



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

SINDROMUL ALPORT LA COPIL

Protocol clinic național
(ediția IV)

PCN-112

Chișinău, 2022

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 23.02.2022, proces verbal nr. 2
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
nr.420 din 05.05.2022 „Cu privire la elaborarea Protocolului clinic național
„Sindromul Alport la copii”

CUPRINS:

SUMARUL RECOMANDARILOR	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
PREFAȚĂ	4
A.PARTEA ÎNTRODUCTIVĂ	4
A.1. Diagnosticul: Sindromul Alport	4
A.2. Codul maladiei (CIM 10)	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Obiectivele protocolului	5
A.5. Clase de recomandare și nivele de evidență	5
A.6. Data elaborării protocolului	6
A.7. Data următoarei revizuirii	6
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:	6
A.9. Definițiile folosite în document	6
A.10. Informația epidemiologică	7
B.PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivel de asistență medicală primară	8
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (nefrolog și pediatru)	10
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	9
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ ÎN SINDROMUL ALPORT	11
C.1.1. Algoritm general de conduită în Sindromul Alport	11
C.1.2. Algoritm de tratament în Sindromul Alport	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICELOR ȘI A PROCEDURILOR	13
C.2.1. Clasificarea Sindromului Alport	13
C.2.2. Screening-ul prenatal în Sindromul Alport	14
C.2.3. Conduita pacientului cu Sindromul Alport	14
C.2.3.1. Anamneza	14
C.2.3.2. Examenul fizic	15
C.2.3.3. Investigații paraclinice	20
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial	17
C.2.3.5. Tratamentul	22
C.2.4 Complicațiile (subiectul protoalelor separate)	19
C.2.5. Supravegherea	20
D.RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	20
E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	21
ANEXE	22
BIBLIOGRAFIE	24

SUMARUL RECOMANDARILOR

- Incidența Sindromului Alport (SA) variază de la 1 caz la 5000- 53 000 nașteri la nivel mondial.
- Manifestările clinice esențiale: hematurie, scăderea acuității vizuale, afectarea neirosensorială a auzului, edeme, hipertensiune arterială.
- Screening-ului prenatal, cât și membrilor familiei pentru stabilirea diagnosticului clinic al sindromului Alport este necesar de efectuat la toți membrii afectați ai unei familii cu Sindrom Alport X linkat, inclusiv femeile, din cauza propriului risc și a riscului descendenților lor de leziune renală.
- Testarea genetică în Sindromul Alport confirmă diagnosticul de Sindrom Alport.
- Criterii diagnostice în Sindromul Alport la copii includ: *Criterii diagnostice primare*: mutație patologică confirmată; *criterii de diagnostic secundare*: (1 sau mai multe dintre următoarele): hematurie, proteinurie persistentă (raportul albumină/creatinină, scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG), rezultatele biopsiei renale tipice pentru SA; *criterii de diagnostic suplimentare* (hipoacuzie senzorială de înaltă frecvență, lenticonus, retinopatie centrală oculară.
- Importanța monitorizării microalbuminuriei și proteinuriei până la vârsta de 1 an la copiii cu risc sau imediat/repetat după stabilirea diagnosticului sindromului Alport.
- Diagnosticul diferențiat al sindromului Alport X linkat și autosomal-recisiv.
- Se recomandă tratamentul cu inhibitori ai Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocatorii a receptorilor angiotensinei (BRA) sau inhiborii de aldosteron la copii cu sindrom Alport.

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	Asistența medicală primară
ARAS	Sindrom Alport autosomal-recisiv
ADAS	Sindrom Alport autosomal-dominant
BCR	Boala cronică renală
BRA	Blocatorii a receptorilor angiotensinei
BMBS	Boala membranelor bazale subțiri
CT	Computer tomografie
DCSI	Departamentul Consultativ Specializat Integrat
ESRD	<i>End-stage renal disease</i> (boală renală cronică terminală)
HTA	Hipertensiune arterială
IECA	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
MBG	Membrana bazală glomerulară
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
PBR	Puncție biopsie renală
RFG	Rata filtrației glomerulare
RVR	Reflux vezico-renal
SA	Sindromul Alport
SN	Sindrom nefrotic
TA	Tensiunea arteriala
USG	Ultrasonografie
XLAS	Sindrom Alport X linkat

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din colaboratorii Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și angajații secției Nefrologie pediatrică a IMSP IMȘIC.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile științifice contemporane privind conduita pacientului cu sindromul Alport. Recomandările și algoritmi expuși corespund principiilor medicinei bazate pe dovezi și vor servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A.PARTEA ÎNTRODUCTIVĂ

A.1. Diagnosticul: Sindromul Alport

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

Sindrom Alport. Funcția rinichilor păstrată.

A.2. Codul maladiei:

Sindromul Alport (CIM 10): Q 87.8

A.3. Utilizatori:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie, asistente medicale ale medicilor de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici pediatri);
- Secțiile de pediatrie ale spitalelor raionale, municipale;
- Secțiile de pediatrie ale spitalelor republicane (nefrologi).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

- Identificarea precoce a pacienților cu Sindromul Alport.
- Optimizarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu Sindromul Alport.
- Reducerea ratei complicațiilor prin boală cronică renală (BCR) la pacienții cu Sindromul Alport.
- Ameliorarea calității supravegherii pacientului cu Sindromul Alport.

A.5. Clase de recomandare și nivele de evidență

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului sau procedurii	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Nivel de evidență A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studiu clinic non-randomizat de amploare

Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, Registre
---------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

A.6. Elaborat: 2022**A.7. Revizuit: 2027****A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:**

Numele	Funcția deținută
<i>Angela Ciuntu</i>	dr. hab. șt.med., prof.univ., Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Svetlana Beneș</i>	dr. șt.med., conf.univ., Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Valeriu Gavriluța</i>	medic pediatru-nefrolog, șef secție Nefrologie IMSP IMȘIC
<i>Elena Paveliuc</i>	medic pediatru, secția Nefrologie pediatrică IMSP IMȘIC

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea structurii/instituției	Persoana responsabilă (nume, prenume, funcție)
Denumirea	Persoana responsabilă - semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., Șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document:

Sindromul Alport (SA) este o maladie renală ereditară cauzată de mutații ale genelor COL4A3, COL4A4 sau COL4A5 care afectează rețeaua $\alpha 345$ de colagen IV a membranelor bazale, caracterizată prin boală renală progresivă, anomalii ale urechii interne și ale ochiului, schimbări ultrastructurale ale membranei bazale glomerulare (MBG).

A.10. Informația epidemiologică

Incidența Sindromului Alport variază de la 1 caz până la 5000- 53 000 nașteri la nivel mondial. În Europa incidența variază între 1:100 000 și 1:11 000 cazuri, iar în SUA – 1:50 000 nașteri. Studiile de cohortă ale pacienților cu insuficiență renală sugerează ca Sindromul Alport cauzat de mutațiile genei COL4A5 cu transmitere X-lincat se regăsește cu o frecvență de 1 caz la 5000. Sindromul Alport reprezintă a doua cea mai frecventă cauză de insuficiență renală moștenită după boala polichistică renală.

Forma X linkată (XLAS) a Sindromului Alport este cea mai frecventă; în aceste familii, sexul masculin prezintă de obicei o boală mai severă comparativ cu sexul feminin. În forma autosomal recesivă (ARAS), a Sindromului Alport, severitatea bolii la băieți și fete este similară. Formă autosomală dominantă (ADAS) afectează băieții și fetele cu o severitate egală.

Aproximativ 50% pacienți de sex masculin cu Sindromul Alport X-linkat dezvoltă BCR până la vârsta de 25 ani, 90% - până la vârsta de 40 ani și aproape 100% până la vârsta de 60 de ani. Pacienții de sex feminin dezvoltă BCR mai tardiv. În SUA Sindromul Alport reprezintă aproximativ 3% din BCR la copii și 0,2% dintre adulții cu boală renală în stadiul terminal.

B.PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (<i>măsur</i>)	Motivele (<i>reper</i>)	Pașii (<i>modalități și condiții de realizare</i>)
I	II	III
1. Screening-ul SA C.2.2	Screening-ul permite depistarea precoce a patologiei renale la copii din familii cu anamneza agravată.	Obligator: <ul style="list-style-type: none">• USG sistemului urinar la copiii practic sănătoși la vârsta de 1 an• USG sistemului urinar la copiii cu factori de risc pentru dezvoltarea SA (<i>caseta 3,4,5, tabelul 1, algoritmul 1.1</i>)
2. Diagnosticul		
2.1. Diagnosticul preliminar al patologiei reno-urinare C.2.3.1, C.2.3.2.	Diagnosticarea precoce a formelor asimptomatice ale SA permite inițierea tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a procesului renal cu instalarea progresivă a BCR	Obligator: <ul style="list-style-type: none">• Anamneza (<i>caseta 6</i>)• Examenul obiectiv (<i>caseta 7, tabelul 2</i>)<ul style="list-style-type: none">✓ statură, greutatea;✓ tensiunea arterială (TA);• Examenul de laborator (<i>caseta 8</i>)<ul style="list-style-type: none">✓ Hemoleucograma✓ Sumarul urinei• USG sistemului urinar (<i>caseta 8</i>)• Diagnosticul diferențial (<i>tabelul 4, algoritmi 1.1, 1.2. (algoritmele C.1.1, C.1.2.)</i>). La necesitate: <ul style="list-style-type: none">✓ Proba Neciporencu (<i>caseta 8</i>)
Deciderea consultației specialiștilor și/sau spitalizării C.2.3.3., C.2.3.4., C.2.3.5.		Obligator: <ul style="list-style-type: none">• Toți copii cu suspiciune la SA necesită consultația medicului specialist nefrolog pediatru (<i>caseta 12</i>)• Evaluarea criteriilor de spitalizare la nivelul raional, republican (<i>caseta 12, algoritmele C.1.1, C.1.2</i>)
3. Tratamentul		
3.1. Tratament simptomatic C.2.3.5.	Tratament conservativ se indică cu scop de prevenire a complicațiilor (BCR) <i>Tratamentul se va efectua în comun cu medicii specialiști, nefrologi.</i>	Obligator: <ul style="list-style-type: none">• IECA și BRA (<i>casetele 13, 14,15, tabelul 5,6</i>)
4. Supravegherea C.2.4.	Va permite depistarea semnelor de progresare a procesului cronic renal.	Obligator: Dispensarizarea se va face în comun cu medicul specialist nefrolog- pediatru conform planului întocmit (<i>caseta 18</i>)

B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (nefrolog la SMSA al IMSP IMȘIC)

Descriere (măsurile)	Motivele (reperle)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Screening-ul SA C.2.2.	Screening-ul permite depistarea precoce a patologiei urinare la copii.	Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • USG sistemului urinar la copii practic sănătoși la vârsta de 1 an • USG sistemului urinar la copii cu factori de risc pentru SA (caseta 4, 5, tabelul 1, algoritmele 1.1, 1.2)
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea patologiei reno-urinare C.2.3.1, C.2.3.2	Diagnosticarea precoce a SA permite inițierea tratamentului și prevenirea instalării progresive a BCR.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 6) • Examenul obiectiv (caseta 7, tabelul 2) • Statură, greutatea; • Monitorizarea T/A; • Examenul de laborator (tabelul 2, caseta 8) <ul style="list-style-type: none"> - hemoleucograma; - sumarul urinei; - analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, RFG, proteina totală, βlipoproteide, colesterol); • Consultația nefrologului • USG sistemului urinar • Diagnosticul diferențial (tabelul 4, algoritmele 1.1, 1.2) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Consultația altor specialiști (oftalmolog, surdolog, ORL etc.); • Analiza biochimică a sângelui: <ul style="list-style-type: none"> - coagulograma, ionograma • USG rinichilor o dată în 6 luni (caseta 8)
Selectarea metodei de tratament: staționar/ambulator C.2.3.3., C.2.3.4., C.2.3.5.	Pacienții cu SA necesită tratament conservativ, simptomatic.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 12, algoritmele C.1.1, C.1.2)
3. Tratamentul		

<p>3.1. Tratament conservativ simptomatic</p> <p>C.2.3.5.</p>	<p>Tratament conservativ la pacienți se indică cu scop de prevenire a complicațiilor (BCR)</p> <p>Se va efectua tratament diferențial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratament simptomatic. 	<p>La necesitate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul conservativ • Tratament simptomatic; <p>(caseta 13,14,15,16, tabelul 5, 6, algoritmul 1.2)</p>
<p>4. Supravegherea</p> <p>C.2.4.</p>	<p>Va permite depistarea semnelor de progresare a procesului cronic renal.</p>	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispensarizarea se va face în comun cu medicul de familie conform planului întocmit (caseta 18) • La apariția BCR – dispensarizarea conform protocolului BCR. (caseta 18)

B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secția nefrologie)

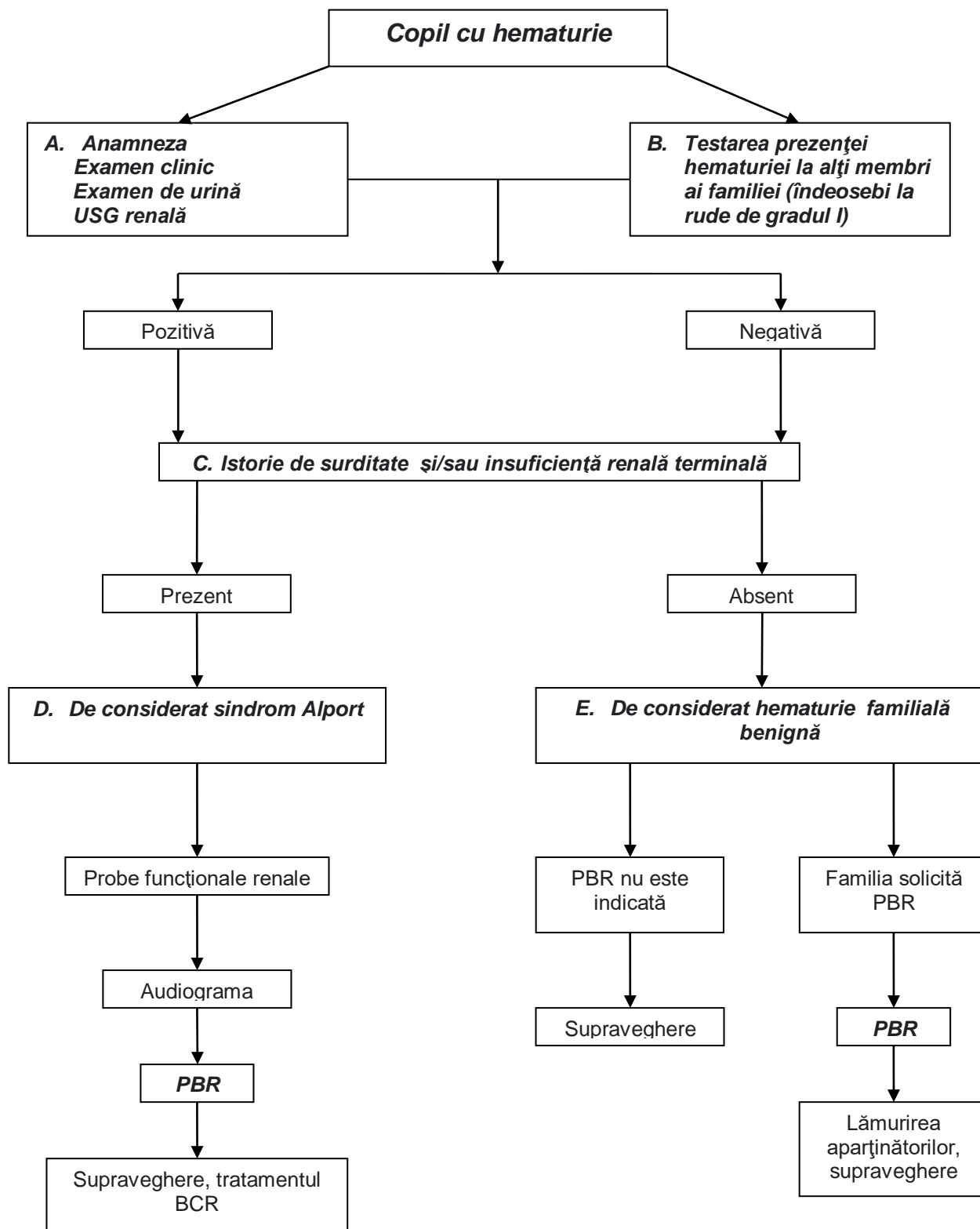
<p>Descriere (măsuri)</p>	<p>Motivele (repere)</p>	<p>Pași (modalități și condiții de realizare)</p>
<p>I</p>	<p>II</p>	<p>III</p>
<p>1. Diagnosticul</p> <p>Confirmarea SA</p> <p>C.2.3.1, C.2.3.2</p>	<p>Diagnosticarea precoce a SA și efectuarea tratamentului pentru reducerea instalării progresive a BCR.</p>	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 6) <ul style="list-style-type: none"> – analiza arborelui genealogic a copiilor – consult medico-genetic • Examenul obiectiv (caseta 7) • Monitorizarea TA; • Examenul de laborator (caseta 8) <ul style="list-style-type: none"> – Hemoleucograma; – sumarul urinei; – analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, clearance-ul creatininei endogene, proteina totală, βlipoproteide, colesterol, ionograma); – Urina la proteina timp de 24 ore • Consultația nefrologului (caseta 8) • USG sistemului urinar (caseta 8) • Examenul endoscopic <ul style="list-style-type: none"> – Cistoscopia (surse ale hemoragiei)

		<ul style="list-style-type: none"> • Examenul radiologic: (<i>caseta 8</i>) <ul style="list-style-type: none"> – ureterocistografia (excluderea RVR și reflux-nefropatiei) • Biopsia renală (<i>caseta 8, 9, algoritmele 1.1, 1.2</i>) • Investigații la recomandarea specialiștilor • Diagnostic diferențial (<i>tabelul 3, algoritmul 1.1</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scintigrafia renală • Consultația altor specialiști (pediatru, surdolog, oftalmolog etc.) • CT renală (excluderea traumei, tumorii, etc.) (<i>tabelul 2, algoritmele 1.1, 1.2</i>)
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

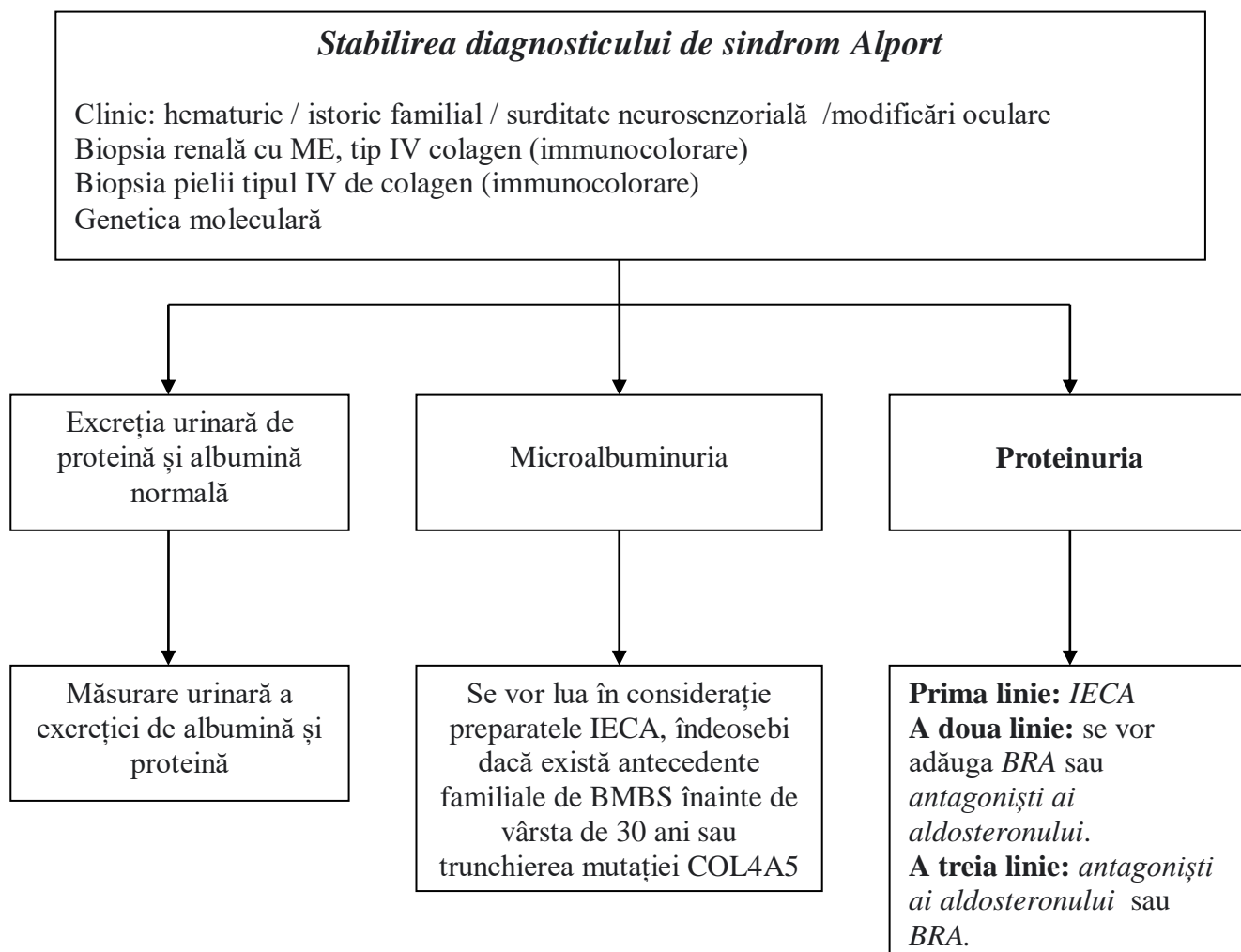
2. Tratamentul		
2.1. Selectarea metodei de tratament conservativ <i>C.2.3.3., C.2.3.4., C.2.3.5.</i>		<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza indicațiilor pentru tratamentul conservativ (<i>casetele 10,11, tabelul 5,6, algoritmul 1.2</i>)
2.2. Tratament conservativ în SA <i>C.2.3.5.</i>	Tratamentul conservativ este indicat cu scopul încetării progresiei funcției BCR	<p>Obligatori:</p> <p>Tratament complex simptomatic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ IECA și BRA (<i>casetele 13,14,15</i>) ✓ La primele semne de BCR, inițierea programului de dializa – transplant renal (<i>caseta 16, algoritmul 1.2</i>)
3. Externarea și supravegherea <i>C.2.3.5., C.2.4.</i>	Externare cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere.	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de externare • Eliberarea extrasului care obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diagnosticul precizat complet ✓ Rezultatele investigațiilor efectuate ✓ Tratamentul efectuat ✓ Recomandări explicite pentru pacient ✓ Recomandări pentru medicul de familie • Supravegherea se va efectua în comun cu medicul de familie conform planului întocmit (<i>caseta 18</i>)

C.1. ALGORITME DE CONDUITĂ ÎN SINDROMUL ALPORT

C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu SA



C.1.2. Algoritm de tratament a copilului cu sindrom Alport



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICELOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Tabel 1. Clasificarea SA după transmiterea genetică

Tipul moștenirii	Genele mutante	Statutul genetic	Descriere	Riscul apariției BCR terminale
X-lincat	COL4A5	Hemizigot (sex masculin)	Rata progresiei BCR în stadiul terminal depinde de factorii externi și este influențată de genotip	100%
		Heterozigot (sex feminin)	Factorii de risc ai progresiei bolii: macrohematuria, hipoacuzie neurosenzorială, proteinurie, îngroșarea MBG	Până la 25%
Autosomal	COL4A3 COL4A4	Recesiv	Rata progresiei BCR în stadiul terminal depinde de factorii externi și este influențată de genotip	100%
		Dominant	Factorii de risc ai progresiei bolii: macrohematuria, hipoacuzie neurosenzorială, proteinuria, îngroșarea MBG, date despre progresia bolii pacientului sau la membrii familiei	Mai mult de 20% la pacienții cu factorii de risc și mai puțin de 1% în absența lor
Digenic	COL4A3 COL4A4 COL4A5	Mutații de tip <i>trans</i> COL3A4 și COL4A4	Datele clinice și ereditare sugestive pentru transmitere autosomal recesivă	Până la 100%
		Mutații de tip <i>cis</i> COL3A4 și COL4A4	Datele clinice și ereditare sugestive pentru transmitere autosomal dominantă	Până la 20%
		Mutații în COL4A5 și COL4A3/COL4A4	Paternalul moștenirii bolii nu este sugestiv pentru transmiterea de tip Mendelian	Până la 100 % (afectează doar sexul masculin)

Caseta 1. Clasificarea histologică a SA

1. Glomerulopatia focală și segmentară;
2. Glomerulită local-segmentară;
3. Glomeruloscleroza focală;
4. Displazia țesutului renal;
5. Distrofia epitelială ai tubilor proximali și distali;
6. Infiltrația limfo-macrofagală a interstițiului;
7. Fibroză interstițială difuză;
8. Distrofia membranei bazale glomerulare;
9. Displazia podocitelor cu alterarea proceselor podocitare și scăderea a numărului de organele în citoplasmă.

Caseta 2. Histologie

- MBG normală a adultului are o grosime de 310-380 nm, ușor mai mare la bărbați: crește odată cu vârsta;
- Sindromul Alport este cauzat de defectul genetic al colagenului de tip IV al MBG, ce are o distribuție selectivă în membrana bazală a rinichilor, ochilor, urechii interne, plexului choroid și plămânilor;
- La microscopie luminiscentă nu se întâlnesc schimbări specifice;
- La copiii mici, biopsia renală nu depistează abnormalități, cu toate că numărul de glomerule imature este crescut;
- Cu vârsta în mezangiu apar schimbări moderate cu exces de matriță, cu sectoare de proliferare segmentară, pereții capilarelor pot fi îngroșați și iregulari;
- Cu progresarea maladiei glomerulare se răspândește și crește proliferarea mezangială cu apariția sclerozei segmentare și hialinozei;
- Prezența celulelor „spumoase” este considerată ca sugestivă pentru sindromul Alport, dar aceste celule sunt frecvent întâlnite și în diferite variante morfologice ale glomerulonefritei;
- În cazul hematuriei familiare benigne, histologic, MBG este difuz atenuată, ce se consideră un fenomen patognomonic, dar se poate întâlni și subțierea MBG.

C.2.2. Screening-ul prenatal al SA

Caseta 3. Screening-ul prenatal al SA	
Grupul țintă	Termenul de efectuare a USG sistemului urinar
<ul style="list-style-type: none"> • Gravidele din familii cu SA • Copiii suspecți la SA 	<ul style="list-style-type: none"> • Consultația geneticianului; • Până la naștere: testarea genetică

Caseta 4. Screening-ul copiilor cu vârsta de 1 an	
Grupul țintă	Screening-ul anual
Copiii din grupul de risk	<ul style="list-style-type: none"> • Microalbuminurie • Proteinurie

Caseta 5. Screening-ul membrilor familiilor cu sindromul Alport X linkat
<ul style="list-style-type: none"> • Toți membrii afectați ai unei familii cu Sindrom Alport X linkat, inclusiv femeile, trebuie identificate din cauza propriului risc și a riscului descendenților lor de leziune renală. • Pentru sexul feminin cu boală X linkată, fiecare dintre fiii ei are un risc de 50% de a fi afectați și de a dezvolta leziune renală, iar fiecare dintre fiicele sale are un risc de 50% de a fi afectați. • Sexul masculin cu boală X linkată atestă, că niciunul dintre fiii săi nu va moșteni mutația, dar toate fiicele sale și jumătate dintre fiii și fiicele lor vor fi afectate. • Riscurile imediate sunt mai mari pentru descendenții unei femei afectate decât pentru bărbații cu boală X linkată.

C.2.3. Conduita pacientului cu SA

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 6. Acuzele pacientului cu SA

Primele simptome apar destul de devreme, mai ales la sexul masculin (până la vârsta de 1 an – 14%, după 6 ani – 72%). Simptomatologia copilului cu SA necesită abordare sistemică și cooperare interdisciplinară.

Afectarea renală	Hematuria microscopică și macroscopică în episoade unice sau recurente, microalbuminuria, hipoalbuminemia, edeme (sindrom nefrotic), scăderea RFG.
Afectarea oculară	Scăderea acuității vizuale, cataracta, pigmentarea retinei. Aceste modificări se dezvoltă progresiv odată cu evoluția bolii
Afectarea urechii interne	Afectarea urechii interne cu afectare neurosensorială a auzului, începând de la sunete cu frecvență înaltă și diminuând până la nivelul conversațional. Pierderea auzului este caracteristică pentru transmiterea X lincată a SA.
Alte sisteme	Tumori ale musculaturii netede a esofagului, traheei, brohiilor (leiomatoza difuză), anomalii maxilofaciale, deficit cognitiv, tulburări de memorie, cefalee, fatigabilitate.

C.2.3.2. Examenul fizic

Tabelul 2. Stadiile sindromului Alport

Stadiul	Manifestările în funcție de stadiu
Stadiul 0	Hematuria microscopică (<30 mg albumină per 1 gr creatinină /zi)
Stadiul I	Microalbuminuria (30-300 mg albumină per 1 gr creatinină/zi)
Stadiul II	Proteinuria (> 300 mg albumină per 1 gr creatinină/zi)
Stadiul III	Scăderea RFG <60 ml/min/1.73 m ²
Stadiul IV	BCR stadiul terminal

Caseta 7. Examenul obiectiv

- stigme de disemбриogeneză (hipertelorism ocular, anomalii de dezvoltare a pavilionului urechii, microanomalii a degetelor al membrilor superioare și inferioare, sindactilie);
- hipotonie musculară;
- paliditatea tegumentelor; ihtioză;
- edeme în cazul sindromului nefrotic după 10 ani (40% cazuri);
- tahicardie sau bradicardie; zgomotele cordului atenuate;
- accent al zgomotului II la a.pulmonară, aortă; suflu sistolic;
- hepatomegalie;
- hematurie; cilindri eritrocitari, ce arată prezența hematuriei glomerulare;
- hipoacuzie;
- leiomiomatoza ezofagiană;
- disfuncții cerebrale; polineuropatie;
- afectarea glandelor tiroidiene și paratiroidiene

C 2.3.3 Investigații paraclinice în SA

Caseta 8. Investigații paraclinice

Obligatorii:

- Hemoleucograma;
- Rata de filtrare glomerulară (RFG);
- Ureea, Creatinina serică;
- Sumarul urinei;
- Proba Niceporenko;
- Ecografia renală și a vezicii urinare;
- Audiometria;
- Oftalmoscopia;
- Consultația surdolog;

- Consultația oculist;
- Consultația genetică;
- Consultația nefrolog

Investigații recomandabile pentru diagnostic diferențial:

- Analiza biochimică a sângelui: Proteina totală, fracțiile proteice, trigliceride, colesterol, b-lipoproteide, ionograma, protrombina, fibrinogenul;
- Urina la proteine timp 24h;
- Raportul proteină/creatinină;
- Ultrasonografia abdominală;
- Cistoscopia;
- Audiometria;
- Scintigrafie renală;
- Cistografia micțională;
- Urografia i/venoasă;
- CT renală;
- Biopsia renală;
- Biopsia pielii;

Consultația neurolog;

Caseta 9. Indicații pentru testarea genetică

- Confirmarea diagnosticului de Sindrom Alport
- Identificarea modului de moștenire (aceasta indică riscul de leziune renală pentru alți membri ai familiei)
- Excluderea bolii membranelor bazale subțiri (BMBS) la persoanele cu hematurie persistentă
- Prezicerea riscului de debut precoce a leziunii renale în forma X-linkată în baza caracteristicilor de mutație ADN-ului sau asociațiilor raportate anterior
- Diagnosticul prenatal precoce la femei cu risc de sarcină afectată
- Prezicerea afectării embrionului înainte de implantare (diagnosticul genetic preimplantare)

Tabelul 3. Diagnosticul Sindromului Alport X-linkat

Criterii	Sensibilitate	Specificitate	Comentarii
Istoric familial de Sindrom Alport	înaltă (80%)	înaltă	Un istoric familiar pozitivă va fi în evidența imediat, sau familia va avea nevoie de a interoga membrii familiei mai îndepărtați. Un istoric familial poate lipsi în cazul unor boli <u>de novo</u> , sau când familiile sunt mici, sau când nu există nici un mascul adult afectat, sau boala este atipică.
Pierderea auzului de tip neurosenzorial cu ton înalt bilateral	înaltă	moderată	Se produce cu înaintarea în vârstă, în urma infecțiilor urechii medii, și expunerea la zgomot industrial. Pierderea auzului este de asemenea comună și în alte boli renale ereditare cu insuficiență renală și dializă.
Lenticonus	joasă spre moderată (30%)	foarte înaltă	Apare doar în Sindromul Alport, poate fi diagnosticată greșit ca cataractă.

Retinopatia părții centrale	moderată (50%)	foarte înaltă	Petele perimaculare apar doar în Sindromul Alport, dar pot fi trecute cu vederea sau diagnosticate greșit.
Membrana bazală glomerulară lamelară	înaltă	foarte înaltă	De obicei generalizate la bărbații adulți afectați, focal la băieți și femei, dar progresează cu timpul.
A3 α 4 α 5 (IV) lanțuri de colagen absente în MBG	moderată (80% femei și 60% bărbați)	înaltă	Poate fi focal, absent la femei.
α 5(IV) lanțuri de collagen absente în piele	moderată (80% femei și 60% bărbați)	înaltă	Poate fi focal, absent la femei.
COL4A5 varianta patogenă	înaltă (>90%)	înaltă	Poate fi dificilă diferențierea între variantele patogene și nepatogene.

Caseta 10. Criterii diagnostice în SA
<p>Criterii diagnostice primare: mutație patologică confirmată</p> <p>Criterii de diagnostic secundare (1 sau mai multe dintre următoarele):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematurie; • Proteinurie persistentă (de exemplu, raportul albumină/creatinină ; • Scăderea RFG; • Rezultatele biopsiei renale tipice pentru SA <p>Criterii de diagnostic suplimentare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoacuzie senzorială de înaltă frecvență; • Lenticonus; • Retinopatie centrală oculară

Caseta 11. Diagnosticul SA la copii
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul de SA este suspectat în caz de hematurie glomerulară sau insuficiență renală și istoric familial de SA sau insuficiență renală fără o altă cauză evidentă. • Diagnosticul de SA este foarte probabil dacă există hematurie glomerulară și antecedente familiale de SA fără altă cauză a hematuriei; dacă este prezentă pierderea auzului de genă neurosenzorială bilaterală de ton înalt, lenticonus sau retinopatie; sau dacă MBG nu are lanțul collagen IV α5. • Diagnosticul de SA este confirmat prin demonstrarea laminării MBG sau prezența a COL4A5 sau a două mutații COL4A3 sau COL4A4. • La persoanele la care diagnosticul clinic este neclar și testarea genetică nu este disponibilă, adesea este utilă examinarea mamei copilului sau a unei rude de vârstă afectată, folosind aceeași strategie.

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial

Tabelul 4. Diagnostic diferențial a Sindromului Alport X-lincat și autosomal-recesiv

<i>Caracteristica</i>	<i>Sindrom Alport X-lincat</i>	<i>Sindrom Alport autosomal -recesiv</i>
Prevalența	Mai frecvent, apare la 85% din toate familiile	15% din toate familiile.

Sex	Sexul masculin este afectat mai frecvent și mai grav decât la sexul feminin.	Bărbații și femeile sunt egal afectați după frecvență și severitate; Se suspectă în cazul în care o femeie are insuficiență renală, pierderea auzului, sau anomalii oculare.
Vârsta la prima adresare	Sexul masculin prezintă hematurie din copilărie, dar insuficiența renală apare, de obicei din anii adolescenței.	Bărbații și femeile prezintă hematurie din copilărie și dezvoltă insuficiență renală chiar din copilărie sau adult.
Istoric familial de insuficiență renală	Alte rude de sex masculin pot avea insuficiență renală; boala pare a "sări" o generație, deoarece femelele afectate sunt mult mai puțin probabil de a dezvolta insuficiență renală.	Insuficiență renală de obicei e depistată într-o singură generație. Excepție sunt familiile rare cu mai multe exemple de consangvinitate.
Fracilitate de transmitere	95% femei afectate prezintă hematurie și 15% dezvoltă insuficiență renală la vârsta de 60 de ani; pierderea auzului și retinopatia apare la vârsta de 60 ani în 50% cazuri.	Transmițătorii bolii au adesea hematurie, dar insuficiența renală este mai puțin frecventă, pierderea auzului și anomalii oculare nu apar.
Analiza pedigree	Mama prezintă de obicei hematurie, iar tatăl nu are hematurie, tata nu poate transmite boala la fiu.	Hematuria, dar nu insuficiența renală poate fi prezentă la mamă și tată și alți membri ai familiei.
MGB lamelară	Subțierea MBG prin lamelare focală la băieții tineri și femei devine mai lamelate cu vârsta.	Da
$\alpha3\alpha4\alpha5$ (IV) lanțuri de collagen absente în GBM	Da	Da, dar lanțul $\alpha5$ (IV) persistă în capsula Bowman și membrana bazală tubulară distală.
$\alpha5$(IV) lanțuri de collagen absente în piele	Da	Nu, lanțul $\alpha5$ (IV) persistă în piele.
Analiza mutațională	O singură mutație patogenă în gena COL4A5	Două mutații patogene din gena COL4A3 sau COL4A4 în diferiți cromozomi.

C.2.3.5. Tratamentul

Tabelul 5. Recomandări de intervenție pe baza modificărilor urinare și cursul bolii anticipate

	Istoric familial de BMBS la vârsta < 30 de ani sau mutația COL4A5 severă		Istoric familial de BMBS la vârsta de 30 de ani sau mutația COL4A5 mai puțin severă	
	<i>masculin</i>	<i>feminin</i>	<i>masculin</i>	<i>feminin</i>
Hematuria	Intervenție înainte de debutul microalbuminuriei nu este recomandată	nu	nu	nu
Hematuria + microalbuminuria	De luat în considerare intervenția	De luat în considerare intervenția	da	da

Hematuria + proteinuria	da	da	da	da
-------------------------------	----	----	----	----

Caseta 12. Criterii de spitalizare în SA

Toți copiii cu suspexție la SA și complicații (scăderea funcției renale, BCR, HTA)

Tabelul 6. Inițierea tratamentului cu blocatorii SRAA la copii cu sindrom Alport

Când trebuie de inițiat tratamentul?	
Băieți și bărbați cu XLAS	La momentul diagnosticului, dacă vârsta > 12 - 24 de luni
Fete și femei cu XLAS	Microalbuminurie persistentă
Persoane de orice sex cu ARAS	La momentul diagnosticului, dacă vârsta > 12 - 24 de luni
Persoane de ambele sexe cu ADAS (variante în o copie a COL4A3 sau COL4A4)	Microalbuminurie persistentă

Caseta 13. Terapia de prima linie (inhibitori ai enzimei de conversie)

Preparatul	Doza
Ramiprilum	Doza inițială 1-2 mg/m ² /zi; se crește cu 1-2 mg/m ² /zi la fiecare 3 luni, până la apariția efectului negativ; doză maximă 6 mg/m ² /zi
Enalaprilum	0,08-0,6 mg/kg/zi
Lisinoprilum	0,08-0,6 mg/kg/zi

Caseta 14. Terapia de linia a 2-a (BRA) blocatorii a receptorilor angiotensive

Preparatul	Doza
Losartanum	12,5 mg/m ² /zi; doză se dubleaza la fiecare 3 luni până la atingerea efectului negativ; doză maximă de 50 mg/m ² /zi
Candesartanum	0,2 × Losartanum doza (6,25 mg/m ² /zi)
Irbesartanum	3 × Losartanum doza (37,5 mg/m ² /zi)
Valsartanum	1,5 × Losartanum doza (18,75 mg/m ² /zi)

Caseta 15. Terapia de linia a 3-a (antagoniștii aldosteronului)

Preparatul	Doza
Spironolactonum	1 mg/kg/zi

Caseta 16. Tratament de substituție

- Dializă cronică;
- Transplant renal;

C.2.4 Complicațiile (subiectul protoalelor separate)**Caseta 17. Complicații**

- Boală cronică renală terminală (ESRD);
- Pierderea auzului;
- Defecte vizuale;
- Leiomiomatoză (creșterea excesivă a mușchilor netezi în tractul respirator și gastro-intestinal);

- Anevrisme ale aortei toracice și abdominale;
- Retard mintal.

C.2.5. Supravegherea pacienților

Caseta 18. Supravegherea pacienților cu Sindrom Alport

- Frecvența consultațiilor de medicul familiei:** Trimestrial.
- Atenție deosebită se va atrage la:** tensiunea arterială, rezultatele investigărilor sângelui periferic și a urinei. La necesitate proba Niciporenco, USG renală.
- Investigații la CMF și Spitalul Raional:** analiza sângelui periferic, analiza urinei, inclusiv proba Niciporenco, ureea, creatinina, clearance-ul creatininei endogene.
- Frecvența consultațiilor specialiștilor la locul de trai:**
 - Pediatru – o dată în trei luni;
 - Surdolog – o dată pe an;
- Frecvența consultațiilor la DCSI pentru copii al IMSP IMșiC**
 - Nefrolog – o dată pe an;
 - Surdolog – o dată pe an;
 - Urolog – la necesitate;
 - Oftalmolog – o dată pe an;
- Investigații la DCSI pentru copii:**

Analiza generală a sângelui, sumarul urinei, urina la proteină/24 h, RFG, creatinina, urea, proba Niciporenco, USG renală, la necesitate alte investigații.
- Scoaterea de la evidență**

Nu se scot de la evidență.

D.RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie - asistenta medicală de familie
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> - USG - laborator clinic pentru aprecierea hemogramei și urinei sumare.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> - Inhibitori ai enzimei de conversie (Enalaprilum)
D.2. Instituțiile / secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: <ul style="list-style-type: none"> - pediatru - asistente medicale - medic de laborator - R-laborant
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> - USG - cabinet radiologic - instrumente pentru examen radiologic - laborator clinic și bacteriologic standard
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> - Inhibitori ai enzimei de conversie (Enalaprilum) - Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (Losartanum)
D.3. Instituțiile de asistență	Personal:

medicală spitalicească: secții de nefrologie ale spitalelor municipale și republicane	<ul style="list-style-type: none"> - nefrolog-pediatru - pediatru, genetic, surdolog, neurolog, oftalmolog - medic imagist - asistente medicale - medic de laborator - R-laborant
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> - aparat de USG - cabinet radiologic - cabinet radioizotopic (pentru scintigrafie renală și cistografie) - instrumente pentru examen radiologic laborator clinic, imunologic, standard
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> - Inhibitori ai enzimei de conversie (Enalaprilum) - Antagoniști ai receptorilor angiotrusinei II (Losartanum) - Anagoniști al aldosteronului (Spironalactonum)

E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți diagnosticarea pacienților cu SA	1.1. Ponderea pacienților diagnosticați cu SA pe parcursul unui an (în %)	1.1. Numărul Pacienților diagnosticați cu SA pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii suspecți la SA care se află la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A ameliora tratamentul pacienților cu SA	2.1. Ponderea pacienților cu SA supuși tratamentului conform recomandării PCN „SA la copii” pe parcursul unui an (în %) 2.2. Ponderea pacienților cu SA supuși tratamentului pe parcursul unui an, care au dezvoltat complicații în primele 10 zile (în %)	Numărul pacienților cu SA supuși tratamentului conform recomandării PCN „SA la copii” pe parcursul ultimului an x 100 Numărul pacienților cu SA supuși tratamentului, care au dezvoltat complicații în primele 10 zile pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu SA care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an Numărul total de pacienți cu SA supuși tratamentului pe parcursul ultimului an

3.	A reduce rata complicațiilor prin BCR la pacienții cu SA	<p>3.1. Ponderea pacienților cu SA care au dezvoltat BCR pe parcursul unui an (în %)</p> <p>3.2. Ponderea pacienților cu SA, la care a survenit complicații pe parcursul unui an (în %)</p> <p>3.3. Ponderea pacienților cu SA care sunt supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „SA la copii” pe parcursul unui an (în %)</p>	<p>Numărul pacienților cu SA care au dezvoltat BCR pe parcursul ultimului an x 100</p> <p>Numărul pacienților cu SA, la care a survenit complicații</p> <p>Numărul pacienților cu SA care sunt supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „SA la copii” pe parcursul ultimului an x 100</p>	<p>Numărul total de pacienți cu SA care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an</p> <p>Numărul total de pacienți cu SA pe parcursul ultimului an</p> <p>Numărul total de pacienți cu SA care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an</p>
----	-----------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXE

Anexa 1 FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, parafa
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
CONSULTAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primara a pacientului	
- Asistenta medicala primara	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistenta medicala spitaliceasca	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
SCREENING	
Interviul clinic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
CRITERII DE SPITALIZARE	
Gravitatea stării generale,	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Vârsta copilului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
DIAGNOSTICUL	
Aprecierea manifestarilor clinice și a dereglarilor comcomitente	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.

Aprecierea parametrilor esențiali	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Evaluarea parametrilor specifici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Efectuarea diagnosticului diferențiat	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Comorbidități	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
TRATAMENTUL	
Alimentația și particularitățile alimentației în dependență de vârstă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Terapia medicamentoasă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Tratamentul adjuvant și a comorbidităților	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Hemodializa	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Precizarea programului terapeutic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Stabilirea parametrilor de eficiența a tratamentului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
MONITORIZARE ȘI MEDICAȚIE	
Data externării	Include și data transferului la alt spital. (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea tratamentului la externare	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Calitatea și durata tratamentului de susținere	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la medicul specialist	0= da; 1= nu;

Anexa 2. Informație pentru pacient cu Sindromul Alport (Ghid pentru pacienți, părinți)

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul copiilor cu SA în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. În ghid se explică indicațiile adresate pacienților cu SA, dar și familiilor acestora, părinților și tuturor celor care doresc să cunoască cât mai mult despre această maladie. Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament al SA. Nu sunt descrise în detalii maladia, analizele și tratamentul necesar. Despre acestea veți afla de la medicul de familie.

Sindromul Alport se afla pe locul doi între cele mai frecvente patologii renale ereditate la copii și adolescenți, fiind cauza principală de boală cronică renală terminală.

Sindromul Alport este cauzat de o mutație a genei care codifică structura proteinei colagen- tip IV. Colagenul reprezintă structura de bază a țesutului conjunctiv, care susține pereții organelor și ai celulelor. Faptul ca țesutul conjunctiv se găsește în tot corpul, inclusiv în glomeruli, în urechea internă, ochi, explică asocierea aparent patologică a simptomatologiei care apare la nivel renal, optic și auditiv, în cazul când acest tip de colagen lipsește. Activarea consecutivă a celulelor inflamatorii accelerează procesul de sclerozare, se însoțește de hematurie și afectare glomerulară. Acesta conduce, progresiv, la insuficiență renală.

Simptomatologia bolii poate să debuteze oricând, în intervalul de la naștere până la vârsta de 15 ani și include:

- Hematurie microscopică sau macroscopică (simptom caracteristic);
- Pe măsură ce se degradează funcția renală crește cantitatea de proteină în urină (**proteinuria**);
- 80 % din pacienți prezintă hipoacuzie severă începând cu vârsta de 8-10 ani;
- Afectarea oculară: degenerescenta maculară, cataracta;
- Analiza histopatologică atestă degradarea membranei glomerulare bazale;
- Rareori apare afectarea esofagiană și intestinală;

Diagnosticarea timpurie a sindromului Alport este foarte important pentru încetinirea ritmului de progresie a bolii.

Examenle paraclinice includ: ecografie renala; ureea, creatinina serică, RFG, sumarul urinei, audiograma pentru evaluarea funcției auditive; examen oftalmologic; biopsie renală etc.

În prezent nu există niciun tratament etiologic pentru sindromul Alport, fiind o afecțiune genetică. De o importanță vitală este inițierea timpurie a tratamentului simptomatic, în special pentru încetinirea degradării funcției renale. Tratamentul SA se indică de medicul nefrolog și include: tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie și BRA.

La apariția primelor semne de BCR se va iniția programul de dializa – transplant renal.

Supravegherea copiilor ce suferă de SA, se efectuează de către nefrolog, periodic 1 dată în 6 luni cu efectuarea analizelor generale a urinei, sângelui, analiza biochimică a sângelui, examenul ecografic renal, consultul surdologului, oculistul și alți specialiști.

Respectați regimul și recomandările medicului și prezentați-vă la control la timp. Toate aceste măsuri sunt direcționate către menținerea cât mai îndelungată a funcțiilor renale a copilului D-voastră și prevenirea dezvoltării complicațiilor grave.

BIBLIOGRAFIE

1. André Weinstock et.al. Clinical trial recommendations for potential Alport syndrome therapies. *Kidney International* .2020,vol. 97, issue 6, pages 1109-1116
2. Bradley A.Warady et al. Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Medicine*
3. 2020, vol. 2, issue 5, pages 639-649
4. BradleyA.Warady1RajivAgarwal2SripalBangalore3ArleneChapman4AdeeraLevin5PeterStenvinkel6Robert D.Toto7Glenn M.Chertow8. Alport Syndrome Classification and Management.*Kidney Medicine*.2020; vol. 2, issue 5, pages 639-649
5. Conversano E, Pennesi M. Diagnosis of Alport syndrome, is there a role for skin biopsy? *Pediatr Nephrol*. 2020;<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04871-2>
6. Judy Savige, Martin Gregory, Oliver Gross, Clifford Kashtan, Jie Ding and Frances Flinter
7. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *JASN* March 2013, 24 (3) 364-375
8. Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int*. 2012;81(5):494-501.
9. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int*. 2020;97(6):1275-86.
10. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, Lange-Sperandio B, Zappel H, Hoyer P, Staude H, König S, John U, Gellermann J, Hoppe B, Gallano M, Hoecker B, Ehren R, Lerch C, Kashtan CE, Harden M, Boeckhaus J, Friede T, German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators .A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int*.2020; 97:1275–1286
11. Jan Boeckhaus et al. Characterization of Sensorineural Hearing Loss in Children with Alport Syndrome.*Life*. 2020, 10(12), 360.
12. Judy Savige et al. Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. *European Journal of Human Genetics*. 2021; <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00858-1>
13. Kajimoto Y, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Igarashi T, Mii A, Terasaki Y, Shimizu A. Pathologic glomerular characteristics and glomerular basement membrane alterations in

- biopsy-proven thin basement membrane nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2019 May;23(5):638-649.
14. Kashtan C and Gross O. Clinical Practice Recommendations for the Treatment of Alport Syndrome in Children, Adolescents and Young Adults – An Update for 2020. *Pediatric Nephrology* 2021;36:711-719
 15. Kashtan C. Alport syndrome: facts and opinions. *F1000Res.* 2017;6:50.
 16. Kashtan C. Multidisciplinary Management of Alport Syndrome: Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc.* 2021 May 21;14:1169-1180
 17. Kashtan C.E. , J. Ding, G. Garosi, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group *Kidney Int.* 2018; 93: 1045-1051
 18. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, Nozu K, Renieri A, Rheault M, Wang F, Gross O. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018; 93:1045–1051
 19. Kashtan CE, Gross O. Correction to: 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(3):731.
 20. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):272-279.
 21. Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O, Deltas C, Flinter F, Ding J, Gale DP, Nagel M, Yau M, Shagam L, Torra R, Ars E, Hoefele J, Garosi G, Storey H. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jul;34(7):1175-1189.
 22. Nicklason E, Mack H, Beltz J, Jacob J, Farahani M, Colville D, Savige J. Corneal endothelial cell abnormalities in X-linked Alport syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2020 Feb;41(1):13-19.
 23. Savige J. Alport syndrome: deducing the mode of inheritance from the presence of haematuria in family members. *Pediatr Nephrol.* 2020 Jan;35(1):59-66.
 24. Simon Watson; Sandeep A. Padala; Jeffrey S. Bush. Alport Syndrome. Last Update: May 19, 2021.
 25. Vos P, Zietse R, van Geel M, Brooks AS, Cransberg K. Diagnosing Alport Syndrome: Lessons from the Pediatric Ward. *Nephron.* 2018;140(3):203-210.
 26. Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Omori T, Sakakibara N, Aoto Y, et al. Genotype-phenotype correlation and the effects of treatment with angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int.* 2020:in press.
 27. Zhang Y, Ding J. Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management. *Pediatr Nephrol.* 2018 Aug;33(8):1309-1316.