13,77)	325,97 (52,07)	304,81 (15,53)	332,95 (17,21)	290,67 (15,27)
Controlo	276,76 (22,64)	345,68 (16,27)	316,82 (14,58)	330,79 (15,4)	284,05 (13,65)	343,26 (15,99)	308,87 (13,38)	341,97 (16,58)	295,74 (12,89)
<i>p</i>	0,067	0,012	0,099	0,007	0,011	0,054	0,229	0,023	0,126
CFN - Média (DP)									
Alport	- a	19,92 (2,19)	45,24 (7,58)	16,47 (1,43)	18,5 (5,12)	22,03 (2,84)	33,59 (4,85)	24,68 (3,08)	35,14 (5,14)
Controlo	-	20,97 (2,38)	48,55 (6,4)	17,11 (1,35)	18,58 (1,41)	23,29 (2,72)	36,34 (5,19)	26,16 (3,24)	38,26 (5)
<i>p</i>	-	0,05	0,043	0,051	0,927	0,052	0,021	0,046	0,01
CCG - Média (DP)									
Alport	15,32 (3,99)	49,13 (5,84)	37,97 (4,15)	46,5 (5,39)	34,89 (3,82)	50 (5,32)	38,76 (3,47)	51,11 (5,48)	36 (4,26)
Controlo	16,26 (4,81)	51,32 (4,75)	38,58 (3,5)	48,18 (4,78)	36,79 (3,26)	51,84 (4,53)	38,13 (3,8)	52,58 (5,22)	36,03 (3,45)
<i>p</i>	0,354	0,078	0,494	0,154	0,023	0,108	0,459	0,234	0,997
CPI - Média (DP)									
Alport	20,61 (3,04)	40,71 (4,42)	29,45 (3,1)	39,18 (4,18)	30,92 (3,15)	40 (4,43)	30,89 (2,67)	39,89 (4,08)	29,33 (3,32)
Controlo	21,32 (4,44)	42,29 (3,26)	29,79 (2,73)	41,5 (3,34)	32,53 (3,06)	41,45 (3,2)	30,5 (3,02)	41,71 (3,33)	29,16 (3,11)
<i>p</i>	0,418	0,08	0,611	0,009	0,027	0,107	0,554	0,037	0,815
CNI - Média (DP)									
Alport	18,63 (5,33)	40,84 (4,45)	35,18 (2,75)	37,5 (4,07)	33,03 (2,55)	40,32 (3,39)	34,97 (2,97)	41,26 (3,61)	33,67 (3,02)
Controlo	19,68 (5,17)	41,16 (3,58)	35,13 (2,23)	38,24 (3,48)	34,13 (2,8)	41,16 (4,81)	34,63 (3,76)	42,18 (5,07)	33,74 (3,41)
<i>p</i>	0,385	0,734	0,927	0,398	0,076	0,380	0,664	0,365	0,926
CPE - Média (DP)									
Alport	25,68 (5,75)	33,26 (10,09)	29,42 (5,93)	28,66 (5,06)	26,18 (2,43)	32,18 (7,69)	27,19 (3,03)	32,55 (7,97)	27,08 (3,75)
Controlo	26,89 (6,63)	32,89 (8,82)	28,45 (3,64)	30,05 (3,64)	26,89 (2,23)	33,32 (8,17)	26,95 (2,51)	34,71 (9,33)	28,34 (3,71)
<i>p</i>	0,398	0,886	0,391	0,172	0,188	0,536	0,707	0,282	0,151
CNE - Média (DP)									
Alport	89,92 (10,36)	70,63 (13,59)	56,29 (9,69)	71,34 (9,45)	56,53 (8,93)	68,89 (11,03)	61,08 (8,02)	64,13 (12,18)	53,11 (8,43)
Controlo	92,87 (14,15)	74,79 (10,65)	58,11 (6,55)	74,45 (8,24)	58,89 (8,29)	70,74 (9,92)	63,68 (6,61)	64,63 (12,73)	53,61 (7,41)
<i>p</i>	0,304	0,142	0,342	0,131	0,235	0,446	0,129	0,862	0,789
EPR - Média (DP)									
Alport	15,74 (1,52)	14,32 (1,47)	12,39 (1,55)	13,45 (1,2)	11,95 (1,01)	14,47 (1,61)	13 (1,58)	13,39 (1,26)	12 (1,04)
Controlo	16,32 (1,95)	15,24 (1,81)	13,34 (2,2)	14,47 (1,84)	12,55 (1,39)	15,53 (1,94)	13,66 (1,7)	14,37 (1,67)	12,71 (1,37)
<i>p</i>	0,153	0,017	0,033	0,005	0,033	0,012	0,087	0,005	0,015
CIR - Média (DP)									
Alport	180,39 (19,05)	254,87 (16,46)	233,39 (16,41)	240,47 (15,71)	201,66 (19,26)	254,05 (17,12)	226,54 (15,32)	254,71 (17,05)	217,64 (20,68)
Controlo	190,71 (28,24)	263,55 (16,24)	238,79 (14,59)	249,76 (14,35)	206,87 (12,77)	261,84 (15,59)	229,97 (13,3)	262,74 (16,11)	218,76 (13,23)
<i>p</i>	0,066	0,023	0,134	0,009	0,169	0,042	0,303	0,038	0,780
CER - Média (DP)									
Alport	87,68 (3,97)	81,13 (2,65)	77,39 (2,43)	79,68 (2,52)	76,66 (2,55)	79,97 (2,63)	78,32 (2,72)	78,26 (2,61)	75,97 (2,38)
Controlo	88,79 (3,68)	82 (3,37)	78,21 (3,01)	81 (3,25)	77,29 (2,87)	81,71 (3,98)	79,05 (3,31)	79,37 (3,2)	76,76 (2,78)
<i>p</i>	0,213	0,216	0,198	0,052	0,314	0,028	0,302	0,103	0,195
CSF - Média (DP)									
Alport	317,37 (87,84)								
Controlo	304,29 (67,14)								
<i>p</i>	0,468								

CCG – camada de células ganglionares; CER – camadas externas da retina; CFN – Camada de fibras nervosas; CIR – camadas internas da retina; CNE – camada nuclear externa; CNI – camada nuclear interna; CPE – camada plexiforme externa; CPI – camada plexiforme interna; CSF – coróide subfoveal; DP – desvio padrão; EPR – epitélio pigmentar da retina; ETDRS – *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; II – inferior interna; IE – inferior externa; NE – nasal externa; *p* – valor *p*; NI – nasal interna; SE – superior externa; SF – subfoveal; SI – superior interna; TE – temporal externa; TI – temporal interna. a Na zona SF não existe a CFN.

SI e II e nas CER na zona SI. Não se verificou um aumento significativo da espessura comparativamente ao grupo controlo em nenhuma das subsecções analisadas. A espessura da coróide foi superior no grupo Alport (317,4 vs 304,29) mas esta diferença não alcançou relevância estatística.

Relativamente ao IAT, obtivemos um valor de 8,05 (DP 1,75) e 7,16 (DP 1,97) para o grupo Alport e grupo controlo, respetivamente, para as idades comprometidas entre os 18-39 anos; 7,75 (DP 2,22) e 7,47 (DP 1,46) para as idades comprometidas entre os 40-59 anos; e 7,33 (DP 2,61) e 6,62 (DP 0,68) para as idades entre os 60-80 anos. Apesar do IAT ser mais elevado no grupo Alport, traduzindo uma redução da espessura da retina temporal, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas (valor *p* de 0,311; 0,643 e 0,446, respetivamente). É importante referir que não existiram diferenças relevantes dos resultados relativos à espessura das camadas retinianas e ao IAT entre os diferentes padrões de hereditariedade.

ME

Os achados relativos à ME encontram-se descritos na Tabela 3. A densidade celular média foi 2717,4 (DP 322,18) células/mm². Oito olhos (5 doentes) apresentavam aumento da densidade celular quando comparados com a base de dados estandardizada descrita, e 8 olhos (5 doentes) apresentavam uma redução do mesmo parâmetro. A área celular média foi de 374,8 (DP 60) μm², com 7 olhos a apresentarem uma área celular aumentada e 5 com redução. O coeficiente de variação e a percentagem de células hexagonais foram de 31,7 (DP 5) e 58,38 (DP 10,1) %, respetivamente, sem casos fora dos pontos de corte. A espessura central da córnea foi de 538,1 (DP 108,6) μm, com 3 olhos com aumento de espessura e 7 com redução destes parâmetros por comparação com os valores normais. De referir que as alterações descritas foram de reduzida magnitude e podendo apenas representar variações estatísticas entre duas populações. Relativamente à avaliação qualitativa, a ME foi classificada como normal em 37 doentes. Notavelmente, 1 doente com 19 anos e SAAD apresentava áreas focais inespecíficas de perda de células endoteliais.

DISCUSSÃO

A síndrome de Alport é uma entidade clínica altamente heterogénea, com atingimento multiorgânico. Considerada uma das principais etiologias hereditárias de insuficiência renal,¹⁸ o seu impacto ocular é descrito de forma pontual na

literatura. Apesar de a maioria das manifestações serem benignas, raramente sintomáticas ou com atingimento da acuidade visual (com exceção do atingimento corneano, presença de lenticone ou buracos maculares), a sua análise é fulcral como auxílio no diagnóstico e na gestão destes doentes.

O atingimento ocular varia de forma significativa com o padrão de hereditariedade, sendo que o SAAR e SALX encontram-se relativamente bem descritos na literatura. O SAAD, previamente considerado raro, é cada vez mais diagnosticado (variantes heterozigóticas nos genes COL4A3/COL4A4 podem afetar 1 em cada 106 indivíduos).^{19,20} Alguns estudos já documentaram a sua prevalência na população portuguesa: numa coorte que incluiu 60 doentes com hematúria de origem incerta e história familiar/atingimento sistémico sugestivo de síndrome de Alport, sem relações familiares entre si, 62,5% apresentavam variantes dos genes COL4A3/COL4A4; a variante *c.1219G>C* foi encontrada em múltiplas famílias (tal como no nosso trabalho), sugerindo um efeito fundador da mesma. Nesta coorte a prevalência de SALX também foi inferior ao descrito na literatura.^{21,22} No SAAD o atingimento ocular foi documentado apenas de forma esporádica. Colville *et al*,¹³ em 2000, descreveu 2 famílias com SAAD associado a manifestações hematológicas e nenhum doente apresentava manifestações oculares. Um estudo multicêntrico recentemente realizado por Furlano *et al*¹⁴ analisou 82 famílias com SAAD, das quais 75 indivíduos foram sujeitos a avaliação oftalmológica completa. Destes, apenas 2 apresentavam alterações potencialmente relacionadas com SA: 1 doente, utilizador crónico de lentes de contacto, apresentava erosões corneanas recorrentes, e outro distrofia corneana (no entanto, não é descrito no artigo ou no material suplementar o tipo de distrofia de córnea, que permitira estabelecer um nexo de causalidade com SA). Uma revisão sistemática por Matthaiou *et al*¹⁹ analisou 777 doentes de 258 famílias com SAAD; destes, 16 (3%) apresentavam alterações oculares. Contudo, as alterações oculares são apresentadas de forma errática e pouco sistematizada; os autores do artigo caracterizam a sua descrição como heterogénea e abrangendo um grande número de alterações, algumas podendo não estar, de todo, relacionadas com o SA. Notavelmente, um dos trabalhos incluídos na revisão sistemática, por Nozu *et al*,²³ descreve como “alteração ocular relacionada com SA” um doente com degenerescência macular relacionada com a idade.

Em Portugal, as alterações oculares do SA estão pouco estudadas. Os trabalhos mais exaustivos foram elaborados por Nabais Sá.²⁴ Na amostra analisada, 33% dos doentes do

Tabela 3. Descrição da microscopia especular e comparação com valores padrão.

	Densidade celular (células/mm ²)	Área celular (μm ²)	Coefficiente de variação (%)	Percentagem de células hexagonais (%)	Espessura central de córnea (μm)
Média, (DP)	2717,4 (322,18)	374,8 (60)	31,7 (5)	58,38 (10,1)	538,1 (108,6)
Classificação, n de olhos (%)					
Aumento	8 (10,5)	7 (9,2)	0 (0)	0 (0)	3 (3,9)
Redução	8 (10,5)	5 (6,6)	0 (0)	0 (0)	7 (9,2)

n – número; DP – desvio padrão.

sexo masculino com SALX apresentavam lenticone e 50% retinopatia *dot-and-fleck*; nenhum doente do sexo feminino apresentava lenticone e apenas 26% apresentavam retinopatia característica. No que diz respeito ao SAAR, 33% apresentavam lenticone e 63% retinopatia; por comparação, nenhum doente com SAAD apresentava lenticone e 3 (9% da amostra) apresentavam retinopatia *dot-and-fleck*. Novamente, o trabalho supracitado não entra em detalhe sobre o padrão de *dot-and-fleck* identificado ou o restante perfil oftalmológico dos pacientes envolvidos.

Neste estudo pretendeu-se clarificar o atingimento ocular no SA. Das famílias incluídas na amostra, 80% apresentavam SAAD, por variantes em heterozigotia no gene *COL4A3* ou *COL4A4*. As restantes representam uma percentagem residual dos casos, com apenas 5 famílias com SALX, 1 doente com SAAR e outro com variante digénica em *trans*.

No que diz respeito aos achados encontrados, não foram detetadas alterações corneanas ou do cristalino características; os doentes pseudofáquicos foram submetidos a cirurgia de catarata no nosso centro hospitalar, e não existiam registos de historial de lenticone. Isto vai de encontro ao descrito na escassa literatura para o SAAD, mas difere no que diz respeito ao SAAR ou SALX, em que a percentagem de doentes com lenticone pode atingir os 50%; isto pode dever-se a um padrão de variantes diferente dos restantes ensaios (de referir que as variantes encontradas no nosso trabalho são do tipo *splice-site* ou *missense*, menos associadas a manifestações oculares^{25,26}), por comparação com os dados internacionais ou da amostra analisada por Nabais Sá, ou simplesmente por um baixo poder amostral do nosso estudo.

Em relação aos achados fundoscópicos, não foram detetadas alterações nos doentes com SALX, cuja percentagem de doentes com retinopatia *dot-and-fleck*, central ou periférica, pode chegar aos 70%,¹⁰ o que novamente pode ser explicado pelas razões acima elencadas. O doente com SAAR também não apresentava alterações fundoscópicas. Em relação ao SAAD, 4 doentes (10,5%) apresentavam retinopatia *dot-and-fleck*, sendo que 1 (2,6%) tinha atingimento central. Estes achados diferem bastante da literatura internacional, que refere que a percentagem de doentes com retinopatia é residual, com percentagens inferiores a 5%,^{14,19} mas encontram-se em linha com a evidência disponível na população portuguesa.²⁴

Relativamente à análise do SD-OCT, poucos achados foram encontrados: apenas um doente com variante digénica em *trans* apresentava diminuição focal da espessura da retina temporal. A diminuição da espessura da retina temporal pode afetar até 90% dos doentes com SAAR e 30%-50% dos doentes com SALX^{16,27}; novamente, os doentes com SALX incluídos neste estudo não demonstraram alterações classicamente associadas com o SA. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa da espessura retiniana em várias camadas e em múltiplas localizações, sem padrão específico. As zonas temporais parecem ser as mais afetadas, mas redução da espessura nasal, inferior e superior também foram detetadas em múltiplas camadas. Savige ava-

liou a espessura retiniana em doentes com SALX e SAAR; nestes, foi detetado uma redução significativa da espessura retiniana total na zona temporal, superior e inferior, e uma redução importante da espessura da membrana limitante interna e do EPR (algo também de ressaltar no nosso artigo, onde ocorreu uma redução da espessura desta camada no grupo Alport em 7 das 9 áreas analisadas). Esta alteração do EPR já foi observada em modelos experimentais Bull-Terrier do SA descrito pelo mesmo autor. Dano nestas camadas, importantes na homeostasia retiniana, podem estar na base da retinopatia *dot-and-fleck* observada nestes doentes.⁷ Adiyeye *et al*²⁸ também demonstrou a redução da espessura retiniana macular temporal e da CFN peripapilar temporal, superior e inferior. Relativamente ao IAT, as diferenças detetadas no nosso estudo, apesar de apontarem para um maior índice no grupo Alport, não obtiveram significância estatística. Vários autores utilizaram este índice na avaliação de doentes com SAAR ou SALX, e concluíram que existem diferenças estatisticamente significativas comparativamente com controlos saudáveis, e que o índice pode ser uma importante ferramenta no diagnóstico e até na distinção entre diferentes tipos de hereditariedade.^{16,29,30} A ausência de resultados relevantes no nosso trabalho pode dever-se à maior preponderância de doentes com SAAD e às variantes encontradas nos doentes com SALX.

A ME confirmou os achados da biomicroscopia do segmento anterior: raras alterações (e de magnitude reduzida) foram detetadas na avaliação qualitativa ou nos parâmetros descritos. Somente um doente com 19 anos e SAAD apresentava áreas focais de perda de células endoteliais, num padrão inespecífico que não pode ser atribuído ao SA. Poucos estudos avaliaram a contribuição da ME para o diagnóstico de SA. Um estudo na população tailandesa em 1991³¹ demonstrou que 64% dos doentes com SA apresentavam distrofia corneana polimórfica posterior, com as características lesões anulares visíveis na ME. Vários estudos desde então têm contrariado esta teoria e acredita-se que esta distrofia seja um achado raro, independentemente da hereditariedade.³²⁻³⁵ Apenas um estudo comparou os valores paramétricos obtidos da ME de doentes com SALX (10 doentes na amostra, 3 com erosões corneanas recorrentes) com um grupo controlo, com uma redução estatisticamente significativa da densidade celular e da percentagem de células hexagonais, e um aumento da área celular³⁶; os achados do presente estudo são congruentes com a ausência das restantes manifestações oculares na nossa amostra de doentes com SALX, e ausência de alterações corneanas nos doentes com SAAR ou SAAD.

LIMITAÇÕES

O nosso trabalho apresenta algumas limitações. O facto de ser um estudo envolvendo um único centro hospitalar pode induzir um viés relativamente à população analisada, e pode não ser representativo e adaptável à população nacional. Apesar de ser uma patologia rara, conseguimos obter uma amostra de casos relativamente alta, por comparação com outros trabalhos publicados, mas para que

conclusões definitivas possam ser retiradas, estudos multicêntricos, eventualmente envolvendo vários países, e com maior poder amostral, são necessários. Além disso, poderá ser argumentado que outros exames complementares podem ser mais sensíveis e com maior poder diagnóstico nestes casos.

CONCLUSÃO

A síndrome de Alport é uma entidade clínica altamente heterogénea e cujas manifestações estão dependentes do padrão de hereditariedade. Em linha com a evidência atual, o SAAD parece ser uma entidade bastante mais comum do que previamente pensado, e representa a larga maioria dos doentes na amostra estudada. Alterações corneanas e do cristalino são potencialmente inexistentes no SAAD, e, apesar de comuns no SALX e SAAR, parecem não ocorrer na nossa população. A retinopatia *dot-and-fleck*, um achado comum no SALX e SAAR, mas considerado raro no SAAD, pode ser mais frequente do que o previamente pensado, e ocorreu em 10,5% da nossa amostra. A redução da espessura da retina temporal, outro achado descrito frequentemente noutros padrões de hereditariedade, não ocorre de forma clinicamente relevante em doentes com SAAD, e o IAT não aparenta ser uma ferramenta útil na deteção destes doentes. Os resultados do nosso estudo encorajam a que todos os doentes com SA, independentemente da hereditariedade, sejam submetidos a uma avaliação oftalmológica completa, pois os achados, apesar de raramente provocarem alterações visuais, podem auxiliar no diagnóstico precoce desta patologia.

AGRADECIMENTOS / ACKNOWLEDGEMENTS

Os autores do trabalho gostariam de agradecer a disponibilidade do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, que permitiu a recolha de dados e realização de exames complementares de diagnóstico.

CONTRIBUTORSHIP STATEMENT / DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO:

PMM, CF: Contribuição substancial para o desenho de estudo, aquisição, interpretação dos dados, esteve envolvida na escrita e revisão do manuscrito, aprovou a versão a ser submetida, assume responsabilidade pela veracidade dos dados e da escrita e assegura-se que todas as questões relacionadas com a integridade do mesmo sejam investigadas e orientadas.

ST: Contribuição substancial para a aquisição, interpretação dos dados, esteve envolvida na escrita e revisão do manuscrito, aprovou a versão a ser submetida, assume responsabilidade pela veracidade dos dados e da

escrita e assegura-se que todas as questões relacionadas com a integridade do mesmo sejam investigadas e orientadas.

ACF, DM: Envolvimento na análise estatística dos dados obtidos, na escrita e revisão do manuscrito, aprovou a versão a ser submetida, assume responsabilidade pela veracidade dos dados e da escrita e assegura-se que todas as questões relacionadas com a integridade do mesmo sejam investigadas e orientadas.

SF, AMG: Contribuição substancial para o desenho de estudo, forneceu uma contribuição fulcral na revisão intelectual do trabalho, aprovou a versão a ser submetida, assume responsabilidade pela veracidade dos dados e da escrita e assegura-se que todas as questões relacionadas com a integridade do mesmo sejam investigadas e orientadas.

Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

PMM, CF: Substantial contribution to study design, acquisition, interpretation of data, was involved in writing and reviewing the manuscript, approved the version to be submitted, takes responsibility for the veracity of the data and writing and ensures that all issues related to the integrity of the manuscript are investigated and addressed.

ST: Substantial contribution to the acquisition, interpretation of the data, was involved in the writing and revision of the manuscript, approved the version to be submitted, takes responsibility for the veracity of the data and the writing and ensures that all issues related to its integrity are investigated and orientated.

ACF, DM: Involvement in the statistical analysis of the data obtained, in the writing and revision of the manuscript, approved the version to be submitted, takes responsibility for the veracity of the data and the writing and ensures that all issues related to the integrity of the manuscript are investigated and addressed.

SF, AMG: Substantial contribution to the study design, provided a central contribution in the intellectual revision of the work, approved the version to be submitted, takes responsibility for the veracity of the data and writing and ensures that all issues related to the integrity of the same are investigated and orientated.

All the authors have read and approved the final manuscript.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J*. 1927;1:504-6.
- Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24: 364-75.
- Hasstedt SJ, Atkin CL. X-linked inheritance of Alport syndrome: family P revisited. *Am J Hum Genet*. 1983;35:1241-51.
- Pajari H, Kääriäinen H, Muhonen T, Koskimies O. Alport's syndrome in 78 patients: epidemiological and clinical study. *Acta Paediatr*. 1996;85:1300-6.
- Kabsova A, Azar DT, Bannikov GA, Campbell KP, Durbeej M, Ghohestani RF, et al. Compositional differences between infant and adult human corneal basement membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4989-99.
- Larangeiro J, Sá MJ, Oliveira JP, Moura CP, Santos M. Perfil audiométrico em homens com síndrome de Alport; *Rev Port Otorrinolaringol Cir Cabeça Pescoço*. 1970;51:95-100.
- Savige J, Liu J, DeBuc DC, Handa JT, Hageman GS, Wang YY, et al. Retinal basement membrane abnormalities and the retinopathy of Alport syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:1621-7.
- Arnott EJ, Crawford MD, Toghil PJ. Anterior lenticonus and Alport's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1966;50:390-403.
- Rahman W, Banerjee S. Giant macular hole in Alport syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:314-5.
- Savige J, Sheth S, Leys A, Nicholson A, Mack HG, Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:703-9. doi: 10.2215/CJN.10581014.
- Savige J, Wang Y, Crawford A, Smith J, Symons A, Mack H, et al. Bull's eye and pigment maculopathy are further retinal manifestations of an abnormal Bruch's membrane in Alport syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2017;38:238-44. doi: 10.1080/13816810.2016.1210648.
- Shaw EA, Colville D, Wang YY, Zhang KW, Dagher H, Fasset R, et al. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:104-8. doi: 10.1093/ndt/gfl607.
- Colville D, Wang YY, Jamieson R, Collins F, Hood J, Savige J. Absence of ocular manifestations in autosomal dominant Alport syndrome associated with haematological abnormalities. *Ophthalmic Genet*. 2000;21:217-25.
- Furlano M, Martínez V, Pybus M, Arce Y, Crespi J, Venegas MdP, et al. Clinical and genetic features of autosomal dominant Alport syndrome: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2021;78:560-70.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.326.
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*; 1991;98:786-806.
- Ahmed F, Kamae KK, Jones DJ, Deangelis MM, Hageman GS, Gregory MC, et al. Temporal macular thinning associated with X-linked Alport syndrome. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:777-82. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1452.
- Duman R, Tok Çevik M, Görkem Çevik S, Duman R, Perente İ. Corneal endothelial cell density in healthy Caucasian population; *Saudi J Ophthalmol*. 2016;30:236-9. doi: 10.1016/j.sjopt.2016.10.003.
- Leung JC. Inherited renal diseases. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10:95-100. doi: 10.2174/157339631002140513101755.
- Matthaiou 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;13:1025-36. doi: 10.1093/ckj/sfz176.
- Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:2273-90. doi: 10.1681/ASN.2020071065.
- Nabais Sá MJ, Sampaio S, Oliveira A, Alves S, Moura CP, Silva SE, et al. Collagen type IV-related nephropathies in Portugal: pathogenic COL4A5 mutations and clinical characterization of 22 families. *Clin Genet*. 2015;88:462-7.
- Nabais Sá MJ, Storey H, Flinter F, Nagel M, Sampaio S, Castro R, et al. Collagen type IV-related nephropathies in Portugal: pathogenic COL4A3 and COL4A4 mutations and clinical characterization of 25 families. *Clin Genet*. 2015;88:456-61.
- Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23:158-68. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4.
- Sá MJ. Alport Syndrome: Clinical and molecular study of Portuguese families. [accessed Jan 2022] Available from: <https://repositorio-abertouppt.handle/10216/84789>; 2014;
- Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2603-10.
- Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:649-57.
- Usui T, Ichibe M, Hasegawa S, Miki A, Baba E, Tanimoto N, et al. Symmetrical reduced retinal thickness in a patient with Alport syndrome. *Retina*; 2004;24:977-9.
- Adıyeye SK, Ture G, Mutlubaş F, Aytoğan H, Vural O, Uzak-

- gider NK, et al. Increased subfoveal choroidal thickness and retinal structure changes on optical coherence tomography in pediatric Alport syndrome patients. *J Ophthalmol.* 2019;2019:6741930. doi: 10.1155/2019/6741930.
29. Bloch E, Clarke KM, Shalchi Z, Shunmugam M, Storey H, Hammond CJ, et al. Macular subfield thickness measurements in Alport syndrome. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 2021;62:2460.
 30. Chen Y, Colville D, Ierino F, Symons A, Savage J. Temporal retinal thinning and the diagnosis of Alport syndrome and Thin basement membrane nephropathy. *Ophthalmic Genet.* 2018;39:208-14. doi: 10.1080/13816810.2017.1401088.
 31. Teekhasaene C, Nimmanit S, Wutthiphon S, Vareesangthip K, Laohapand T, Malasit P, et al. Posterior polymorphous dystrophy and Alport syndrome. *Ophthalmology.* 1991;98:1207-15.
 32. Bower KS, Edwards JD, Wagner ME, Ward TP, Hidayat A. Novel corneal phenotype in a patient with alport syndrome. *Cornea.* 2009;28:599-606.
 33. Sabates R, Krachmer JH, Weingeist TA. Ocular findings in Alport's syndrome. *Ophthalmologica.* 1983;186:204-10.
 34. Seymenoğlu G, Baser EF. Ocular manifestations and surgical results in patients with Alport syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1302-6.
 35. Xu JM, Zhang SS, Zhang Q, Zhou YM, Zhu CH, Ge J, et al. Ocular manifestations of Alport syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2010;3:149-51.
 36. Nicklason E, Mack H, Beltz J, Jacob J, Farahani M, Colville D, Savage J. Corneal endothelial cell abnormalities in X-linked Alport syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2020;41:13-9. doi: 10.1080/13816810.2019.1709126.



**Corresponding Author/
Autor Correspondente:**

Pedro Manuel Moreira Martins

Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Gaia
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia, Portugal
pedromartins0123@gmail.com



ORCID: 0000-0002-4872-9058