

Alportov sindrom

Alport syndrome

Izvleček

Alportov sindrom je dedna bolezen kolagena tipa IV, za katero je značilen napredujoč hematurični nefritis z ultrastrukturnimi in imunohistokemičnimi spremembami glomerulne bazalne membrane. Pogosto sta pridruženi senzornevralna izguba sluha in očesne spremembe. Prevalenca bolezni je ocenjena na 1 od 50.000 rojstev. Najpogostejša je na kromosom X vezana dominantna oblika bolezni z mutacijo kolagenskega gena COL4A5, za katero je značilen lažji potek bolezni pri deklicah in ženskah. Pri 15 % bolnikov je bolezen posledica mutacije na genih COL4A3 ali COL4A4, ki se nahajata na kromosomu 2. V članku je omenjena tudi diagnostika in zdravljenje Alportovega sindroma.

Abstract

Alport syndrome is a type IV collagen hereditary disease characterized by progressive hematuric nephritis with ultrastructural and immunohistochemical changes of the glomerular basement membrane variably associated with sensorineural hearing loss and ocular abnormalities. The prevalence of the disease is estimated at approximately 1 in 50,000 live births. Mutations in the COL4A5 collagen gene are responsible for the more common X-linked dominant form of the disease characterised by much less severe disease in girls and woman. In 15 % of patients, the disease results from mutations in either the COL4A3 or the COL4A4 gene, both located on chromosome 2. In the article the diagnostic procedure and treatment of Alport syndrome are briefly described.

Katja Haložan
Nataša Marčun Varda
Alojz Gregorič

Katja Haložan, dr. med.
Asist. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med.
Prof. dr. Alojz Gregorič, dr. med.
Klinični oddelek za pediatrijo Splošne
bolnišnice Maribor,
Ljubljanska 5
2000 Maribor

Ključne besede

Alportov sindrom, glomerulna bazalna membrana, mutacija, kronična ledvična odpoved

Key words

Alport syndrome, glomerular basement membrane, mutation, chronic renal failure

Uvod

Alportov sindrom (AS) je dedna glomerulopatija, ki prizadene bazalne membrane ledvičnih teles. Nastane zaradi mutacije genov, ki so odgovorni za sintezo šestih različnih verig ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) kolagena IV, ki je glavni strukturni element bazalnih membran. Kolagen IV tvori mrežasto strukturno ogrodje, ki omogoča mehanično stabilnost bazalne membrane. Molekula kolagena IV je sestavljena iz treh alfa verig, ki tvorijo trojni heliks (dolžina ene molekule je 400 nm). Vsaka veriga je iz kolagenske in karboksi-terminalne nekolagenske domene (NC1), kjer se dve molekuli kolagena IV povežeta med seboj (1).

Geni za kolagen IV se nahajajo v parih na treh kromosomih. Geni za COL4A1 in COL4A2 na kromosomu 10 kodirajo verige $\alpha 1$ in $\alpha 2$, geni COL4A3 in COL4A4 na kromosomu 2, kodirajo verige $\alpha 3$ in $\alpha 4$ ter geni COL4A5 in COL4A6 na kromosomu X kodirajo verige $\alpha 5$ in $\alpha 6$. Verigi $\alpha 1$ in $\alpha 2$ sta prisotni v vseh bazalnih membranah. Verigi $\alpha 3$ in $\alpha 4$ sta sestavna dela bazalnih membran glomerula, Bowmanove kapsule, distalnega tubula, notranjega ušesa in očesa. Verigo $\alpha 5$ najdemo tudi v epidermalni bazalni membrani (1).

Bolniki z AS imajo mutacije v genih COL4A3, COL4A4 ali COL4A5, s posledičnimi spremembami bazalnih membran glomerula, notranjega ušesa in očesa.

Genetska heterogenost

Večina bolnikov z AS ima klasično na kromosomu X vezano dominantno obliko bolezni z mutacijo gena COL4A5. Mutiran gen je lociran na kromosomu X. Pri dečkih, ki imajo samo eno kopijo kromosoma X, je ena mutirana kopija gena COL4A5 dovolj za nastanek ledvičnega obolenja in pridruženih zunajledvičnih simptomov. Pri deklicah, ki imajo dve kopiji kromosoma X, mutacija ene kopije gena COL4A5 povzroči lažjo obliko bolezni. Glavna značilnost na kromosomu X vezanega dedovanja je, da očetje ne morejo prenesti bolezni na njihove sinove (1).

AS se lahko deduje tudi kot recesivna oblika, kadar sta obe kopiji v genih COL4A3 ali COL4A4, lociranem na kromosomu 2, mutirani. Najpogosteje starši bolnega otroka, ki ima recesivno obliko bolezni, niso prizadeti, temveč so samo nosilci ene kopije prizadetega gena (1, 2).

Možna je tudi avtosomno dominantna pot dedovanja, kjer je ena kopija v mutiranem genu COL4A3 ali COL4A4 dovolj za nastanek bolezni.

Na kromosomu X vezan alportov sindrom

Klasična na kromosomu X vezana oblika AS je klinično heterogena oblika z različnim napredovanjem bolezni v kronično ledvično odpoved (KLO) in izgubo sluha ter ostalimi zunajledvičnimi manifestacijami, kot so očesne spremembe in difuzna leiomatoza požiralnika (2).

Prvi simptomi večinoma nastanejo zgodaj v otroški dobi, predvsem pri dečkih. V skupini 58 otrok so se pojavili simptomi pri 14 % otrok do prvega leta starosti in pri 72 % pred 6 letom (1). Glavni simptom v otroštvu je mikro- oz. makrohaturija, ki jo lahko včasih dokažemo že ob rojstvu. Vendar lahko bolezen prvič odkrijemo šele v odrasli dobi pri bolnikih z mikrohematurijo in proteinurijo, ki imajo lahko ali ne pridruženo arterijsko hipertenzijo ali ledvično odpoved, motnjo sluha in očesno simptomatiko.

Pri majhnem številu bolnikov je prisotna zunajledvična simptomatika: motena funkcija trombocitov s posledičnimi krvavitvami, difuzna leiomatoza požiralnika, cerebralna disfunkcija, polinevropatija, hiperprolinurija, ihtioza, prizadetost ščitnice in obščitničnih žlez.

Otroci z AS imajo večinoma normalen psihomotorični razvoj. V literaturi zasledimo zelo redek sindrom z delecijo na kromosomu Xq22.3. Poimenovali so ga Alportov sindrom in mentalna retardacija (ATS-MR) (3).

Diagnostični kriteriji as

Diagnoza AS temelji na odkritju hematurije, z ali brez proteinurije, arterijske hipertenzije in ledvične odpovedi v povezavi z naslednjimi kriteriji: (a) družinska hematurija, (b) senzorinevralna izguba sluha pri obolelem družinskem članu ali enem izmed prizadetih sorodnikov, (c) progresija v ledvično odpoved pri najmanj eni prizadeti osebi. Nekateri avtorji dodajajo še dodatni kriterij, kot so očesne spremembe ali elektronskomikroskopske spremembe glomerulne bazalne membrane (GBM) (1). Na AS moramo pomisliti pri vsakem otroku s trajno hematurijo glomerulnega izvora, tudi ob negativni družinski anamnezi.

Ledvična bolezen Pri večini bolnikov je prisotna trajna mikrohematurija. Lahko je občasna, predvsem pri deklicah in mlajših dečkih. Posamezne ali ponavljajoče se epizode makrohaturije opazimo pri polovici bolnikov. Večinoma sledijo respiratornemu infektu zgornjih dihal čez nekaj dni. Te epizode so pogostejše v zgodnji otroški dobi in prenehajo od 10. do 15. leta starosti. Makrohaturija je prisotna do 10 dni, v nekaterih primerih lahko vztraja tudi več mesecev. Proteinurijo pogosteje najdemo pri dečkih, vendar ni nujno pri-

sotna v otroški dobi. Proteinurija se postopno večja s starostjo ter pogosto preseže vrednost 1g/24 ur po 10 do 15 letih. Nefrotski sindrom nastane v 40 %. Pri deklicah je proteinurija odsotna, rahla ali občasna (1).

UZ preiskava in intravenska urografija prikaže normalno zgradbo ledvic in urinarnega trakta. Levkociturija je naključna laboratorijska najdba (1).

Odvisno od hitrosti napredovanja v KLO razlikujemo dve klinični podskupini: (a) progresivni oz. juvenilni tip, s stereotipnim potekom bolezni v družini in nastankom KLO okrog 20. leta starosti, in (b) neprogresivni oz. odrasli tip, z različnim potekom bolezni in nastankom KLO okrog 40. leta starosti.

»European Community Alport Syndrome Concerted Action« (ECASCA) je analizirala fenotip in genotipsko-fenotipske korelacije pri bolnikih s klasično obliko na kromosom X vezanega AS. Primerjali so značilnosti heterozigotnih deklic oz. žensk s homozigotnimi dečki oz. moškimi iz 195 družin z dokazano mutacijo COL4A5. Hematurija, večinoma mikroskopska, je bila glavna značilnost bolezni pri 95 % prenašalk. Proteinurija je nastala pri 75 % prenašalk. Izguba sluha, ki je večinoma nastala od 30. do 40. leta, pri 28 % in očesni defekti, večinoma makularne spremembe, pri 15 % prenašalk. Verjetnost nastanka KLO je pri ženskem spolu pred 40. letom 12 % in pri moškem spolu 90 %. Verjetnost napredovanja v KLO pri ženskah naraste po 60. letu starosti. Ta procent se zviša do 60. leta na 30 %, kar pomeni, da je potek bolezni pri ženskah manj benignen kot so prvotno mislili. Podobno je verjetnost za izgubo sluha pri moškem spolu pred 40. letom 90 %, medtem ko je pri ženskem spolu samo 10 %. Genotipsko-fenotipska korelacija v raziskavi ni bila dokazana. Z družinsko analizo ali genetskimi analizami zaradi odsotnosti genotipsko-fenotipske povezave in heterogenosti družinskega fenotipa ni mogoče predvideti kliničnega poteka bolezni AS pri posameznih deklicah oz. ženskah. Najpomembnejša rizična faktorja za nastanek KLO sta proteinurija in izguba sluha (2, 4).

Motnje sluha Senzorinevralna izguba sluha je obojestranska. Nikoli ni prirojena. Z avdiometrijo ugotovimo začetno izgubo sluha pri visokih frekvencah 2000, 4000 ali 8000 Hz pred 15. letom starosti pri 85 % dečkov in 18 % deklic (1). Spremljanje dečkov pokaže napredovanje izgube sluha in razširitev na območje drugih frekvenc. Prizadetost pogovornih frekvenčnih območij povzroči težave pri sporazumevanju. Za deklice in tudi dečke z odraslo obliko AS je značilna stabilna in rahla izguba sluha. Napredovanje izgube sluha v grobem sledi ledvični bolezni. V raziskavi, ki je primerjala juvenilni

in odrasli tip AS, je 18 od 19 dečkov z juvenilnim tipom izgubilo sluh do 25. leta starosti, medtem ko niso opazovali klinično zaznavne izgube sluha pri 7 od 12 dečkov nad 30. letom z odraslim tipom AS (1).

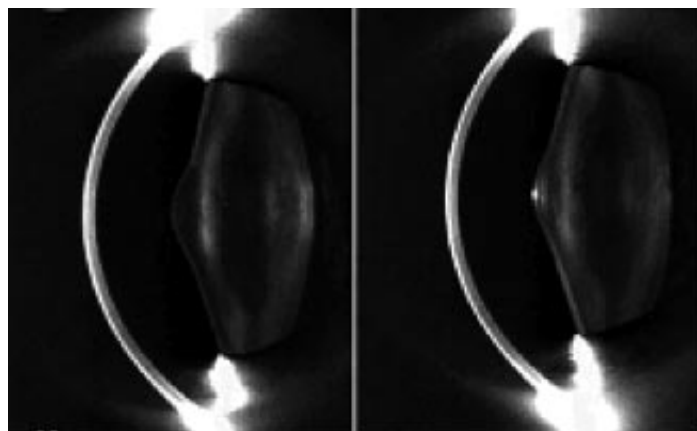
Očesne spremembe Značilne spremembe na očeh so: (a) retinopatija »dot-and-fleck«, ki je prisotna pri 85 % obolelih moških, (b) anteriorni lentikonus, ki je prisoten pri 25 % in (c) redkejša kornealna posteriorna polimorfna distrofija (5).

Anteriorni lentikonus je protruzija centralnega dela leče v obliki konusa v sprednji prekat (slika 1). Pri AS se pojavlja obojestransko. Sprememba leče ni prisotna ob rojstvu in se razvije postopoma, skoraj izključno pri dečkih. Z izjemo travmatskega lentikonusa, je specifična za AS. Sprednja lečna ovojnica je stanjšana in pokaže odsotnost imunohistokemičnega obarvanja $\alpha 3$ - $\alpha 6$ verig (6). Zaplet sprednjega lentikonusa je subkapsularna katarakta, ki nima diagnostičnega pomena, vendar povzroči zmanjšano vidno ostrino (1).

Spremembe na mrežnici so asimptomatske, vendar bolj pogoste. Ob prisotnem sprednjem lentikonusu vedno opazimo tudi spremembe na mrežnici. Spremembe opišemo kot obojestranske, goste, belo-rumene granulacije v okolici foveae. Fovea je temno rdeče barve in brez refleksa. Te lezije so specifične za AS (1, 5).

Sprednji lentikonus in spremembe v makuli so zadošten diagnostični kriterij za AS. Prisotne so pri juvenilni obliki in so slab prognostični faktor.

Na roženici nastanejo nespecifične spremembe v obliki posterioorne polimorfne distrofije in ponavljajočih se ulceracij na roženici (5).



Slika 1: Anteriorni lentikonus (5).

Diagnostika

Opravimo **klinični pregled in meritve krvnega tlaka.**

Med **laboratorijskimi preiskavami** sta pomembni analiza urina in krvi.

Urinska analiza pokaže:

- mikro- oz. makrohematurijo;
- dismorfne eritrocite v sedimentu (kažejo na glomerulni izvor krvavitve);
- proteinurijo (stopnja proteinurije se večja s starostjo, ki pri 30-40 % odraslih doseže nefrotski prag).

Analiza krvi pokaže:

- krvna slika in vrednosti serumskih elektrolitov, ureae in kreatinina odražajo stopnjo ledvične odpovedi;
- pri nefrotskem sindromu se pojavi hipoalbuminemija in hiperholesterolemija;
- trombocitopenijo.

V diagnostiki sta pomembna zgodnji **oftalmološki pregled in avdiometrija.**

Za dokaz AS se lahko odločimo za **ledvično biopsijo**, ki je invazivna metoda. Odvzamemo vzorec ledvičnega tkiva, ki ga analiziramo z različnimi metodami:

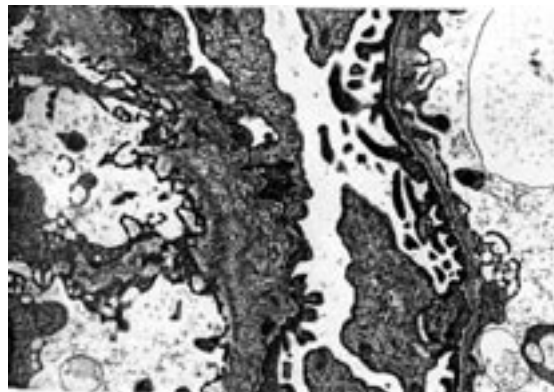
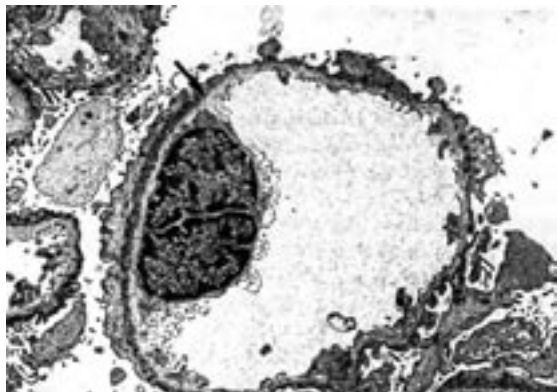
- s svetlobnim mikroskopom so ledvične spremembe nespecifične. Pri napredovali bolezni vidimo segmentno sklerozo in hialinozo z intersticijskimi spremembami.
- pri imunohistokemični analizi ekspresije kolagena IV uporabimo monoklonska protitelesa usmerjena proti verigam $\alpha 3$, $\alpha 4$ in $\alpha 5$ kolagena IV. Odsotnost teh verig je karakteristična za AS. Ker je veriga $\alpha 5$ izražena tudi v bazalni membrani epidermisa, služi kožna biopsija kot pomoč pri diagnozi. Dečki z na kromosom X vezano obliko imajo popolno odsotnost

obarvanja kolagenskih verig $\alpha 3$, $\alpha 4$ in $\alpha 5$, medtem ko imajo ženske izraženo segmentno izgubo obarvanja.

elektronskomikroskopska analiza pokaže specifične spremembe zgradbe GBM. Značilna je difuzna ali segmentna nepravilna zadebelitev GBM s cepljenjem in lamelarizacijo lamine densae v vmesni praznini prostorih z mikrogranulacijami (*sliki 2 in 3*). Pri odraslih je zadebelitev GBM večinoma difuzna, medtem ko je pri otrocih segmentna (*1*).

Presimptomatska in prenatalna **genetska diagnostika** je možna z analizo »linkage« ali direktno analizo gena COL4A5. Od odkritja prve mutacije COL4A5 je znanih že več kot 300 različnih mutacij. Pri 5-15 % bolnikov so z analizo Southern blot odkrili večje delecije, ki se razlikujejo v velikosti in lokaciji. Posledica je popolna izguba ekspresije gena, krajša veriga $\alpha 5$ ali aberantni genski produkt. Med manjšimi mutacijami, ki so lahko razporejene po celotnem genu COL4A5, v večini primerov na kromosom X vezanega AS zasledimo mutacije »missense«, mutacije »splice-site« in majhne delecije. Zaradi spremenjenega aminokislinskega zaporedja se spremeni struktura in funkcija proteina. Najpogostejša je substitucija glicina v kolagenski domeni verige $\alpha 5(IV)$ z razvejano amsko kislino, kar povzroči prekinitev kolagensko specifične sekvence Gly-X-Y in nepravilno tvorbo trojnega heliksa (*1, 2*).

Natančna in pravilna določitev poti dedovanja je potrebna za **genetsko svetovanje**. Prizadete in neprizadete osebe morajo biti vključene, kar je pomembno za odkritje asimptomatskih nosilcev. Pri na kromosom X vezanem AS prizadeti očetje prenesejo mutiran gen vsem hčeram in nobenemu sinu. Polovica otrok (katerakoli spola) matere prenašalke bo prizadeti. V avtosomno dominantnem AS prizadeti starši prenesejo



Sliki 2 in 3: Alportov sindrom. Značilne spremembe lamine dense GBM s cepljenjem in lamelarizacijo (1).

bolezen na polovico svojih potomcev. V tem primeru lahko sinovi od očetov podedujejo bolezen.

Zdravljenje

Nobeno zdravljenje ne prepreči napredovanja bolezni v KLO. Pomembna je simptomatska terapija, kot je ustrezna dieta glede na laboratorijske izvide stadija KLO in ureditev krvnega tlaka. Zadnje raziskave so pokazale, da terapija s ciklosporinom in inhibitorji ACE in blokatorji angiotenzinskih receptorjev zmanjša proteinurijo in upočasnjuje napredovanje bolezni. Terapija s ciklosporinom zmanjšuje proteinurijo, zato so sklepali, da lahko tudi upočasnjuje napredovanje nefropatije. V šestmesečnem terapevtskem obdobju se je stopnja proteinurije pri večini bolnikov sprva zmanjšala. Kontrolne ledvične biopsije so pokazale obsežne lezije zaradi ciklosporin-

ske nefrotoksičnosti. Ciklosporinska terapija torej znižuje proteinurijo pri večini bolnikov z AS, vendar povzroča nefrotoksičnost, ki omejuje dolgotrajno uporabo ciklosporina (7).

Posttransplantacijsko preživetje in ledvična funkcija sta enako uspešni kot pri drugih skupinah bolnikov. Možen, vendar redek zaplet, je nastanek anti-GBM glomerulonefritisa v transplantirani ledvici. Pogostnost je 3 do 5 %. Nastane v prvem letu po transplantaciji in v 75 % povzroči zavrnitev alografta znotraj nekaj tednov. Nastane večinoma pri moških z izgubo sluha in KLO pri 20 letu starosti. Zato je potrebna določitev protiteles anti-GBM v primeru hitrega slabšanja ledvične funkcije transplantirane ledvice (1).

Težavna je lahko selekcija donatorjev ledvic, predvsem žensk, saj so lahko asimptomatske prenašalke.

Literatura

1. Gubler MC, Knebelmann B, Antignac C. *Inherited glomerular disease*. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric nephrology*. Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 475-83.
2. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2603-10.
3. Meloni I, Vitelli F, Pucci L, et al. Alport syndrome and mental retardation: clinical and genetic dissection of the contiguous gene deletion syndrome in Xq22.3 (ATS-MR). *J Med Genet* 2002; 39: 359-65.
4. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 649-57.
5. Colville DJ, Savige J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet*. 1997; 18:161-73.
6. Ohkubo S, Takeda H, Higashide T, Ito M, Sakurai M, Shirao Y, Yanagida T, Oda Y, Sado Y. Immunohistochemical and molecular genetic evidence for type IV collagen alpha5 chain abnormality in the anterior lenticonus associated with Alport syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:846-50.
7. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, Gagnadoux MF, Grunfeld JP, Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 22:57-63.