

Pregledni članek / Review article

## ALPORTOV SINDROM

## ALPORT SYNDROME

A. Meglič

*Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

### IZVLEČEK

Alportov sindrom je dedna bolezen, ki prizadene ledvice, lahko pa tudi notranje uho in oči. Bolezen je posledica mutacije gena, ki kodira kolagen tipa IV. Kolagen tipa IV sestavlja zelo pomembno strukturo v človeškem telesu, glomerulno bazalno membrano, ki je prisotna v ledvicah, notranjem ušesu in očeh. Opisujejo tri oblike Alportovega sindroma. Najbolj pogost je na kromosom X vezani Alportov sindrom, ki bistveno bolj prizadene moške kot ženske. Pri avtosomno recesivni obliki Alportovega sindroma je resnost bolezni pri moških in ženskah podobna. Redka oblika bolezni je avtosomno dominantni Alportov sindrom. **Ključne besede: hematurija, Alportov sindrom, mutacija, kolagen, ledvična bolezen.**

### ABSTRACT

Alport Syndrome is an inherited disease of the kidney that can also affect the inner ear (cochlea) and eye. It is caused by genetic mutations that affect the type IV collagen family of proteins. Type IV collagen is a major component of important tissue structures called basement membranes, which are present in all tissues, including the kidney, inner ear and eye. There are three genetic types of Alport Syndrome. X-linked Alport Syndrome is the most common. In these families, affected males typically have more severe disease than affected females. In autosomal recessive Alport Syndrome, the severity of disease is similar in affected males and females. The autosomal dominant form of Alport Syndrome is rare.

**Key words: haematuria, Alport Syndrome, mutation, collagen, renal disease.**

## UVOD

Alportov sindrom (AS) je bolezen, poimenovana po britanskem zdravniku Cecilu A. Alportu, ki je leta 1927 opisal tri generacije družine z napredujočo dedno ledvično boleznijo in gluhostjo. Opazil je, da je najpogostejši simptom hematurija in da so moški bistveno bolj prizadeti od žensk. Kasneje je bilo opisanih še več družin in bolezen so leta 1961 poimenovali Alportov sindrom.

AS je dedna bolezen in je posledica genske mutacije kolagena tipa IV. Kolagen tipa IV sestavlja bazalno membrano, prisotno v ledvičnih telescih, notranjem ušesu in očeh. Za bolezen je značilna hematurija, ki se pojavi že v otroštvu. Pri najbolj prizadetih bolnikih se kasneje pojavijo proteinurija in napredujoča ledvična okvara, postopna senzorinevralna izguba sluha za zvoke visokih frekvenc, lentikonus in degenerativne lise na očesni mrežnici.

Kolagen tipa IV je sestavljen iz šestih različnih verig ( $\alpha 1$  do  $\alpha 6$ ). Te oblikujejo mrežo, ki bazalni membrani zagotavlja odlično mehansko stabilnost. Molekulo kolagena sestavljajo po tri verige  $\alpha$  kot trojni heliks. Geni za kolagen tipa IV se nahajajo v parih na treh kromosomih. Geni za *COL4A1* in *COL4A2* na kromosomu 10 kodirajo verigi  $\alpha 1$  in  $\alpha 2$ , geni *COL4A3* in *COL4A4* na kromosomu 2 kodirajo verigi  $\alpha 3$  in  $\alpha 4$ , geni *COL4A5* in *COL4A6* na kromosomu X pa kodirajo verigi  $\alpha 5$  in  $\alpha 6$ . Verigi  $\alpha 1$  in  $\alpha 2$  sta prisotni v vseh bazalnih membranah, verige  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  in  $\alpha 5$  pa v glomerulni bazalni membrani, Bowmanovi kapsuli, distalnem tubulu, notranjem ušesu in očesu. Verigo  $\alpha 5$  najdemo tudi v koži. Bolniki z AS imajo mutacije *COL4A3*, *COL4A4* in *COL4A5* s posledičnimi bolezenskimi spremembami v ledvicah, ušesu in očesu (1).

Več kot leto dni vztrajajoča izolirana hematurija, ki jo odkrijemo slučajno, je pogosta najdba tako pri otrocih kot pri odraslih bolnikih. Če jo odkrijemo pri več družinskih članih, jo imenujemo dru-

žinska hematurija in je navadno posledica boleznih tanke glomerulne bazalne membrane (GBM) (angl. *thin glomerular basement membrane nephropathy*, TBMN) (2). Po navedbah različnih avtorjev naj bi razširjenost družinske hematurije znašala približno 1 % (3). Pri teh bolnikih je bolezen navadno benigna ter brez proteinurije, ledvične okvare in prizadetosti sluha ali oči, ne pa vedno (4). Tanka GBM je posledica heterozigotne mutacije gena za kolagen tipa IV, verige  $\alpha 3$  in verige  $\alpha 4$ , *COL4A3* ali *COL4A4*. Diagnozo postavimo na podlagi genske analize, ker ledvična biopsija ob benignem poteku boleznih ni indicirana.

Pri majhnem deležu bolnikov z družinsko hematurijo ugotovimo tudi podatek o ledvični odpovedi pri enem ali več družinskih članih; pri njih z gensko analizo odkrijemo mutacijo gena *COL4A5* ali več mutacij genov *COL4A3* ali *COL4A4* hkrati. Še redkeje diagnosticiramo bolezen pri bolnikih iz družin z negativno anamnezo glede ledvične odpovedi ali celo z negativno anamnezo glede družinske hematurije; v teh primerih je mutacija gena za kolagen tipa IV nastala de novo.

Patogenezo boleznih lahko pojasnimo z občutljivostjo prisotne tanke GBM v začetnem stadiju boleznih. Ob popravljanju GBM se kumulirajo verige  $\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ; prekomerno se kopičijo kolagen tipa V in kolagen tipa VI, laminin, verige  $\alpha 2$  kolagena tipa IV in fibronektin. Aktivacija kolagenskega receptorja na podocitu ob stiku z nenormalno GBM sproži izražanje TGF- $\beta 1$ , CTGF, MMPs in kemokinov ter kronični vnetni proces, kar vodi v fibrozo in kronično ledvično okvaro (5).

## POJAVNOST IN RAZŠIRJENOST ALPORTOVEGA SINDROMA

Pojavnost AS v Evropi je 1/40.000–50.000 živorojenih otrok (6). Pri Alportovem sindromu, vezanem na kromosom X, pojavnost ocenjujejo na 1/17.000

živorojenih dečkov (7). AS je vzrok končne ledvične odpovedi pri 1–2 % vseh bolnikov, ki potrebujejo nadomestno zdravljenje (8).

V Združenih državah Amerike bolezen prizadene 1/5000–10.000 ljudi v populaciji, kar pomeni razširjenost približno 30.000–60.000 ljudi. Bolezen imajo 3 % otrok s kronično ledvično boleznijo in 0,2 % odraslih s končno ledvično odpovedjo (KLO) (angl. *end stage renal disease*, ESRD) (1).

## KLINIČNA SLIKA

### Na kromosom X-vezani Alportov sindrom (angl. *X-linked Alport Syndrome*, XLAS)

Med bolniki z mutacijami kolagena tipa IV, *COL4A3*, *COL4A4* in *COL4A5* je največ bolnikov (85 %) z mutacijo *COL4A5*, zapisom za verigo  $\alpha 5$ . Gre za obliko bolezni, vezano na kromosom X. Večinoma poteka v hujši obliki pri moških in v lažji obliki pri ženskih članih družine, ki so tudi prenašalke mutacije na potomce. Najhujša mutacija, delecija *COL4A5*, povzroči, da izražanja trojnega, iz verig  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  in  $\alpha 5$  sestavljenega heliksa kolagena tipa IV, v GBM sploh ni. Posledica t. i. mutacije missense je nastanek nenormalnega trojnega, iz verig  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  in  $\alpha 5$  sestavljenega heliksa kolagena tipa IV v GBM (1).

Pri moških bolnikih mikrohematurijo včasih odkrijemo že ob rojstvu. V otroštvu se pri nekaterih pojavljajo obdobja makrohaturije, povezane z okužbami ali s telesnim naporom. Pogostost pojavljanja proteinurije narašča s starostjo in jo večinoma ugotavljamo v obdobju adolescence. Po pojavu proteinurije lahko hitro napreduje v končno ledvično odpoved (do 30. leta starosti) ali pa poteka v blažji obliki in končna ledvična odpoved nastopi šele po 40. letu (1).

Dandanes vemo, da je pri ženskah s podedovano mutacijo verige  $\alpha 5$  verjetnost napredovanja bole-

zni v ledvično odpoved večja, kot so mislili včasih. Izsledke največje raziskave na vzorcu 288 žensk prenašalk na kromosom X vezanega AS (XLAS) iz 195 družin je leta 2003 objavil Jais (9). Ugotovil je, da je bolezen pri 18 % bolnic napredovala do konče ledvične odpovedi. Pri malo manj kot tretjini bolnic je končna ledvična odpoved nastopila v starosti 19–30 let, pri tretjini v starosti 31–40 let in pri dobri tretjini po 41. letu. V primerjavi z moškimi bolniki z XLAS, pri katerih se končna ledvična odpoved v kar 90 % razvije do starosti 40 let, pa je pri ženskah takšnih primerov 12 %. S starostjo žensk tveganje za napredovanje ledvične bolezni narašča. Kazalniki napredovanja bolezni pri ženskih prenašalkah so proteinurija v nefrotskem območju, makrohaturija v otroštvu in difuzna zadebelitev GBM ob elektronskomikroskopskem pregledu ledvičnega biopta. Raznolikost fenotipa pri ženskih prenašalkah bi lahko bila posledica inaktivacijskih vzorcev kromosoma X (10), kar so ugotavljali v raziskavah na živalih. Podatek o neaktivnosti zdravega kromosoma X pri teh bolnicah bo morda pomembno vplival na odločitve o genskem zdravljenju ter nadomeščanju ali aktiviranju določenih genov, kar se nam verjetno obeta v prihodnosti.

Druga možna razlaga za različen fenotip pri ženskih prenašalkah na kromosom X-vezane oblike Alportovega sindroma je prisotnost dodatne mutacije gena za eno izmed drugih verig  $\alpha$  kolagena tipa IV, verige  $\alpha 3$  ali verige  $\alpha 4$  (11).

Zaradi velike variabilnosti mutacij v posameznih družinah in nejasne povezave med fenotipom in genotipom (12, 13) ne moremo natančno napovedati poteka bolezni pri posameznem družinskem članu. Začetno okvaro sluha za zvoke visokih frekvenc ugotavljamo v obdobju adolescence večinoma pri dečkih, pri deklicah pa kasneje in redkeje. Okvara sluha hitro napreduje in pri približno 20. letu večina bolnikov že potrebuje slušni aparat. Okvara sluha napoveduje težji potek ledvične bolezni.

Spremembe na očeh so pri članih iste družine po-

dobno nepredvidljive in ob odsotnosti aktivnega iskanja že pri mladih bolnikih pogosto ostanejo neodkrita. Pojavljajo se pri 15–20 % bolnikov. Značilne spremembe so degenerativne spremembe mrežnice in anteriorni lentikonus, protruzija centralnega dela leče zaradi stanjšane sprednje lečne ovojnice. Samo te spremembe navadno ne povzročijo okvare vida, so pa pomembno diagnostično merilo in napovednik slabšega izida ledvične bolezni (14).

#### Avtosomno recesivni Alportov sindrom (ARAS)

Pri 15 % bolnikov je bolezen posledica mutacije na genih *COL4A3* ali *COL4A4*, ki se nahajata na kromosomu 2. Najpogosteje gre za avtosomno recesivno bolezen s homozigotno ali sestavljeno heterozigotno mutacijo obeh genov *COL4A3* ali *COL4A4*. Starši otroka z ARAS imajo le po eno mutacijo v enem izmed kromosomov, zato so lahko brez simptomov ali pa imajo le blago hematurijo.

Bolniki z ARAS imajo ledvično bolezen različnih stopenj, od izključno hematurije do končne ledvične odpovedi, čeprav ta značilno nastopi kasneje kot pri XLAS. Prizadetost notranjega ušesa in oči ugotavljamo redko (1,4).

#### Avtosomno dominantni Alportov sindrom (ADAS)

Avtosomno dominantno dedovanje je zelo redko (5 %); bolniki imajo kombinacijo mutacij *COL4A3* in *COL4A4*.

Mutacija v enem od genov *COL4A3* ali *COL4A4* lahko povzroči napredujočo bolezen ledvic in izgubo sluha. Bolniki z ADAS imajo podobno klinično sliko kot bolniki s XLAS, vendar se končna ledvična odpoved pojavi razmeroma pozno (po 40. letu), spremembe na očeh so zelo redke in razlik v resnosti bolezni pri moških in ženskah pa ni. Bolniki imajo navadno družinsko anamnezo, pozitivno na napredujočo bolezen ledvic in izgubo sluha. Mutacija v enem izvodu *COL4A3* ali *COL4A4* lahko povzroči samo bolezen tanke bazalne membrane (angl. thin basement membrane nephropathy, TBMN), ki se od ADAS razlikuje samo po blagem poteku ledvične bolezni in odsotnosti bolezni ušes in oči. Bolniki s TBMN se od bolnikov z ADAS lahko razlikujejo samo po odsotnosti družinske anamneze, pozitivne na napredujočo bolezen ledvic in izgubo sluha. Še vedno ni jasno, kdaj se mutacija *COL4A3* in *COL4A4* izrazi kot ADAS in kdaj kot TBMN (1,2,4).

Tabela 1. Občutljivost in specifičnost posameznih meril pri postavitvi diagnoze Alportov sindrom (4).

Table 1. The sensitivity and specificity of individual criteria in the diagnosis of Alport Syndrome (4)

Merilo	Občutljivost	Specifičnost	Opombe
družinska anamneza Alportovega sindroma	visoka (80 %)	visoka	negativna pri mutaciji de novo
senzorinevralna naglušnost	visoka	srednja	tudi v starosti, hrupu in pri nekaterih drugih boleznih z ledvično odpovedjo
lentikonus	nizka do srednja (50 %)	zelo visoka	lahko spregledan oz. prepoznan kot katarakta
retinopatija	srednja (50 %)	zelo visoka	lahko spregledana
lamelirana GBM	visoka	zelo visoka	tipično prisotna pri odraslih moških, lahko je ni pri dečkih in ženskah
odsotnost verige $\alpha 3$ ali verige $\alpha 4$ v GBM	srednja (80 % pri moških, 60 % pri ženskah)	visoka	lahko delno obarvanje pri ženskah
odsotnost verige $\alpha 5$ v koži	srednja (80 % pri moških, 60 % pri ženskah)	visoka	lahko delno obarvanje pri ženskah
mutacija <i>COL4A5</i>	visoka (90 %)	visoka	zahtevno razlikovanje med patogenimi in nepatogenimi razičicami

Tabela 2. Drugi vzroki sprememb, tipičnih za Alportov sindrom (4).  
Table 2. Other causes of the changes typical of Alport Syndrome (4).

Klinična značilnost	Vzrok
stalna družinska hematurija	glomerulna hematurija: - TBMN - družinska IgA-nefropatija - membranoproliferativni glomerulonefritis (bolezen gostih membranskih depozitov) - družinski hemolitično-uremični sindrom
	neglomerulna hematurija: - avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic - srpastocelična anemija - družinska hiperkalciurija, druge družinske nefrolitiaz
ledvična odpoved z izgubo sluha	nefronoftiza Barterjev sindrom distalna tubulna acidoza sindrom MELAS Fabryeva bolezen brahio-oto-renalni sindrom sindrom CHARGE
izguba sluha	okužba srednjega ušesa starost izpostavljenost hrupu ototoksična zdravila ledvična odpoved, zdravljenje z dializo membranoproliferativni glomerulonefritis (bolezen gostih membranskih depozitov)
retinopatija	membranoproliferativni glomerulonefritis (bolezen gostih membranskih depozitov) IgA-nefropatija, sistemski eritematozni lupus, C3- in drugi glomerulonefritisi hipertenzija visoke stopnje
lamelirana ali zadebeljena GBM	sindrom »noht-pogačica« FSGS z mutacijo MYO1E

Legenda: sindrom MELAS – mitohondrijska miopatija, encefalopatija, laktatna acidoza, možganska kap; sindrom CHARGE – kolobom, srčne napake, hoanalna atrezija, zastoj rasti, anomalije spolovila in ušesa; FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza; sindrom »noht-pogačica – angl. nail-patella syndrome.

Legend: MELAS syndrome: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke; CHARGE Syndrome: coloboma, heart defects, choanal atresia, growth retardation, abnormalities of the genitals and ears; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis

## DIAGNOSTICIRANJE

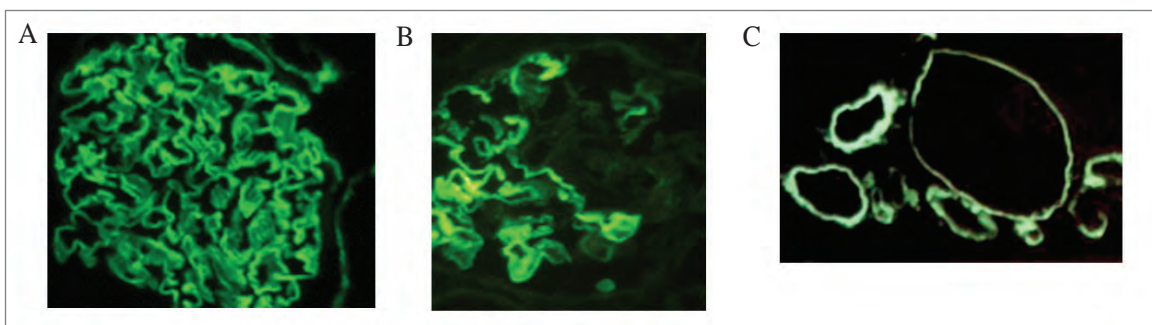
Diagnozo Alportov sindrom postavimo izključno bolnikom:

- z značilno klinično sliko,
- s tipičnim izvidom ledvične biopsije, dokazano lamelirano GBM z nenormalno sestavo kolagena tipa IV in

- z dokazano mutacijo gena *COL4A5* (XLAS) ali
- z dokazanima dvema mutacijama gena *COL4A3* ali gena *COL4A4* (ARAS) (4).

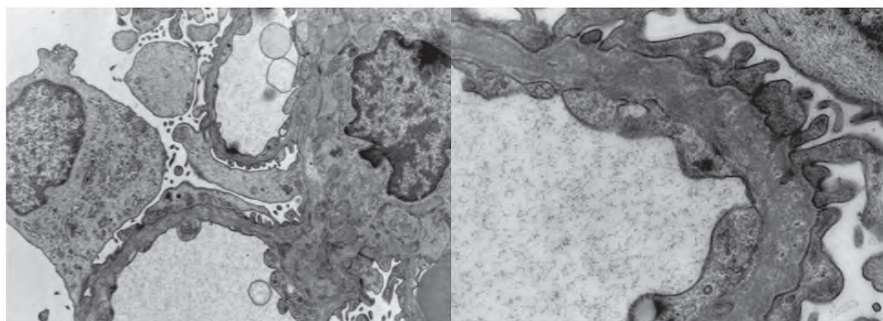
Za diagnozo bolezen tanke bazalne membrane (TBMN) gre pri bolniku:

- z izolirano glomerulno hematurijo;



Slika 1. Imunohistološki izvid ledvične biopsije pri zdravem (A), bolniku z XLAS (B) in bolniku s ARAS (C) (16) (z dovoljenjem Alenke Vizjak).

Figure 1. Immuno-histological result of renal biopsies in healthy (A), a patient with XLAS (B) and patients with ARAS (C) (16) – with permission of Alenka Vizjak



Slika 2. Elektronskomikroskopske spremembe GBM pri 4-letnem dečku z XLAS (16) (z dovoljenjem Dušana Ferluga).

Figure 2. Electron-microscopic changes in GBM 4-year-old boy with XLAS (16) – with permission of Dušan Ferluga

- z dokazano heterozigotno mutacijo gena *COL4A3* ali *COL4A4* (vendar ne *COL4A5*) in
- z bioptično elektronsko-mikroskopsko dokazano samo tanko GBM, če je opravljena ledvična biopsija (ki kot diagnostična preiskava ni nujna) (4).

Postavitev točne diagnoze je pomembna zaradi napovedi izida bolezni in za napoved prenašanja bolezni na potomce, vendar ni vedno enostavna. Pogosto so namreč hkrati prisotne tudi druge ledvične bolezni, npr. IgA-nefropatija pri bolniku s TBMN ali neodkrita mutacija pri bolniku, genetsko opredeljenem kot ARAS. V teh primerih je nujno sodelovanje klinika, patologa, genetika, okulista in avdiologa.

Čeprav je tveganje za končno ledvično odpoved in gluhost pri ženskah z XLAS precej nižje v primerjavi z moškimi, moramo nujno spremljati stanje ledvične bolezni ter bolezni ušesa in oči.

Pri bolniku, pri katerem smo ugotovili vsaj 6 mesecev trajajočo vztrajno izolirano glomerulno hematurijo, je pomembno:

1. izvedeti natančno družinsko anamnezo o družinskih članih:
  - s hematurijo, ledvično boleznijo, končno ledvično odpovedjo, zdravljenjem z dializo, presajeno ledvico;
  - z okvaro sluha;
  - z ugotovljenimi spremembami na očeh.
2. opraviti natančen klinični pregled s pregledom

pri okulistu, seznanjenim s tipičnimi spremembami za AS, in pri avdiologu za opredelitev sluha;

3. opraviti laboratorijske preiskave krvi in urina (hematurija, proteinurija, ledvična funkcija, krvni tlak);
4. opraviti ledvično biopsijo (ali biopsijo kože);
5. opraviti gensko analizo.

### Ledvična biopsija

Pri bolnikih v začetni fazi Alportovega sindroma, predvsem pri bolnikih z XLAS, ob pregledu ledvičnega biopta s svetlobnim mikroskopom najdemo le nespecifične spremembe, medtem ko pri bolnikih z napredovalo obliko bolezni ugotavljamo segmentno sklerozo glomerulov in intersticijsko fibrozo različne stopnje. Za imunohistološki pregled uporabimo monoklonska protitelesa proti verigam  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  in  $\alpha 5$  kolagena tipa IV. Za AS je značilna odsotnost verig. Pri moških bolnikih z XLAS ugotavljamo popolno odsotnost vseh treh verig, pri ženskih bolnicah z XLAS delno obarvanje v primerjavi z zdravimi kontrolami, pri nekaterih pa je izvid celo povsem normalen (Slika 1). Pri bolnikih z ARAS ni obarvanja verig  $\alpha 3$  in  $\alpha 4$ . Imunohistološki izvid je pomemben tudi za razlikovanje med AS in TMBN, pri katerih se  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  in  $\alpha 5$  obarvajo normalno (15).

Elektronskomikroskopski pregled prikaže specifične spremembe GBM: difuzno ali segmentno nepravilno zadebelitev GBM s cepljenjem in lamelasto strukturo plasti lamina densa. Pri otrocih so spremembe manj izražene in je zadebelitev GBM le segmentna, pri odraslem bolniku pa najdemo difuzne spremembe. Mejna vrednost debeline GBM je pri odraslih 250–330 nm, pri otrocih pa v območju <200–250 nm, odvisno od starosti (Slika 2).

V začetni obliki je GBM pri Alportovem sindromu torej lahko samo stanjšana, zato razlikovanje od TMBN samo na podlagi elektronskega mikroskopiranja ni mogoče. Nekateri kot dodatno merilo navajajo variabilnost debeline GBM, ki je pri Alportovem sindromu večja kot pri TMBN (1).

### Biopsija kože

Biopsija kože je smiselna samo pri bolnikih s sumom na XLAS. Verige  $\alpha 5$  kolagena tipa IV, ki je pri zdravih prisotna v koži, je pri približno 80 % moških bolnikov in 60 % žensk z XLAS odsotna (17). Za biopsijo kože se odločimo, če je ledvična biopsija za bolnika preveč tvegana preiskava (npr. pri ledvični odpovedi). Ker normalno verigi  $\alpha 3$  in  $\alpha 4$  v koži nista prisotni, biopsija kože ni povedna pri diagnosticiranju ARAS, ADAS in TMBN (4).

### Genska analiza

Od odkritja prve mutacije gena *COL4A5* do danes poznamo že več kot 700 različnih mutacij. Skoraj vsaka družina ima namreč specifično mutacijo. Pri 5–15 % bolnikov z XLAS je prisotna velika delecija gena s popolno odsotnostjo izražanja gena, insercijo, duplikacijo, krajšo verigo  $\alpha 5$  ali aberantnim genskim produktom. Med blažjimi mutacijami gre za mutacije missense ali manjše delecije. Posledici takšne mutacije sta najpogosteje spremenjeno aminokislinsko zaporedje in nepravilna sinteza trojnega heliksa.

Leta 2007 smo v Sloveniji opisali: v 17 družinah 12 različnih mutacij *COL4A5*, v 40 družinah s TMBN pa 5 mutacij *COL4A5*, 4 mutacije *COL4A4* in 3 mutacije *COL4A3* (18).

Klinična slika določene mutacije je povezana s pomembnostjo oz. mestom mutacije. Velike delecije, preureditve gena, mutacije nonsense in mutacije na karboksilnem koncu so povezane s pojavom zgodnje končne ledvične odpovedi, izgubo sluha in spremembami na očeh. Mutacije na aminokislinskem koncu pogosteje pomenijo pozno končno ledvično odpoved brez prizadetosti ostalih sistemov (9, 12, 19). Pri bolniku je verjetnost končne ledvične odpovedi v zgodnji odrasli dobi pomembno večja, če se je pojavila tudi pri drugih moških članih družine.

Pri bolnikih, pri katerih smo na podlagi klinične slike in izvida ledvične biopsije z gotovostjo postavili diagnozo Alportov sindrom, vendar pa mutacije nismo odkrili, gre lahko za veliko delecijo gena, splice site, intronsko mutacijo, ARAS ali celo drugo dedno nefropatijo.

Indikacije za gensko analizo so:

1. potrditev diagnoze Alportov sindrom;
2. določitev načina dedovanja v družini (in tveganja končne ledvične odpovedi pri družinskih članih);
3. izključitev TBMN pri bolnikih s stalno hematurijo;
4. opredelitev tveganja zgodnje končne ledvične odpovedi;
5. prenatalno diagnosticiranje;
6. predimplantacijsko gensko diagnosticiranje.

V družini z Alportovim sindromom aktivno iščemo družinske člane s hematurijo in jo natančno opredelimo, tudi z gensko analizo (4). Prav je, da so ženske deležne prenatalnega diagnosticiranja že pred zanositvijo ter da vsi družinski člani poznajo način dedovanja, potek bolezni in zdravljenje (20).

XLAS je petkrat pogostejša oblika bolezni kot ARAS. Izražanje bolezni lahko preskoči generacijo, v kateri imajo ženske bolnice lahko le hematurijo. V družinah z ARAS je podobno prizadetih več članov obeh spolov iste generacije, njihovi starši, heterozigoti, pa imajo samo hematurijo. Diagnosticiranje je enostavno, saj se bolezen pojavi de novo le v 15 %, penetranca znaša 95 %, drugi razlogi za dedno hematurijo z ledvično odpovedjo pa so zelo redki. Diagnoza Alportov sindrom je opredeljena z dokazano mutacijo gena *COL4A5* (XLAS) ali z dokazanima dvema mutacijama gena *COL4A3* ali gena *COL4A4* (ARAS) (4,6).

Pri ženskih družinskih članih s tveganjem za prenašanje XLAS, ki nimajo hematurije, moramo najprej določiti mutacijo v družini. Če testiranje moškega člana družine s polno izraženo boleznijo ni mogoče,

najprej opravimo sekvenčno analizo, če mutacije ne prepoznamo, pa nato iščemo velike strukturne spremembe gena. Podobno velja za prenatalno diagnosticiranje, ki ga opravimo šele potem, ko prepoznamo družinsko mutacijo.

Pri nekaterih družinah opisujejo z Alportovim sindromom gensko povezano bolezen – Alportov sindrom z difuzno leiomatozo požiralnika in dihalnih poti zaradi velike delecije pripadajočih koncev *COL4A5* in *COL4A6*. Klinični znaki bolezni so disfagija, bruhanje po hranjenju, epigastrična bolečina, ponavljajoči se bronhitis, dispneja, kašelj in stridor in se pojavijo v otroštvu (21). Mutacije izključno verige  $\alpha 6$  niso pomembne in ne povzročajo Alportovega sindroma.

Kompleks AMME (angl. *Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia, elliptocytosis*) obsega Alportov sindrom z umsko manjrazvitostjo, hipoplazijo obraza in eliptocitozo in ga opisujejo v družini z mikrodelecijo kromosoma X, ki je zajemala celotni gen *COL4A5* (22).

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Drugi možni vzroki za spremembe, sicer tipične za AS, prikazujemo v Tabeli 2. Najverjetnejša diferencialna diagnoza je sum na TBMN, ki ga postavimo pri bolniku s stalno glomerulno hematurijo, normalno proteinurijo, ledvično funkcijo in krvnim tlakom ter pozitivno družinsko anamnezo na hematurijo in negativno družinsko anamnezo na ledvično odpoved in okvaro sluha. Ledvično biopsijo opravimo, če pri odraslem ugotovimo proteinurijo  $>1$  g v 24 urah in znižano glomerulno filtracijo. Ledvična biopsija je upravičena tudi pri bolnikih iz družine z blago obliko ARAS, pri katerih točno diagnozo postavimo na podlagi histološkega izvida in genske analize.

Sicer pri bolniku s sumom na TBMN in pri negativni družinski anamnezi na ledvično odpoved genska



Tabela 3. Občutljivost in specifičnost značilnosti pri diagnosticiranju TBMN (4).

Table 3. The sensitivity and specificity of the diagnostic features of TBMN (4)

Značilnosti	Občutljivost	Specifičnost	Opombe
stalna glomerulna hematurija, minimalna proteinurija, normalna krvni tlak in ledvična funkcija	visoka (80 %)	srednja	najpogostejši vzrok je TBMN; diferencialna diagnoza: IgA-nefropatija
družinska anamneza hematurije	srednja (70 %)	visoka	pogosta tudi pri XLAS
povsod stanjšana GBM brez lamelizacije	visoka (95 %)	visoka	/
prisoten kompleks $\alpha$ 3- $\alpha$ 4- $\alpha$ 5 kolagena tipa IV v GBM	zelo visoka (100 %)	srednja	podpira, vendar ne potrjuje diagnoze TBMN
prisotna veriga $\alpha$ 5 kolagena tipa IV v koži	/	/	podpira, vendar ne potrjuje diagnoze TBMN
hematurija z mutacijo <i>COL4A3</i> / <i>COL4A4</i>	visoka	visoka	pomembna genska analiza tudi pri drugih družinskih članih
samostojna mutacija <i>COL4A4</i>	visoka (80 %)	zelo visoka	/

analiza ni potrebna. Ker gre za heterozigotno mutacijo v genu *COL4A3* ali genu *COL4A4*, je navadno potrebno testiranje obeh genov, ki pa je zamudna in draga preiskava. Pomembneje kot dokaz mutacije gena za verigo  $\alpha$ 3 ali verigo  $\alpha$ 4 kolagena tipa IV je, da z gensko analizo ovržemo mutacijo *COL4A5* in posledično ARAS (2).

TBMN je dedna bolezen, vendar se hematurija pri potomcih v naslednji generaciji izrazi le v 70 %. Čeprav polovica potomcev heterozigotnega starša podeduje mutacijo, jih ima hematurijo manjši del. Pri potomcih staršev z isto heterozigotno mutacijo verigo  $\alpha$ 3 ali verigo  $\alpha$ 4 kolagena tipa IV je tveganje ARAS 25 %, kar pa je zelo redko (Tabela 3).

Sindrom »noht-pogačica« (angl. *nail-patella syndrome*) nastane zaradi mutacije *LMX1B*, beljakovine, ki je izražena na podocitih in je vključena v transkripcijske reakcije z drugimi beljakovinami, ki so rezultati izražanja genov *COL4A3*, *COL4A4* in drugih. V klinični sliki so izraženi displazija nohtov, hipoplastična ali odsotna pogačica, displazija komolčnega sklepa in druge spremembe skeleta, glavkom in pri približno tretjini bolnikov hematurija s proteinurijo, medtem ko se napredovanje ledvične bolezni do končne ledvične odpovedi pojavi pri 10 % bolnikov. Spremembe GBM, lamelizacija

in zadebelitev so podobne kot pri Alportovem sindromu (23).

Redka avtosomno recesivna fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) nastane zaradi mutacije *MYO1E* (angl. *membrane-associated nonmuscle class I myosin expressed in podocytes*). Mutacija povzroči spremembo *MYO1E*, njegovo interakcijo s podocitnim citoskeletom ter funkcijo pri zagotavljanju homeostaze in celosti glomerulne filtracijske pregrade. V klinični sliki se izrazi na zdravljenje s steroidi neodziven nefrotski sindrom v otroštvu (24). Spremembe GBM so prav tako podobne kot pri bolnikih z Alportovim sindromom (Tabela 2).

## ZDRAVLJENJE

Alportov sindrom je neozdravljiva bolezen. S poskusi na živalih so dokazali, da lahko napredovanje bolezni upočasnimo z zdravlili. Ugotovili so, da inhibitorji ACE (angl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) zmanjšajo proteinurijo pri otrocih z XLAS (25). Zaviralci angiotenzinskih receptorjev in inhibitorji aldosterona dodatno ugodno vplivajo na proteinurijo (26). Po sodobnih priporočilih je za upočasnitev napredovanja bolezni do končne ledvične odpovedi najbolje, da z zdravljenjem z inhi-

bitorji ACE začnemo že pred pojavom proteinurije (27). Zdravila za renin-angiotenzinsko blokado dokazano upočasnijo napredovanje ledvične bolezni (28). Druga zdravila, kot so statini, metaloproteinazni inhibitorji, vazopeptidni inhibitorji, antagonisti kemokinskih receptorjev in zdravljenje z matičnimi celicami so do sedaj preskusili le na živalskih modelih.

Zelo pomembno je, da v družinah aktivno iščemo bolnike s tveganjem za zgodnjo končno ledvično odpoved in čim prej pričnemo z zdravljenjem. Inhibitorji ACE in zaviralci angiotenzinskih receptorjev so tudi pri otrocih varna zdravila z malo neželenimi učinki. Redko povzročijo nizek krvni tlak ali zvišanje ravni kalija krvi, kašelj ali angioedem. Zaradi nevarnosti teratogenega učinka na plod je posebna pozornost pri predpisovanju potrebna le pri mladostnicah in mladih odraslih ženskah v rodni dobi. Pred načrtovano nosečnostjo moramo prekiniti z zdravljenjem oz. zamenjati antihipertenzivna zdravila.

Bolnike z Alportovim sindromom spremljamo enkrat na leto ter določamo vrednosti krvnega tlaka in ledvično funkcijo, dokler so brez kliničnih znakov bolezni in brez težav. Bolnike s proteinurijo in zmanjšanjem ledvične funkcije spremljamo na 6 mesecev, bolnike napredovalo ledvično boleznijo pa v odvisnosti od stopnje napredovalosti še pogosteje (4).

Pri otrocih lahko proteinurijo spremljamo z razmerjem med vrednostjo beljakovin in kreatinina v enkratnem urinskem vzorcu. Ko se razmerje poveča nad 20 g/mol, uvedemo inhibitor ACE v najmanjšem možnem odmerku, ki razmerje zniža na normalno vrednost. Če z največjim možnim odmerkom inhibitorja ACE nismo dosegli negativne proteinurije, začnemo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev.

Bolnikom z Alportovim sindromom odsvetujemo zdravila, ki so potencialno nefrotoksična (npr. ne-

steroidni antirevmatiki). Sluh in stanje oči spremljamo na 2 leti, dokler bolnik nima težav, nato pogosteje. Pri obliki XLAS z zgodnjo končno ledvično odpovedjo je verjetnost potrebe po slušnem aparatu v obdobju mladostništva velika. Lentikonus s katarakto navadno zdravimo operativno šele v starosti. Bolnikom priporočamo zdrav način življenja ter odsvetujemo kajenje, zlorabljanje alkohola in izpostavljanje hrupu (4).

Končno ledvično odpoved lahko zdravimo z dializo ali s presaditvijo ledvic, ki je pri bolnikih z AS zelo uspešna. Diagnosticiranje bolezni pri živem dajalcu, sorodniku, mora biti natančno in zajema oceno stanja vseh organskih sistemov, vključno z elektronskomikroskopskim pregledom ledvičnega biopta in gensko analizo. Člani družine z AS, pri katerih najdemo katero koli mutacijo kolagena tipa IV, načeloma kot dajalci niso primerni (29).

Pri 3–5 % bolnikov z Alportovim sindromom in presajeno ledvico se razvije anti-GBM nefritis, ki pogosto vodi do okvare presadka. Večinoma gre za bolnike z zgodnjo končno ledvično odpovedjo in okvaro sluha z velikimi genskimi delecijami. Pri ženskah z Alportovim sindromom in pri moških bolnikih z Alportovim sindromom s pozno končno ledvično odpovedjo je tveganje nizko. Anti-GBM nefritis se na presadku lahko pojavi tudi pri bolnikih z ARAS, pri ADAS pa ne. Bolezen se v 75 % pojavi v prvem letu po presaditvi. Tveganje se z vsako ponovno presaditvijo poveča. Klinični znaki so hematurija, proteinurija in porast vrednosti kreatinina v serumu. Diagnozo postavimo na osnovi izvida ledvične biopsije (20).

## ZAKLJUČEK

Razlikovanje med Alportovim sindromom in boleznijo tanke bazalne membrane (TBMN) je prognoistično ključnega pomena, a ni enostavno, zlasti pri ženskah in dečkih z XLAS, ki imajo hematurijo, nimajo pa proteinurije ali znakov ledvične okvare,

značilne izgube sluha, lentikonusa ali retinopatije in povedne družinske anamneze. Z ledvično biopsijo pri njih lahko dokažemo le stanjšano GBM. Z gensko analizo opredelimo bolezen XLAS, zato je potrebna in diagnostično pomembna tako kot ledvična biopsija.

## LITERATURA

1. Kashtan CE. Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. Gene Reviews Internet 2013. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/>
2. Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 1169-78.
3. Wang YY, Rana K, Tonna S, Lin T, Sin L, Savige J. COL4A3 mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). *Kidney Int* 2004; 65: 786-90.
4. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *JASN* 2013; 24: 364-75.
5. Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome--insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 170-8.
6. Maziers N, Dahan K, Pirson Y. From Alport syndrome to benign familial hematuria: clinical and genetic aspect. *Nephrol Ther* 2005; 1: 90-100.
7. Persson U, Hertz JM, Wieslander J, Segelmark M. Alport syndrome in southern Sweden. *Clin Nephrol* 2005; 64: 85-90.
8. Pescucci C, Longo I, Bruttini M, Mari F, Renieri A. Type-IV collagen related diseases. *J Nephrol* 2003; 16: 314-6.
9. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a »European Community Alport Syndrome Concerted Action« study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2603-10.
10. Guo C, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Devriendt K, Cassiman JJ, Marynen P. Severe alport phenotype in a woman with two missense mutations in the same COL4A5 gene and preponderant inactivation of the X chromosome carrying the normal allele. *J Clin Invest* 1995; 95: 1832-7.
11. Raju P, Cimbaluk D, Korbet SM. The variable course of women with X-linked Alport Syndrome. *Clin Kidney J* 2013; 6: 630-4.
12. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 649-57.
13. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1218-27.
14. Wang Y, Sivakumar V, Mohammad M, Colville D, Storey H, Flinter F et al. Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 391-6.
15. Gubler MC, Knebelmann B, Beziau A, Broyer M, Pirson Y, Haddoum F et al. Autosomal recessive Alport syndrome: immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int* 1995; 47: 1142-7.
16. Vizjak A. Thin BM disease and Alport syndrome (PDF / 7263.36 KB). Dosegljivo na: <http://www.nephropathology-esp.org/uploads/user-3/lectures/international-course-on-native-and-transplant-renal-biopsy-interpretation/3-vizjak-alport-2014-ljubljana.pdf>
17. Van der Loop FT, Monnens LA, Schroder CH, Lemmink HH, Breuning MH, Timmer ED et al. Identification of COL4A5 defects in Alport's syndrome by immunohistochemistry of skin. *Kidney Int* 1999; 55: 1217-24.

18. Šlajpah M, Gorinšek B, Berginc G, Vizjak A, Ferluga D, Hvala A et al. Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. *Kidney Int* 2007; 71: 1287-95.
19. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: Impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1218-27.
20. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 651-7.
21. Mothes H, Heidet L, Arrondel C, Richter KK, Thiele M, Patzer L et al. Alport syndrome associated with diffuse leiomyomatosis: COL4A5-COL4A6 deletion associated with a mild form of Alport nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 70-4.
22. Meloni I, Vitelli F, Pucci L, Lowry RB, Tonlorenzi R, Rossi E 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.
23. Sweeney E, Fryer A, Mountford R, Green A, McIntosh I. Nail patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology. *J Med Genet* 2003; 40: 153-62.
24. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, Calabria A, Maranta R, Cassis P et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2953-6.
25. Proesmans W, Van Dyck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 271-5.
26. Kaito H, Nozu K, Iijima K, Turolo S, Marra G, Tirelli A et al. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1824-9.
27. 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: 494-501.
28. Gross O, Friede T, Hilgers R, Görlitz A, Görlitz A, Gavénis K, Ahmed R et al. Safety and efficacy of the ACE-inhibitor ramipril in Alport syndrome: The double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase III EARLY PRO-TECT Alport trial in pediatric patients. *ISRN Pediatr* 2012: 436046.
29. Temme J, Kramer A, Jager KJ, Lange K, Peters F, Müller GA et al. Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1969-76.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Doc. dr. Anamarija Meglič, dr. med.  
 Klinični oddelek za nefrologijo  
 Pediatrična klinika Ljubljana  
 Univerzitetni klinični center Ljubljana  
 Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana  
 Tel: +386 1 522 38 42  
 Fax: +386 1 522 96 20  
 e-pošta: anamarija.meglic@kclj.si

**Prispelo/Received: 4. 10. 2015**

**Sprejeto/Accepted: 19. 10. 2015**