



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

## **SINDROMUL ALPORT**

**Protocol clinic național**

**PCN-112**

*Chișinău 2015*

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
din 28.05.2015, proces verbal nr.2**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 495 din 17.06.2015  
„Cu privire la elaborarea Protocolului clinic național „Sindromul Alport”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Angela Ciuntu</b>	Medic pediatru-nefrolog, doctor în medicină, conferențiar universitar a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Țurea</b>	d.ș.m., conferențiar universitar, Departament Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”.
<b>Valeriu Gavriluța</b>	Medic pediatru-nefrolog, șef secție Nefrologie IMSP IMȘiC
<b>Elena Paveliuc</b>	Medic pediatru, secundar clinic Nefrologie pediatrică

**Recenzenți oficiali:**

<b>Victor Ghicavî</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Grigore Bivol</b>	d.ș.m., profesor universitar, șef catedră medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Alexandru Coman</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, director general Agenția Medicamentului și Dispozitivelor medicale
<b>Maria Cumpănă</b>	director executiv, Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
<b>Iurie Osoianu</b>	vicedirector, Compania Națională de Asigurări în Medicină

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ</b>	<b>4</b>
<b>A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ</b>	<b>5</b>
A. 1. <i>Diagnosticul</i>	5
A. 2. <i>Codul maladiei</i>	5
A. 3. <i>Utilizatori</i>	5
A. 4. <i>Obiectivele protocolului:</i>	5
A. 5. <i>Data elaborării protocolului</i>	5
A. 6. <i>Data următoarei revizuirii</i>	5
A. 7. <i>Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:</i>	6
A. 8. <i>Definițiile folosite în document</i>	6
A. 9. <i>Informația epidemiologică</i>	7
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b>	<b>8</b>
B. 1. <i>Nivel de asistență medicală primară</i>	8
B. 2. <i>Nivlelul de asistență medicală specializată de ambulator (nefrolog la DCSI al IMSP IMșiC)</i>	10
B. 3. <i>Nivelul de asistență medicală spitalicească (secția nefrologie)</i>	12
<b>C. 1. ALGORITME DE CONDUIȚĂ ÎN SINDROMUL ALPORT</b>	<b>14</b>
C. 1.1. <i>Algoritm general de conduiță a pacientului cu SA</i>	14
C. 1.2. <i>Algoritm de tratament a copilului cu sindrom Alport</i>	15
<b>C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICELOR ȘI A PROCEDURILOR</b>	<b>16</b>
C. 2.1. <i>Clasificarea</i>	16
C. 2.2. <i>Screening-ul prenatal al SA</i>	16
C. 2.3. <i>Conduita pacientului cu SA</i>	17
C. 2.3.1. <i>Anamneza</i>	17
C. 2.3.2. <i>Manifestările clinice</i>	17
C. 2.3.3. <i>Investigații paraclinice</i>	18
C. 2.3.4. <i>Diagnosticul diferențial</i>	20
C. 2.3.5. <i>Tratamentul SA</i>	21
C. 2.4. <i>Supravegherea pacienților</i>	23
C. 2.5. <i>Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)</i>	23
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b>	<b>24</b>
<b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI</b>	<b>25</b>
<b>ANEXE</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>26</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AMP</b>	Asistența medicală primară
<b>CT</b>	Computer tomografie
<b>DCSI</b>	Departamentul Consultativ Specializat Integrat
<b>GNC</b>	Glomerulonefrită cronică
<b>HTA</b>	Hipertensiune arterială
<b>IMSP IMșiC</b>	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului
<b>BCR</b>	Boala cronică renală
<b>MBG</b>	Membrana bazală glomerulară
<b>MS RM</b>	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
<b>SA</b>	Sindromul Alport
<b>SN</b>	Sindrom nefrotic
<b>USG</b>	Ultrasonografie
<b>USMF</b>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
<b>SA</b>	Sindromul Alport
<b>PBR</b>	Puncție biopsie renală
<b>RFG</b>	Rata filtrației glomerulare
<b>RVR</b>	Reflux vezico-renal
<b>IECA</b>	Inhibitorii enzimei de conversie
<b>BRA</b>	Blocatorii a receptorilor angiotensinei
<b>BMBS</b>	Boala membranei bazale subțiri

### 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 sursele științifice contemporane privind conduita pacientului cu sindromul Alport. Recomandările și algoritmi expuși corespund principiilor medicinei bazate pe dovezi și va 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:*

#### **1. Sindrom Alport. Funcția rinichilor păstrată.**

### **A. 2. Codul maladiei:**

- **Sindromul Alport (CIM 10): Q 87.8**

### **A. 3. Utilizatori:**

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie, asistente medicale ale medicilor de familie);
- Centrele de sănătate (medici de familie);
- Centrele medicilor de familie (medici de familie);
- Instituțiile/secțiile consultative (medici pediatri);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, 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:**

1. A favoriza depistarea precoce a pacienților cu sindrom Alport.
2. A optimiza tratamentul și supravegherea pacienților cu sindrom Alport.
3. A reduce rata complicațiilor prin BCR la pacienți cu sindrom Alport.

### **A. 5. Data elaborării protocolului: iunie 2015**

### **A. 6. Data următoarei revizuirii: iunie 2017**

**A. 7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:**

Numele	Funcția deținută
Dr. Angela Ciuntu	Medic pediatru-nefrolog, doctor în științe medicale, conferențiar universitar Departamentul Pediatrie USMF „N.Testemițanu”
Dr. Valentin Țurea,	Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef clinică Hematologie și Nefrologie pediatrică Departamentul Pediatrie USMF „N.Testemițanu”.
Dr. Valeriu Gavriluța	Medic pediatru-nefrolog, șef secție Nefrologie IMSP IMșiC
Dr. Elena Paveliuc	Medic pediatru, secundar clinic Nefrologie pediatrică

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:**

Denumirea instituției	Persoana responsabilă
Catedra pediatrie și neonatologie FPM, USMF “Nicolae Testemițanu”	
Asociația urologilor și nefrologilor din RM	
Asociația medicilor pediatri din RM	
Asociația medicilor de familie din RM	
Comisia științifico-metodică de profil „Pediatrie”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de Experti al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Accreditare în Sănătate	

**A. 8. Definițiile folosite în document:**

În analiza generală a urinei în normă se pot depista 1-2 eritrocite în câmpul de vedere (c/v). În cazul depistării mai mult de 3 eritrocite în c/v în 2 analize consecutive de urină se constată microhematurie semnificativă.

**Hematuria** este prezența eritrocitelor în urină în cantități neînsemnate (microhematurie) sau cantități mari

(macrohematurie):

- ✓ macrohematuria se determină cu ochiul liber – urina devine roșie sau brună.
- ✓ microhematuria poate fi determinată doar microscopic.
- Sindromul urinar (eritrociturie de diferit grad – de la *microhematurie* până la *macrohematurie*, *proteiurie* moderată și *leucociturie* tranzitorie);
- Edemele și hipertenzia arterială lipsesc, dar apar în cazul dezvoltării insuficienței renale sau, ca regulă, în perioada de adolescență sau la maturi.

**Copiii:** persoane cu vârsta egală sau mai mică de 18 ani.

**Screening:** Examinarea copiilor în scop de evidențiere a patologiei, orice modificare a funcției renale.

Screening-ul în sindromul Alport: **Microhematuria.**

**Sindromul Alport** (SA) clasic prezintă o glomerulopatie nonimună, o maladie renală ereditară manifestată la câteva generații succesive prin nefrita hematurică progresivă, cu schimbări ultrastructurale ale membranei bazale glomerulare (MBG) și hipoacuzie neurosensorială. Defectele oculare sunt des asociate. De obicei, sexul masculin manifestă afecțiuni mai severe cu dezvoltarea BCR către vârsta de 40 de ani, atunci când majoritatea sexului feminin are stil normal de viață. Maladia este determinată de mutația genei, ce controlează sinteza proteinelor structurale a țesutului renal și al altor organe. Evoluția mai gravă a maladii este constatată la persoanele de gen masculin ce atestă eventualitatea de transmitere de tip dominant, parțial legată de sex. Primele semne apar de obicei la vârsta de 5-10 ani. În familii la acești bolnavi sunt deferite cazuri de hipoacuzie izolată, hematurie benignă. În cazul hematuriei familiare benigne maladia se transmite, de obicei, autosomal dominant.

**Recomandăție:** nu poartă un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

## **A. 9. Informația epidemiologică**

Incidența hematuriei familiale benigne: 20-40 cazuri la 1 mln populație, sindromului Alport constituie 1 caz la 5000 de populație. Sindromul Alport este cauza BCR de la 0,6 la 2,3%.

## B. PARTEA GENERALĂ

### B. 1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Screening-ul SA</b> <b>C.2.2.</b>	Screening-ul permite depistarea precoce a patologiei renale la copii din familii cu anamneza agravată.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USG sistemului urinar la copiii practic sănătoși la vârsta de 1 an (CMF)</li> <li>• USG sistemului urinar la copiii cu factori de risc pentru dezvoltarea SA (CMF, SC)</li> </ul> <i>(caseta 1, tabelul 1, algoritmul 1.1)</i>
<b>2. Diagnosticul</b> 2.1.Diagnosticul preliminar al patologiei reno-urinare <b>C.2.3.1, C.2.3.2</b>	Diagnosticarea precoce a formelor asimptomatice ale SA permite inițierea tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a procesului renal cu instalarea progresivă a BCR.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 5</i>)</li> <li>• Examenul obiectiv (<i>caseta 6</i>)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ statură, greutatea;</li> <li>✓ TA;</li> </ul> </li> <li>• Examenul de laborator (<i>tabelul 2</i>)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Analiza generală a sângelui</li> <li>✓ sumarul urinei</li> </ul> </li> <li>• USG sistemului urinar (CMF, SC) (<i>tabelul 2</i>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>tabelul 3,4,5, algoritmele 1.1, 1.2</i>)</li> </ul> <b>La necesitate:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ proba Neciporencu (<i>tabelul 2</i>)</li> </ul>
Deciderea consultației specialiștilor și/sau spitalizării <b>C.2.3.3., C.2.3.4., C.2.3.5.</b>		<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți copii cu suspiciune la SA necesită consultația medicului specialist nefrolog pediatru (<i>casetele 7, 8</i>)</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare la nivelul raional, republican (<i>caseta 8, algoritmele C.1.1, C.1.2</i>)</li> </ul>



I	II	III
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratament simptomatic <b>C.2.3.5.</b>	Tratament conservativ se indică cu scop de prevenire a complicațiilor (BCR) <i>Tratamentul se va efectua în comun cu medicii specialiști, nefrologi.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obligator inhibitorii enzimei de conversie (casetele 9,10,11)</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b> <b>C.2.4.</b>	Va permite depistarea semnelor de progresare a procesului cronic renal.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispensarizarea se va face în comun cu medicul specialist nefrolog-pediatru conform planului întocmit (<i>casete12</i>)</li> </ul>

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

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

I	II	III
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratament conservativ simptomatic <b>C.2.3.5.</b>	Tratament conservativ la pacienți se indică cu scop de prevenire a complicațiilor (BCR) Se va efectua tratament diferențial: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tratament simptomatic.</li> </ul>	<b>La necesitate:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul conservativ</li> <li>• Tratament simptomatic;</li> </ul> <i>(caseta 9,10,11, tabelul 6, algoritmul 1.2)</i>
<b>4. Supravegherea</b> <b>C.2.4.</b>	Va permite depistarea semnelor de progresare a procesului cronic renal.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispensarizarea se va face în comun cu medicul de familie conform planului întocmit <i>(caseta 12)</i></li> <li>• La apariția BCR – dispensarizarea conform protocolului BCR. <i>(caseta13)</i></li> </ul>

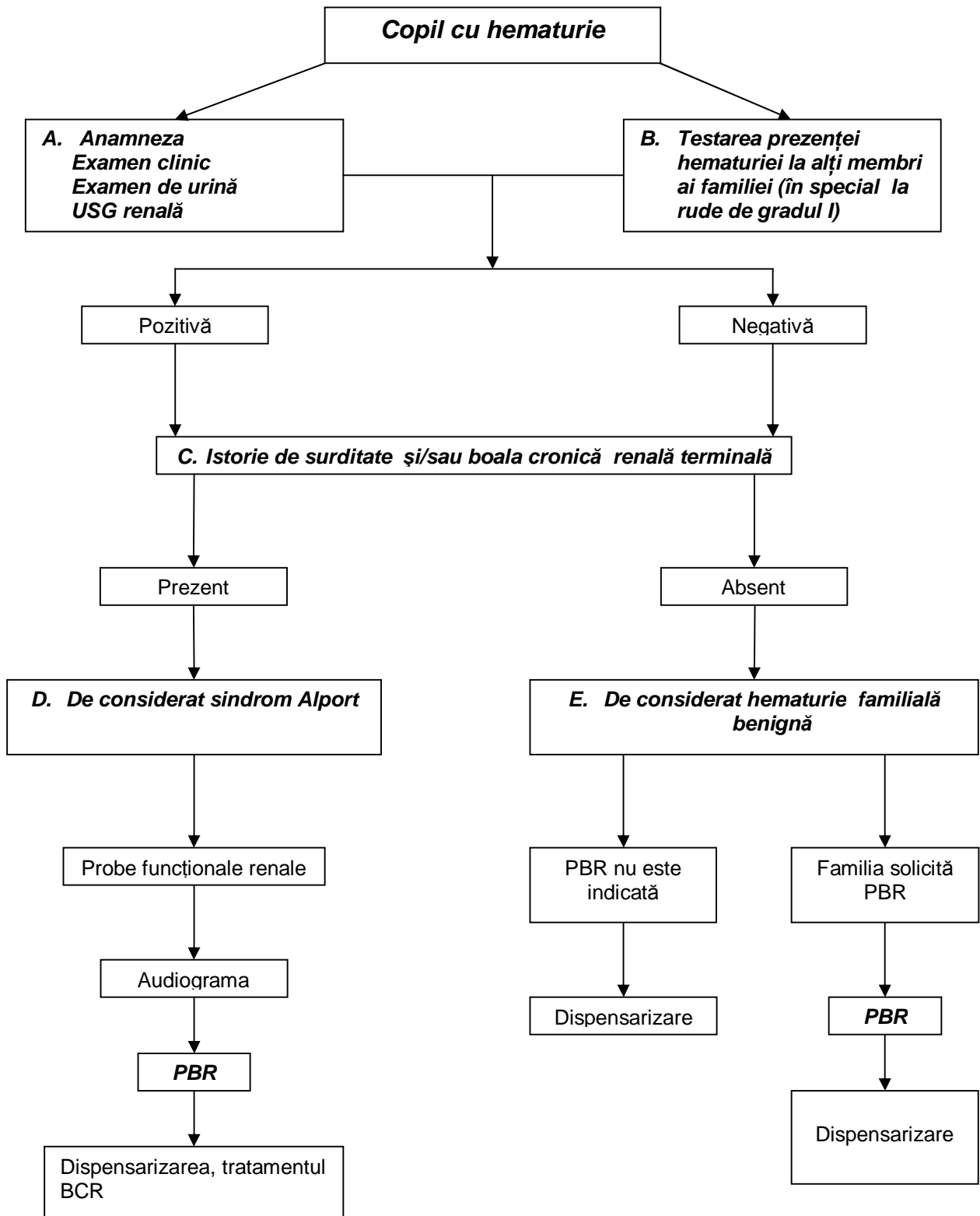
### B. 3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secția nefrologie)

Descriere (măsurile)	Motivele (reperle)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Diagnosticul</b>		
Confirmarea SA C.2.3.1, C.2.3.2	Diagnosticarea precoce a SA și efectuarea tratamentului pentru reducerea instalării progresive a BCR.	<p><b>Obligator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 5</i>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza arborelui genealogic a copiilor</li> <li>• consult medico-genetic</li> </ul> </li> <li>• Examenul obiectiv (<i>caseta 6</i>)</li> <li>• Monitorizarea TA;</li> <li>• Examenul de laborator (<i>tabelul 2</i>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analiza generală a sângelui;</li> <li>- sumarul urinei;</li> <li>- analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, clearance-ul creatininei endogene, proteina totală, βlipoproteide, colesterol, ionograma);</li> <li>- Proba Zimnițchii</li> <li>- Urina la proteina timp de 24 ore</li> </ul> </li> <li>• Consultația nefrologului (<i>tabelul 2</i>)</li> <li>• USG sistemului urinar (<i>tabelul 2</i>)</li> <li>• Examenul endoscopic               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistoscopia (sursei ale hemoragiei)</li> </ul> </li> <li>• Examenul radiologic: (<i>tabelul 2</i>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ureterocistografia (excluderea RVR și reflux-nefropatiei)</li> </ul> </li> <li>• Biopsia renală (<i>tabelul 2, algoritmele 1.1, 1.2</i>)</li> <li>• Investigații la recomandarea specialiștilor</li> <li>• Diagnostic și diagnostic diferențial (<i>tabelul 3,4,5, algoritmul 1.1</i>)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefroscintigrafia</li> <li>• Consultația altor specialiști (pediatru, surdolog, oftalmolog) etc.</li> <li>• CT renală (excluderea traumei, tumorii, etc.)</li> </ul>

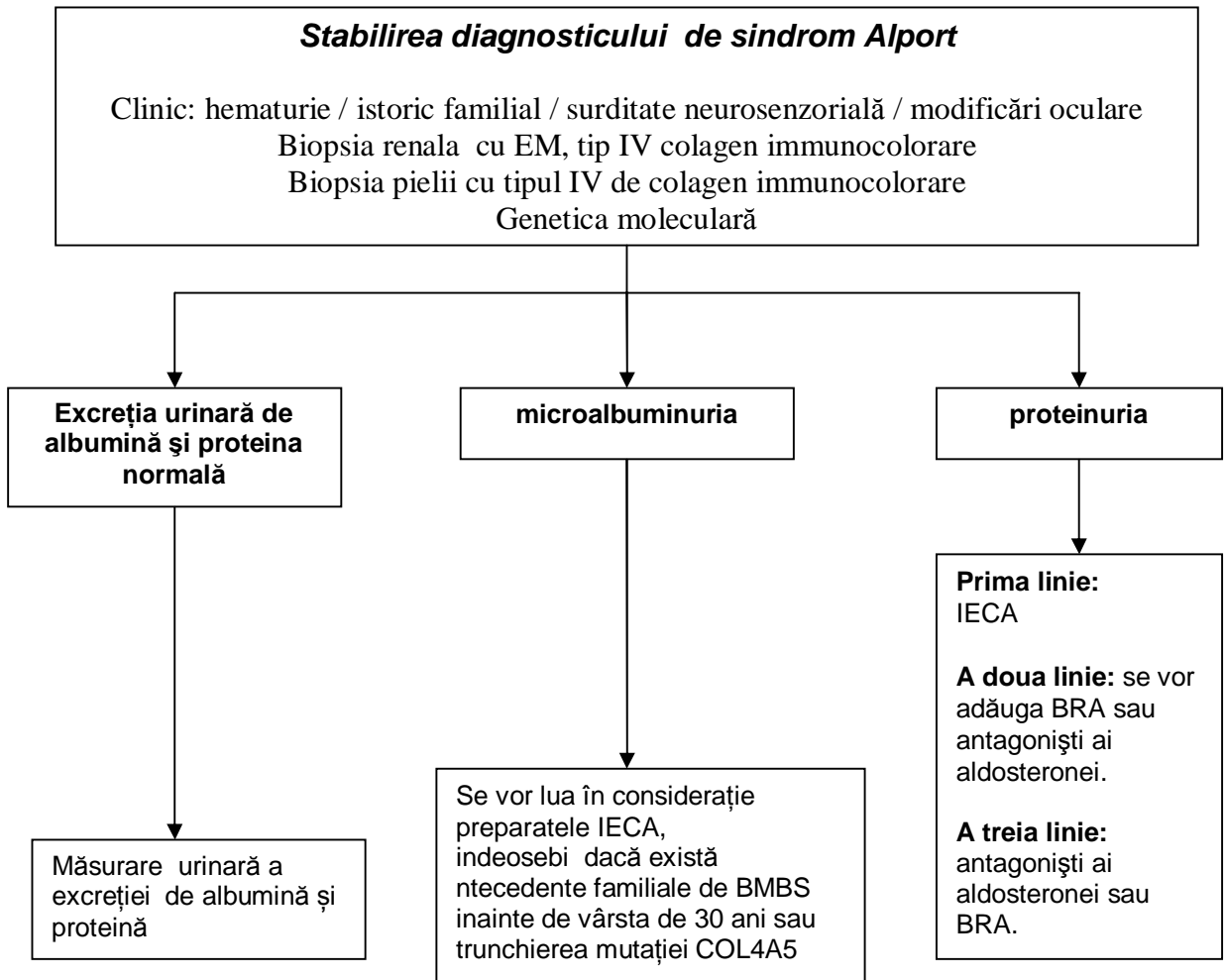
		(tabelul 2, algoritmele 1.1, 1.2)
<b>2. Tratamentul</b>		
2.1. Selectarea metodei de tratament conservativ <i>C.2.3.3., C.2.3.4., C.2.3.5.</i>		<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza indicațiilor pentru tratamentul conservativ (casetele 9,10,11, tabelul 6, algoritmul 1.2)</li> </ul>
2.2. Tratament conservativ a SA <i>C.2.3.5.</i>	Prima etapă a tratamentului conservativ este indicat cu scopul îmbunătățirii funcției renale. Durata acestui tratament este apreciată individual.	<b>Obligator:</b> Tratament complex simptomatic cu ✓ Inhibitori ai enzimei de conversie. ✓ la primele semne de BCR, inițierea programului de dializa – transplant renal (casetele 9,10,11, algoritmul 1.2)
<b>3. Externarea și supravegherea</b> <i>C.2.3.5., C.2.4.</i>	Externare cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere.	<b>Obligator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor de externare</li> <li>• Eliberarea extrasului care obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diagnosticul precizat complex</li> <li>✓ Rezultatele investigațiilor efectuate</li> <li>✓ Tratamentul efectuat</li> <li>✓ Recomandări explicite pentru pacient</li> <li>✓ Recomandări pentru medicul de familie</li> </ul> </li> <li>• Dispensarizarea se va face în comun cu medicul de familie conform planului întocmit (caseta 12)</li> </ul>

## 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

<b>Caseta 1. Clasificarea după tipul de transmitere genetică</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tip dominant X-lincat (clasic)</li> <li>• Tip autosomal-dominant</li> <li>• Tip autosomal-recesiv</li> </ul>	

<b>Caseta 2. Morfologia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MBG normală a adultului are o grosime de 310-380 nm, ușor mai mare la bărbați: crește odată cu vârsta;</li> <li>▪ 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;</li> <li>▪ La microscopie luminiscentă nu se întâlnesc schimbări specifice;</li> <li>▪ La copiii mici, biopsia renală nu depistează abnormalități, cu toate că numărul de glomerule imature este crescut;</li> <li>▪ Cu vârsta în mezangiu apar schimbări moderate cu exces de matriță, cu sectoare de proliferare segmentară, pereții capilarelor pot fi îngroșați și iregulari;</li> <li>▪ Cu progresarea maladiei glomerulare se răspândește și crește proliferarea mezangială cu apariția sclerozei segmentare și hialinozei;</li> <li>▪ Prezența celulelor „spumoase” este considerată ca sugestivă pentru sindromul Alport, dar aceste celule sunt frecvent întâlnite și în diferite variante morfologice ale glomerulonefritei;</li> <li>▪ În cazul hematuriei familiare benigne, histologic, MBG este difuz atenuată, ce se consideră un fenomen patognomonic, dar se poate întâlni și subțierea MBG.</li> </ul>	

<b>Caseta 3. Clasificarea morfologică a SA (A.I. Climbovschi, V.V. Focheev, 1989)</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glomerulopatia focală și segmentară.</li> <li>2. Glomerulită local-segmentară.</li> <li>3. Glomeruloscleroza focală;</li> <li>4. Displazia țesutului renal;</li> <li>5. Distrofia epitelului ai tubilor proximali și distali;</li> <li>6. Infiltrația limfo-macrofagală a interstițiului;</li> <li>7. Fibroză interstițială difuză;</li> <li>8. Distrofia membranei bazale glomerulare;</li> <li>9. Displazia podocitelor cu alterarea proceselor podocitare și scăderea a numărului de organele în citoplasmă.</li> </ol>	

### C. 2.2. Screening-ul prenatal al SA

<b>Caseta 4. Screening-ul prenatal a SA</b>	
Grupul țintă	Termenul de efectuare a USG sistemului urinar
Gravidele din familii cu SA	✓ Consultația geneticianului;
Copiii suspecți la SA	✓ până la naștere: testarea genetică



## C. 2.3. Conduita pacientului cu SA

### C. 2.3.1. Anamneza

<b>Caseta 5. Acuzele copilului cu SA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primele simptome apar destul de devreme, mai ales la sexul masculin (până la 1 an -14%, după 6 ani-72%);</li> <li>▪ Hematuria poate fi observată de la naștere, cu toate că maladia poate fi depistată în perioada adultă la pacienți cu proteinurie-macrohematurie cu/ sau fără hipertensiune și/sau BCR. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ micro/macrohematurie ca un singur episod sau episoade recurente, se depistează la 2 zile după infecții respiratorii;</li> <li>✓ proteinuria nu este obligatorie la pacienții de vârstă mică și este specifică sexului masculin;</li> <li>✓ hipertensiunea arterială rar, dar apare în insuficiența renală sau, că regulă, în perioada de adolescență sau la maturi;</li> <li>✓ surditate bilaterală (scăderea auzului poate fi depistată încă până la apariția patologiei renale);</li> <li>✓ afectarea ochilor poate implica cristalinul, retina și corneea (nu se depistează la naștere, dar se dezvoltă cu anii progresiv);</li> <li>✓ cefalee, fatigabilitate;</li> <li>✓ sindrom algic abdominal;</li> <li>✓ dereglări de memorie și a intelectului;</li> </ul> </li> </ul>	

### C. 2.3.2. Manifestările clinice

**Tabelul 1. Stadiile nefropatiei Alport bazate pe rezultatele testelor de laborator**

Stadiul	Manifestările în funcție de stadiu			
<b>Stadiul I</b>	<i>hematuria</i>			
<b>Stadiul II</b>		<i>microalbuminuria</i>		
<b>Stadiul III</b>			<i>proteinuria</i>	
<b>Stadiul IV</b>				<i>scaderea RFG</i>
<b>Stadiul V</b>				<b>BCR</b>

<b>Caseta 6. Examenul obiectiv general</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stigme de disembriogeneză (hiperterolozism ocular, anomalii de dezvoltare a pavilionului urechii, microanomalii a degetelor al membrilor superioare și inferioare, sindactilie);</li> <li>• hipotonie musculară;</li> <li>• paliditatea tegumentelor;</li> <li>• edeme în cazul sindromului nefrotic după 10 ani (40% din cazuri);</li> <li>• tahicardie sau bradicardie; zgomotele cordului atenuate;</li> <li>• accent al zgomotului II la a.pulmonară, aortă; suflu sistolic;</li> <li>• hepatomegalie;</li> <li>• hematurie; cilindri eritrocitari, ce arată prezența hematuriei glomerulare;</li> <li>• hipoacuzie;</li> <li>• leiomiomatoza ezofagiană;</li> <li>• disfuncții cerebrale; polineuropatie;</li> <li>• ihtioză;</li> <li>• afectarea glandelor tiroidiene și paratiroidiene;</li> </ul>	

## C. 2.3.3. Investigații paraclinice

Tabelul 2. Investigațiile paraclinice la pacienții cu SA

Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru SA	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Sumarul urinei	Leucociturie și piurie (se depistează accidental), hematurie, proteinurie	O	O	O
Proba Neciporenco	peste 2000 eritrocite/ml,	R	O	O
Urina la proteine timp de 24 ore	proteinurie mai mult de 1gr/24 ore		R	O
Clearence-ul creatininei endogene	În limitele normei sau diminuat			O
Analiza generală a sângelui	anemie	O	O	O
<b>Analiza biochimică a sângelui:</b>				
Proteina totală	hipoproteinemie în caz de SN		O	O
Fracțiile proteice	disproteinemie în caz de SN			O
Ureea	în normă sau crescută în BCR		O	O
Creatinina	în normă sau crescută în BCR		O	O
Colesterol	hipercolesterinemie în caz de SN			O
Fibrinogen	în normă sau crescută în BCR		R	O
Protrombin	în normă sau crescută în BCR		R	O
Biopsia renală				la necesitate
Biopsia pielii				la necesitate
Consultația oftalmologului				O
Audiometria				O
Consultația surdologului			R	R
consultația nefrologului			O	R
consultația neurologului				la necesitate
Ecografia renală și a organelor interne	de obicei sunt în limitele normei		O	O
Consultația medico-genetică				R
Cistoscopia	sursa hemoragiei			R
Nefroscintigrafia dinamică	de obicei, sunt în limitele normei			R

**Tabelul 3. Diagnosticul sindromului Alport X-lincat**

<b>Criterii</b>	<b>Sensibilitate</b>	<b>Specificitate</b>	<b>Comentarii</b>
Istoric familial de sindrom Alport	înalță (80%)	înalță	O istorie familiară 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 de novo, sau când familiile sunt mici, sau când nu există nici un mascul adult afectat, sau boala este atipică.
Pierderea auzului neurosenzorial cu ton înalt bilateral	înalță	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	înalță	foarte înaltă	De obicei generalizate la bărbații adulți afectați, focal la băieți și femei, dar progresează cu timpul.
$\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) lanțuri de colagen absente în MBG	moderată (80% femei și 60% bărbați)	înalță	Poate fi focal, absent la femei.
$\alpha 5$ (IV) lanțuri de collagen absente în piele	moderată (80% femei și 60% bărbați)	înalță	Poate fi focal, absent la femei.
COL4A5 varianta patogenă	înalță (>90%)	înalță	Poate fi dificilă diferențierea între variantele patogene și nepatogene.

**Caseta 7. Indicații pentru testarea genetică în sindromul Alport**

- Pentru a confirma diagnosticul de sindrom Alport
- Pentru a identifica modul de moștenire (aceasta indică riscul de insuficiență renală pentru alți membri ai familiei)
- Pentru a exclude BMBS la persoanele cu hematurie persistentă
- Pentru a ajuta prezicerea riscului de debut precoce a insuficienței renale în boala X-lincate pe baza caracteristicilor de mutație ADN-ului sau asociațiilor raportate anterior
- Pentru diagnosticul prenatal precoce la femei cu risc de sarcină afectată
- Pentru a prezice dacă un embrion este afectat înainte de implantare (diagnosticul genetic preimplantare)

### C. 2.3.4. Diagnosticul diferențial

**Tabelul 4. Diagnosticul diferențial al SA**

<b>Criterii</b>	<b>SA</b>	<b>Glomerulonefrită cronică (forma hematurică)</b>
<b>Anamneza</b>		
- vârsta la debutul maladiei	- până la 1 an - 14%; - după 6 ani - 72%;	- mai frecvent la copii de vârstă școlară mare
- raportul cu infecții intercurrente (IRVA, angină)	- în 60% cazuri după infecție respiratorie acută	- se atestă în perioada debutului bolii și în perioada acutizării
- dezvoltarea maladiei	- la 2 zile după infecții virale	- mai frecvent instalarea procesului cronic latent
- hipoacuzie	- prezentă	- lipsește
- cefalee	- rar	- se atestă și în perioada remisiei
- slăbiciune	- rar	- lipsește
<b>Semne clinice</b>		
- stigme de disembriogeneză	- sunt	- lipsesc
- edeme	- lipsesc	- pot lipsi
- HTA	- la 1/3-1/4 pacienți după 15 ani (în cazul instalării BCR)	- în cazul instalării BCR
<b>Modificări de laborator</b>		
- micro-/macrohematurie	- la toți bolnavii	- lipsesc în timpul remisiei
- filtrația glomerulară	- normală	- micșorare cu 25-30% în cazul tratamentului îndelungat
- oliguria	- nu este prezentă	- nu este prezentă
- BCR	- în funcție de scăderea funcției renale	- posibil dezvoltarea BCR

**Tabelul 5. 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 frecventă, apare la 85% din toate familiile	15% din toate familiile.
Sex	Masculii sunt afectați mai des și mai grav decât femeile.	Bărbații și femeile sunt egal afectați după frecvență și severitate; suspectat în cazul în care o femeie are insuficiență renală, pierderea auzului, sau anomalii oculare.
Vârsta la prima adresare	Masculii au 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 femeile afectate sunt mult mai puțin probabil de a dezvolta insuficiența 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 au 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 are 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	Da, dar subțierea MBG prin lamelare focală la băieții tineri și femei devine mai lamelate cu timpul.	Da
$\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) lanțuri de collagen absente în GBM	Da	Da, dar lanțul $\alpha 5$ (IV) persistă în capsula Bowman și membrana bazală tubulară distală.
$\alpha 5$ (IV) lanțuri de collagen absente în piele	Da	Nu, lanțul $\alpha 5$ (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 SA

- ✓ Monitorizarea microalbuminuriei și proteinuriei trebuie inițiată de la vârsta de 1 an la copii din grupul de risc, sau îndată ce se stabilește un diagnostic de sindrom Alport, și repetată cel puțin anual.
- ✓ Persoanelor cu proteinurie și semnificație clinică (raportul proteină/creatinină constant mai mare de 0,2 mg/mg, sau excreția de proteine urinare mai mare de 4 mg/m<sup>2</sup>/h într-o perioadă de timp) ar necesita un tratament.

- ✓ Tratamentul trebuie inițiat la băieți cu microalbuminurie la care riscul de dezvoltare a BCR până la 30 de ani este mare, cum ar fi cei cu deleții COL4A5, mutații nonsense sau splicing, sau antecedente de BCR înainte de vârsta de 30 și la rudele de sex masculin.

**Tabelul 6. 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 > 30 de ani sau mutația COL4A5 mai puțin severă	
	masculin	feminin	masculin	feminin
Hematuria	Intervenție înainte de debutul microalbuminuriei nu este recomandată în acest moment	Nu	Nu	Nu
Hematuria + microalbuminuria	Luați în considerare intervenția	Luați în considerare intervenția	da	da
Hematuria + proteinuria	da	da	da	da

**Caseta 8. Criterii de spitalizare a copiilor cu SA**

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

**Caseta 9. Terapia de prima linie (inhibitori ai enzimei de conversie)**

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

**Caseta 10. Terapia de linia a 2-a (BRA)**

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

**Caseta 11. Terapia de linia a 3-a (antagoniștii aldosteronului)**

<i>Preparatul</i>	<i>Doza</i>
Spironolactonum	1 mg/kg/zi

<b>Caseta 12. Tratament de substituție</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dializă cronică;</li> <li>✓ Transplant renal;</li> </ul>

### C. 2.4. Supravegherea pacienților

<b>Caseta 13. Dispensarizarea copiilor cu Sindromul Alport</b>
<p><b>1. Frecvența consultațiilor de medicul familiei:</b> Trimestrial.</p> <p><b>2. Atenție deosebită se va atrage la:</b> Starea generală, tensiunea arterială, rezultatele investigațiilor sângelui periferic și a urinei. La necesitate proba Niciporenco, USG renală.</p> <p><b>3. Investigații la CMF și Spitalul Raional.</b> Analiza sângelui periferic, analiza urinei, inclusiv proba Niciporenco, proba Zimnițchii, ureea, creatinina, clearance-ul creatininei endogene.</p> <p><b>4. Frecvența consultațiilor specialiștilor la locul de trai:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pediatru – o dată în trei luni;</li> <li>▪ Surdolog – o dată în pe an;</li> </ul> <p><b>5. Frecvența consultațiilor la DCSI pentru copii al IMSP IMșiC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nefrolog – o dată pe an;</li> <li>▪ Surdolog – o dată pe an;</li> <li>▪ Urolog – la necesitate;</li> <li>▪ Oftalmolog - o dată pe an;</li> </ul> <p><b>6. Investigații la DCSI pentru copii:</b> Analiza generală a sângelui, sumarul urinei, proba Niciporenco, USG renală, la necesitate alte investigații.</p> <p><b>7. Scoaterea de la evidență</b> Nu se scot de la evidență.</p>

### C. 2.5. Complicațiile (subiectul protocolelor separate)

<b>Caseta 14. Complicațiile SA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nefroscleroza</li> <li>▪ Hipertensiunea arterială</li> </ul>

▪ BCR
-------

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<p><b>Personal:</b></p> <input type="checkbox"/> medic de familie <input type="checkbox"/> asistenta medicală de familie <input type="checkbox"/> medic de laborator <input type="checkbox"/> medic funcționist (CMF)
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <input type="checkbox"/> USG (CMF) <input type="checkbox"/> laborator clinic pentru aprecierea hemogramei și urinei sumare.
	<p><b>Medicamente:</b></p> <input type="checkbox"/> Inhibitori ai enzimei de conversie (Enalaprilum)
<b>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<p><b>Personal:</b></p> <input type="checkbox"/> pediatru <input type="checkbox"/> asistente medicale <input type="checkbox"/> medic de laborator <input type="checkbox"/> R-laborant
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <input type="checkbox"/> USG <input type="checkbox"/> cabinet radiologic <input type="checkbox"/> instrumente pentru examen radiologic <input type="checkbox"/> laborator clinic și bacteriologic standard
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitori ai enzimei de conversie (Enalaprilum)</li> <li>• Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (Losartanum)</li> </ul>
<b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de nefrologie ale spitalelor municipale și republicane</b>	<p><b>Personal:</b></p> <input type="checkbox"/> nefrolog-pediatru <input type="checkbox"/> pediatru, genetic, surdolog, neurolog, oftalmolog <input type="checkbox"/> medic imagist <input type="checkbox"/> asistente medicale <input type="checkbox"/> medic de laborator <input type="checkbox"/> R-laborant
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aparat de USG</li> <li>• cabinet radiologic</li> <li><input type="checkbox"/> cabinet radioizotopic (pentru scintigrafie renală și cistografie)</li> <li><input type="checkbox"/> instrumente pentru examen radiologic</li> <li><input type="checkbox"/> laborator clinic, imunologic, standard</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitori ai enzimei de conversie (Enalaprilum)</li> <li>• Antagoniști ai receptorilor angiotrusinei II (Losartanum)</li> <li>• Anagoniști al aldosteronului (Spironalactonum)</li> </ul>



## 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. Proporția pacienților diagnosticați cu SA pe parcursul unui an	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 îmbunătăți tratamentul pacienților cu SA	2.1. Proporția pacienților cu SA supuși tratamentului conform recomandării PCN „SA” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu SA supuși tratamentului conform recomandării PCN „SA” 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
		2.2. Proporția pacienților cu SA supuși tratamentului pe parcursul unui an, care au dezvoltat complicații în primele 10 zile	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 supuși tratamentului pe parcursul ultimului an
3.	A reduce rata complicațiilor prin BCR la pacienții cu SA	3.1. Proporția pacienților cu SA care au dezvoltat BCR pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu SA care au dezvoltat BCR 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
		3.2. Proporția pacienților cu SA, la care a survenit complicații pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu SA, la care a survenit complicații	Numărul total de pacienți cu SA pe parcursul ultimului an
		3.3. Proporția pacienților cu SA care sunt supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „SA” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu SA care sunt supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „SA” 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

## ANEXE

### ***Anexa 1. Informație pentru pacient cu Sindrom 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.

1. În SA afectarea renală este prezentată preponderent de schimbări a membranei bazale glomerulare (MBG);
2. Care sunt cauzele: maladia se transmite ereditar;
3. Semnele clinice ca regulă sunt hematuria persistentă, surditatea, paliditatea.
4. Investigațiile efectuate vor determina prezența eritrocitelor, proteinei în analiza generală a urinei, Neciporencu, scăderea auzului – la audiometrie.
5. Analiza arborelui genealogic a copilului necesită examinarea rudelor de gradul I – II;
6. La ce duce SA la copil? La dezvoltarea sclerozei renale, a insuficienței renale și hipertensiunii arteriale
7. Tratamentul SA se indică de medicul nefrolog și include tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie, BRA.
8. La apariția primelor semne de BCR se va iniția programul de dializa – transplant renal.
9. 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.
10. 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 previn dezvoltarea complicațiilor grave.

## BIBLIOGRAFIE

1. 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;24:364-375.
2. Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome - insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol.* 2013 ;9:170-178.
3. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:5-11.
4. Gross O, Licht C, Anders H, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 2012;81:494-501.
5. Temme J, Peters F, Lange K, et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int.* 2012;81:779-783.
6. Webb NJ, Lam C, Shahinfar S, et al. Efficacy and safety of Iosartan in children with Alport syndrome - results from a subgroup analysis of a prospective, randomized placebo- or amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;28:2521-2526.
7. Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke ML, Beirowski B, Addicks K, Bloch W, Smyth N, Weber M

- (2004) Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs ATI antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 19:1716-1723.
8. Gross O, Licht C, Anders H, Hoppe B, Beck B, et al.(2012) Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* doi: 10.1038/ki.2011.407
9. Webb NJ, Lam C, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Gleim GW, Le Bailly De Tillegem C (2011) Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome - results from a subgroup analysis of a prospective, randomized placebo- or amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 28:2521-2526.
10. Kaito H, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshiya K, Kanda K, Przybyslaw Krol R, Yoshikawa N, Matsuo M (2006) The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:1824—1829.
11. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *J.Am.Soc Nephrol* 24:364-375, 2013, ISSN 1046-6673/2403-364.
12. Long-term management of Alport syndrome in pediatric patients. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 2013;4 41-45.
13. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *J.Pediatr Nephrol* 2013 28:5-11. DOI 10.007/s00467-012-2138-4.