

Prikaz primera / Case report

DRUŽINA Z ALPORTOVIM SINDROMOM

A FAMILY WITH ALPORT SYNDROME

M. Močnik¹, D. Glavač², R. Ekart³, S. Bevc⁴, N. Marčun Varda⁵

- (1) *Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija*
- (2) *Inštitut za patologijo, Oddelek za molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*
- (3) *Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija*
- (4) *Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija*
- (5) *Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija*

IZVLEČEK

Alportov sindrom je genetsko heterogena motnja kolagena IV, ki je glavna komponenta glomerulne bazalne membrane ter bazalne membrane v polžu in očesu. Kaže se s prizadetostjo ledvic, sluha in vida. Vzrok so mutacije v genih *COL4A3*, *COL4A4* in *COL4A5*. Klinična slika je odvisna od mutacije. Najpogosteje je prizadet gen *COL4A5*, ki se deduje X-vezano. V tem primeru so bolj prizadeti moški, a se klinična slika v določeni meri izrazi tudi pri ženskah. Pri mutacijah v drugih genih je vzorec dedovanja avtosomen, zato je porazdelitev med spoloma enakomerna. Bolezen diagnosticiramo na osnovi klinične slike in pozitivne družinske anamneze, diagnozo pa potrdimo z ledvično biopsijo oziroma genetskim diagnosticiranjem. Specifičnega zdravila ne poznamo; življenje ogrožajoča je ledvična bolezen, ki jo zdravimo podporno, ob ledvični odpovedi z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem. Ostale težave lajšamo s slušnimi oziroma vidnimi pripomočki. V prispevku predstavljamo družino z Alportovim sindromom, pri kateri smo bolezen diagnosticirali v treh generacijah. Prikazujemo potek bolezni, trenutno stanje, genetiko in družinsko drevo.

Ključne besede: Alportov sindrom, genetika, ledvična bolezen, otroci, družina.

ABSTRACT

Alport syndrome is a genetically heterogeneous disorder of collagen IV, which is the major component of the glomerular basal membrane and the basal membrane in the cochlea and the eye. Therefore, it affects the kidneys, hearing and vision. Mutations in the *COL4A3*, *COL4A4* and *COL4A5* genes are responsible for the disorder. The clinical picture depends on the mutation. The most commonly affected gene is *COL4A5*, which is inherited in an X-linked pattern. Consequently, men are more affected, although women can also be affected to a certain degree. In mutations in other genes, the inheritance pattern is autosomal, therefore it is distributed equally between the sexes. The diagnosis is suspected on the basis of the clinical picture and positive family history and confirmed by the kidney biopsy or genetic testing. There is no known specific therapy; the kidney disease is life-threatening and must be treated by supportive measures and renal replacement therapy. Other problems are mitigated by hearing or visual aids. In this article, we present a family with Alport syndrome, in which the disease has been diagnosed in three generations. We present their course, current state of the disease, genetics and family tree.

Key words: Alport syndrome, genetics, kidney disease, children, family.

UVOD

Alportov sindrom, zgodovinsko poznan kot hereditarni glomerulonefritis, je dedna glomerulna bolezen, ki vodi v kronično ledvično bolezen (1). Nastane zaradi različnih mutacij genov za verige kolagena IV, ki je osnovni gradnik glomerulne bazalne membrane ter hkrati tudi bazalne membrane v polžu in v očesu. Posledica so motnje sluha in vida (2). Pojavnost mutacij je približno 1/5.000–10.000 prebivalcev (3).

Genetika in dedovanje

Kolagen IV sestavlja šest verig α , ki sestavljajo proteinske verige. Zapisane so v šestih genih *COL4A1–6*, ki se nahajajo na različnih kromosomih in se različno dedujejo. Gena *COL4A1–2* se nahajata na kromosomu 13 in patoloških mutacij, ki bi povzročale Alportov sindrom, zanju ne poznamo. Gen *COL4A5* se nahaja na kromosomu X, njegove mutacije pa povzročajo najpogostejšo, X-vezano obliko Alportovega sindroma. Na kromosomu X se nahaja tudi gen *COL4A6*, za katerega ni opisanih patoloških mutacij. Avtosomne oblike so posledica mutacij v genih *COL4A3* in *COL4A4*, ki se nahajata na kromosomu 2. Mutacije na teh genih so šte-

vilne in različne ter se lahko prenašajo avtosomno dominantno ali recesivno. V primeru recesivnega dedovanja se homozigotno stanje izrazi v bolezni s podobno klinično sliko kot pri moških z X-vezano obliko. Heterozigotne avtosomno recesivne mutacije veljajo za klasično asimptomatsko stanje le v 40–50 %, medtem ko drugi del razvije blažjo obliko bolezni. Mutacija v genu za katero koli verigo vodi v pomanjkljivo delovanje kolagenske mreže in posledično bazalne membrane (4, 5). Po nedavnih ocenah se X-vezana oblika pojavlja v 80 %, avtosomno recesivna v 15 % in dominantna v 5 %. Izsledki najnovjših raziskav kažejo, da je avtosomno dominantne oblike precej več, kot so predvidevali (6), predvsem na račun genetske potrditve blažje izražane klinične slike pri dominantni obliki, ki je prej niso odkrili. Pri avtosomno dominantnih oblikah bolezni napreduje do kronične ledvične bolezni precej počasneje, zunajledvične manifestacije bolezni pa so redke (2, 7).

Znotraj ene družine so hkrati dokazali tudi dve ali tri mutacije, ki povzročajo Alportov sindrom. Pojav v literaturi imenujejo »digensko dedovanje« in ga opredelimo kot stanje, ko prisotni variantni geno-

tipi na dveh lokusih natančneje razlagajo fenotip bolnikov in njihovih sorodnikov kot genotip samo na enem lokusu. V teh primerih dedovanje ne sledi klasičnim vzorcem, zato je napoved dedovanja bistveno bolj zahtevna (2, 8).

Klinična slika in patofiziologija

Prizadete strukture, ki kot osnovni gradnik vsebujejo kolagen IV, so bazalne membrane ledvic, polža in očesa (9, 10).

Prizadetost ledvic se kaže z mikroskopsko hematurijo, epizodami makrohaturije in kronično ledvično boleznijo, ki napreduje v ledvično odpoved. Epizode makrohaturije se po izsledkih nekaterih raziskav pojavljajo celo v 50 % primerov (11). Mutacije genov za kolagen IV privedejo do pomanjkljive subepitelne kolagenske mreže, ki na začetku bolezni očitno še ustrezno deluje. Sčasoma nastopi proteinurija, ki je povezana s klasičnim napredujočim nepravilnim debeljenjem ter tanjšanjem in cepitvijo glomerulne bazalne membrane ter vodi v kronično ledvično odpoved (12). Albuminurija je pomemben dejavnik povečane poškodbe tubulnih epitelnih celic in ledvične fibroze (2). Pri kar 70 % prizadetih moških z X-vezano obliko nastopi ledvična odpoved pred 30. letom starosti (13).

Okvara sluha je senzorinevralna in obojestranska. Pri moških z X-vezanim sindromom se pojavi v 80–85 %. Patofiziologija ostaja nejasna in je slabše raziskana predvsem zaradi slabše dostopnosti tkiva, saj bi z biopsijo povzročili iatrogeno okvaro sluha, ter zaradi zahtevnosti raziskovanja zapletenih struktur ušesa, ki se po smrti hitro spremenijo (11, 14). Izsledki raziskav, opravljenih na miših, kažejo, da naj bi šlo za motnje v razvoju *striae vascularis*, medtem ko raziskave na ljudeh kažejo motnje kohlearne mikromehanike; pri bolnikih z Alportovim sindromom so opažali spremembe v Cortijevem organu (2, 14).

V očesu so v sklopu Alportovega sindroma prizadete roženica, leča in mrežnica, torej mesta, v katerih

se nahaja bazalna membrana. Lentikonus je patognomoničen in nastane, ker nefunkcionalna bazalna membrana ne zadrži mehanskega pritiska in se izboči (2). Na mrežnici je prizadet centralni ali periferni del. Okvara mrežnice je prisotna pri 40–70 % prizadetih moških in 10 % žensk z X-vezanim Alportovim sindromom ter pri 70 % bolnikov z avtosomno recesivno obliko bolezni. Pri dominantni obliki Alportovega sindroma mrežnica večinoma ni prizadeta (15).

Redko se v sklopu Alportovega sindroma pojavijo anevrizme in leiomiomatoza (16, 17).

Diagnosticiranje

Na Alportov sindrom posumimo na osnovi kombinacije pozitivne družinske anamneze, ledvične bolezni ter okvare sluha in vida. Sum potrdimo z biopsijo ledvic ali kože ter genetsko (12, 18). Glede na velikost in kompleksnost odgovornih genov je najbolj smiselna oblika genetskega testiranja sekvenciranje nove generacije, ki ga postopno uvajamo v vsakdanje klinično delo. S sekvenciranjem odkrivamo vse več novih mutacij, nekatere specifične za posamezno družino (1, 13). Z genetskim testiranjem lahko sindrom pri plodu potrdimo že pred rojstvom (19).

V zgodnjih fazah bolezni z biopsijo ledvic ugotovljamo hipertrofijo podocitov in zmanjšano podajnost kapilarne stene ter žariščne in segmentne zadebelitve glomerulne bazalne membrane. Sledi razvoj difuzne glomerulne skleroze s tipično sliko področij debelitve, tanjšanja in razcepa glomerulne bazalne membrane. Z imunohistološkimi preiskavami ugotavljamo prisotnost specifičnih verig v glomerulni bazalni membrani. Biopsija je pomembna tudi za izključitev ostalih glomerulnih bolezni s hematurijo, najpogosteje nefropatije IgA. Diferencialnodiaagnostično je pomembno tudi dejstvo, da je frakcija komplementa C3 pri Alportovem sindromu normalna (20).

Bazalna membrana kože je sestavljena iz verig $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 5$ in $\alpha 6$. Z biopsijo kože lahko potrdimo X-vezano obliko Alportovega sindroma, ne pa avtosomno vezanih oblik, ki vključujejo verigi $\alpha 3$ in $\alpha 4$. V nekaterih raziskavah je kljub temu imelo kar 30–40 % dokazanih nosilcev mutacije na *COL4A5* povsem normalen imunohistopatološki izvid kože (21).

Kot možno diagnostično metodo navajajo tudi slikanje mrežnice, ki pokaže značilne spremembe. V raziskovalne namene izvajajo tudi preiskave med operacijo lentikonusa odvzete kapsule leče (1).

Obravnava in zdravljenje

Za Alportov sindrom specifično zdravilo ne obstaja. Zdravljenje je podporno s ciljem čim daljšega ohranjanja ledvične funkcije. Najpogosteje se poslužujemo zaviralcev angiotenzina II, ki jih uvedemo ob znakih ledvične poškodbe in pri moških s povečanim tveganjem za ledvično odpoved pred 30. letom starosti ne glede na klinično sliko. Za zmanjševanje proteinurije včasih uporabljamo tudi ciklosporin, a koristnost njegove uporabe še raziskujejo – v zadnjem času jo večinoma odsvetujejo (22). Ob ledvični odpovedi je potrebno nadomestno ledvično zdravljenje z dializo oziroma s presaditvijo ledvice (23). Alportov sindrom je v Evropi vzrok nadomestnega ledvičnega zdravljenja pri 1–2 % bolnikov (13).

Pri otrocih s povečanim tveganjem Alportovega sindroma moramo analizirati urin že od prvega leta starosti dalje najmanj enkrat na leto. Redno spremljamo tudi stanje sluha in vida, ob morebitnih poškodbah pa se poslužujemo slušnih oziroma vidnih pripomočkov, s katerimi težave omilimo (23).

V prihodnosti lahko pričakujemo nove oblike zdravljenja, s katerimi bomo morda upočasnili napredovanje bolezni (1, 4).

PRIKAZ DRUŽINE

Prikazujemo primer Alportovega sindroma pri štirih družinskih članih v treh generacijah. Najmlajša članica nas je s pozitivnim izvidom genetskega testiranja spodbudila, da smo se odločili za natančno analizo celotne družine. Ob diagnostični obravnavi nas je zanimal razvoj bolezni pri posameznih družinskih članih, ki smo jih na Kliniki za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor spremljali in zdravili v otroštvu. Pri oblikovanju družinskega drevesa in opisu težav nam je pomagal »Oče Alport«, predstavnik družine z Alportovim sindromom, ki smo ga poimenovali na osnovi družinskih razmerjih oziroma glede na vlogo v družini, izvide pa so nam posredovali tudi kolegi nefrologi s Klinike za interno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in iz Laboratorija za molekularno genetiko Inštituta za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

»Hčerka Alport«

Oktobra 2017 smo zaradi nefrološkega diagnosticiranja na Kliniko za pediatrijo sprejeli 20-mesečno deklico, pri kateri so na rutinskem pregledu ob vstopu v vrtec ob pozitivni družinski anamnezi ugotavljali patološki izvid urina. Dekličin oče ima potrjen Alportov sindrom. Sicer deklica ni imela ledvičnih težav, nikoli tudi niso opažali spremenjenega urina. Ob sprejemu je bila klinično urejena, izvidi so pokazali stabilno ledvično funkcijo, morfološko normalna sečila in v urinu prisotno hematurijo. Izvid očesnega pregleda je bil v mejah normalnih vrednosti, ambulantno pa bo opravila še pregled sluha. Odvzeli smo kri za genetske preiskave, ki so pokazale prisotnost heterozigotne mutacije c.81+1G>A gena *COL4A5*. Na osnovi rezultata genetske analize smo potrdili diagnozo Alportov sindrom. Za zdaj smo svetovali normalno življenje in se s starši dogovorili za spremljanje. Zdravljenja z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze (ACEI) še nismo uvedli.

»Oče Alport«

Pri dekličinem očetu smo diagnozo postavili pri starosti 15 let z biopsijo ledvic. V ospredju je bila proteinurija v nefrotičnem območju. Diagnozo smo potrdili še genetsko in dokazali isto mutacija kot pri »Hčerki Alport«. Fanta smo spremljali klinično in laboratorijsko ter zdravljenje prilagajali težavam; sčasoma je potreboval tudi antihipertenzivno in renoprotektivno zdravljenje. Dve leti je prejemal ciklosporin, ki ni prinesel pomembnejšega izboljšanja. Pri 17 letih smo ugotavljali kronično ledvično insuficienco druge stopnje in zaznavno naglušnost I.–II. stopnje s simetrično okvaro sluha v srednjih in višjih tonih; slušni aparat je zavračal. Opažali so tudi slabši vid in spremembe na očesnem ozadju, zato so ga redno spremljali okulisti. V starosti 19 let se je ledvična insuficienca poslabšala na III. Stopnjo, v starosti 21 let pa na III.–IV. stopnjo. Uvedli smo zdravljenje z eritropoetinom, deležen pa je bil tudi ostalega zdravljenja kronične ledvične bolezni. Pri 24 letih smo ga z diagnozo kronična ledvična bolezen IV. stopnje predali kolegom internistom. Ob zadnjih obiskih je povedal, da so pri materi odkrili kronično ledvično bolezen, zato prejema skoraj identično zdravljenje kot on. »Oče Alport« je danes star 30 let, presaditev ledvice so opravili pri 27 letih, vodijo pa ga v Ljubljani. Pred tem je nekaj let prejemal zdravljenje s hemodijalizacijo. Subjektivno težave zanika. Zdi se mu, da slabše sliši, »a še ni tako gluha kot njegova mama«.

»Teta Alport«

Dekličina teta je bila prvič obravnavana pri starosti 5 let, ob potrditvi Alportovega sindroma pri bratu. Hematurija je bila prisotna že na preventivnih pregledih. Ledvice so bile morfološko nespremenjene, izvid okulističnega pregleda in avdiogram sta bila normalna. Genetske preiskave so pokazale prisotnost heterozigotne mutacije c.81+1G>A gena *COL4A5*, s čimer smo potrdili Alportov sindrom. Ob kontrolnih pregledih smo večkrat zasledili he-

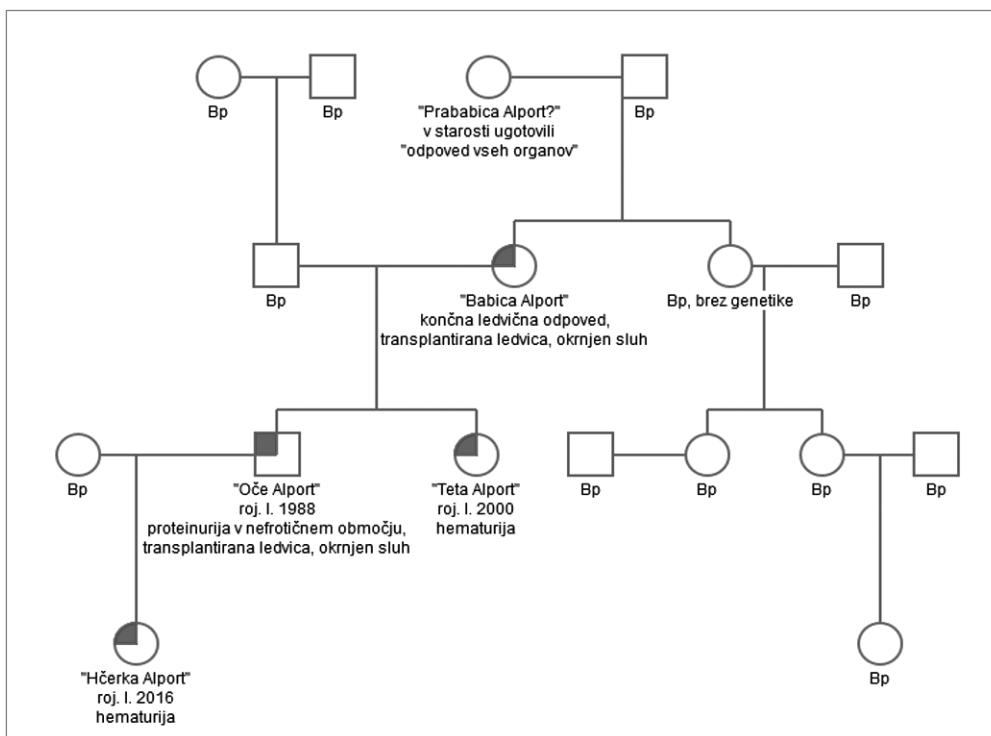
maturijo z izraženim dismorfizmom, mikroalbuminurijo in kasneje proteinurijo približno 1 g/dan. »Teta Alport« kljub večkratnim vabilom postopno ni več prihajala na kontrolne preglede. Ob izdelavi družinskega drevesa »Oče Alport« pove, da je njegova sestra stara 18 let, da trenutno nima težav in se zaradi Alportovega sindroma ne vodi. Ponovno je bil presenečen nad pozitivnim izvidom genetskega diagnosticiranja tudi pri sestri. Ponovno smo svetovali, da se deklica oglasi na revizijo preiskav.

»Babica Alport«

Pri dekličini babici so ob akutno slabšem počutju leta 2012 pri starosti 44 let naključno odkrili kronično ledvično bolezen V. stopnje. Zaradi pozitivne družinske anamneze so tudi pri njej postavil sum na Alportov sindrom. Diagnozo so potrdili histopatološko z biopsijo kože. Biopsije ledvic zaradi kronično spremenjenih ledvic niso opravili. Imunofluorescenčna preiskava vzorca kože na prisotnost verig α je pokazala le žariščno prisotnost verige $\alpha 5$, kar je govorilo v prid Alportovega sindroma. Gospa je bila vodena v nefrološki ambulanti, kjer so jo pripravili na presaditev ledvice in jo opravili pred nekaj leti. Trenutno je gospa stara 50 let. »Oče Alport« je povedal, da ima precejšnje težave s sluhom.

Družinsko drevo

Alportov sindrom smo potrdili v kar treh generacijah, zato so nas zanimale tudi morebitne težave v širši družini. Skupaj z »Očetom Alportom« smo pripravili družinsko drevo (Slika 1). Očeta smo tarčno povprašali glede ledvičnih težav in težav s sluhom oziroma z vidom v razširjeni družini. Očetovi stari starši po materini strani bi lahko imeli Alportov sindrom, bolj verjetno stara mama. Oba naj bi se nekaj let pred smrtjo zastrupila z gobami, zaradi česar so ju sprejeli v bolnišnico. Dedek ni utrpel večjih težav, pri babici pa naj bi odkrili odpo ved vseh organov kot posledico visokega krvnega tlaka. Umrla sta pri starosti nekaj čez 60 let, toč-



Slika 1. Družinsko drevo družine Alport z okvirnim stanjem bolezni; družinsko drevo je bilo izdelano s programom Pedigree Tool Progeny; Bp – brez posebnosti.

Figure 1. Family tree of the Alport family with the approximate stage of the disease; the family tree was made with Pedigree Tool Progeny software; Bp – unremarkable.

nega vzroka oče ni poznal. Anamnestično bi »Babičina« mama lahko imela Alportov sindrom, ki ga je predala svoji hčerki. Zastavlja se vprašanje, ali je okvarjen gen predala tudi drugi hčerki. »Oče Alport« je ob pogovoru zanikal, da bi imela njegova teta kakršne koli težave z ledvicami in sluhom, je pa pred kratkim dobila očala zaradi starostne okvare vida. Njeni hčerki in vnukinja so prav tako brez težav. Teoretično gre lahko za prenos okvarjenega gena s slabšo izraženostjo klinične slike, zato smo svetovali pregled urina »Babičine« sestre, ob patološkem izvidu tudi genetsko diagnosticiranje ter ob pozitivnem izvidu tudi genetsko diagnosticiranje njenih potomk.

RAZPRAVLJANJE

V prispevku želimo izpostaviti določene vidike Alportovega sindroma, in sicer specifično mutacijo družine, fenotip pri deklicah z X-vezanim Alportovim sindromom, podaljševanje življenjske funkcije ledvic z zaviralci angiotenzina ter življenjsko dobo presajene ledvice pri bolnikih z Alportovim sindromom.

Mutacija gena *COL4A5*

Pri treh članih naše družine smo genetsko potrdili prisotnost heterozigotne mutacije c.81+1G>A

v intronski regiji eksona 1, gena *COL4A5* na kromosomu X. Mutacijo v literaturi opisujejo kot patogeno mutacijo, ki vpliva na izrezovalno-povezovalni kompleks in povzroča Alportov sindrom (24). Struktura gena *COL4A5*, ki se nahaja na kromosomu Xq22, so opredelili leta 1994. Uvrščamo ga med obsežnejše gene, saj je sestavljen iz 51 eksonov z zapleteno strukturo, zato je presejanje za mutacije zahtevna naloga (25). V genu so opisali že več kot 440 mutacij. Klinična slika Alportovega sindroma se tako med družinami razlikuje in je odvisna od genske spremembe. V številnih raziskavah potrjujejo genotipsko-fenotipsko raznolikost (11, 26, 27). Za specifično mutacijo naše družine v literaturi nismo našli jasnih genotipsko-fenotipskih korelacij. Pri očetu se je klinična slika izrazila s proteinurijo v nefrotičnem območju in končno odpovedjo ledvic, pri teti in hčerki s hematurijo, medtem ko stanje pri babici ni jasno, saj pregleda urina niso opravili in bolezen prepoznali kot končno ledvično odpoved. Za natančnejšo napoved je potrebno daljše spremljanje celotne družine.

Fenotip pri deklicah z X-vezanim Alportovim sindromom

Že leta 1927 je Arthur Cecil Alport, po katerem je sindrom dobil ime, poročal o »dednem družinskem kongenitalnem hemoragičnem nefritisu«, pri katerem so »moški v družini razvili nefritis in izgubo sluha ter niso nujno preživeli«, medtem ko »imajo ženske v družini hematurijo in motnje sluha, vendar živijo dolgo« (28). Več let so tako ženske z Alportovim sindromom, ki so imele hematurijo, veljale za »nosilke« z majhnim tveganjem ledvične bolezni. Mišljenje se je začelo spreminjati približno 20 let nazaj, ko so v raziskavah dokazali, da je pri ženskah s heterozigotno mutacijo gena *COL4A5* v 95 % prisotna hematurija, v 75 % proteinurija, v 12 % pa pride do ledvične odpovedi pred 40. letom, medtem ko po 60. letu delež naraste na 30 %. Iz tega lahko sklepamo, da je samo 5 % žensk s heterozigotno mutacijo na *COL4A5* resničnih nosilk (2, 29). V prikazani družini imajo vse pripadnice s potrjenim

Alportovim sindromom do določene mere izraženo klinično sliko. Pri »babici« je celo že prišlo do končne ledvične odpovedi. Prisotnost proteinurije in okvare sluha sta dejavnika, ki pomembno povečata verjetnost kronične ledvične bolezni (29, 30). Različen fenotip pri deklicah in ženskah je najverjetneje posledica naključne inaktivacije prizadetega in normalnega alela (28, 30). Možna teorija govori tudi o prisotnosti digenskega dedovanja z neodkritimi mutacijami (8).

Glede na navedena dejstva priporočajo letno sledenje deklic in ob pojavu pomembne proteinurije tudi zdravljenje z uvedbo zaviralcev angiotenzina II. Ob odkritju Alportovega sindroma pri dečku moramo mater napotiti na genetsko testiranje in jo voditi pri odraslem nefrologu. Nemalokrat pri prizadetih ženskah šele tedaj odkrijemo Alportov sindrom (28), kot je bilo v našem primeru. Ob odkritju Alportovega sindroma pri »Očetu« se »Babica« za genetsko testiranje ni odločila. Hitreje smo lahko bolezen potrdili pri »Teti Alport«, ki vodenja ni želela, in pri »Hčerki Alport«. Slednjo bomo redno spremljali vse do predaje nefrologom internistom najmanj enkrat letno s pregledom urina, ledvične funkcije, merjenjem krvnega tlaka in testiranjem vida in sluha ter tako po potrebi pravočasno ukrepali.

Uporaba zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) in ciklosporina

Alportov sindrom vodi v kronično ledvično bolezen in v končno ledvično odpoved. Pomemben vidik obravnave je ohranjanje primerne ledvične funkcije, kar je glavni cilj obravnave naše najmlajše deklice v družini Alport. Gross et al. ugotavljajo, da z zgodnjim zdravljenjem z zaviralcem RAAS pri bolnikih z Alportovim sindromom pomembno zmanjšamo proteinurijo. Hkrati znižamo vrednost krvnega tlaka, kar deluje renoprotektivno tudi pri bolnikih brez arterijske hipertenzije. Zaviralce RAAS uvedemo pri vseh moških z visoko stopnjo tveganja ledvične odpovedi pred 30. letom starosti in pri vseh bolnikih ob znakih ledvične poškodbe. Naše deklice

trenutno ne uvrščamo v to skupino. Kashtan et al. priporočajo, da zdravljenje uvedemo, ko je razmerje med proteini in kreatininom $> 0,2$ mg/mg oziroma je proteinurija > 4 mg/m²/h. Svetujejo, da odmerek vsake tri mesece podvojimo, dokler ne dosežemo tarčne vrednosti razmerja med mikroalbumini in kreatininom v urinu < 50 – 100 mg/g kreatinina (31, 23).

Pojavlja se vprašanje zgodnjega zdravljenja z zaviralci RAAS pri bolnikih z izolirano hematurijo, kot je »Hčerka Alport«, na kar bodo odgovorile raziskave, ki še potekajo, npr. evropska raziskava EARLY PRO-TECT (2, 31).

Dosedanje raziskave na živalih so pokazale, da je ciklosporin učinkovito zdravilo pri zdravljenju X-vezanega Alportovega sindroma, saj izboljša ledvično funkcijo in odloži nastop ledvične odpovedi (32). Uporaba ciklosporina pri bolnikih z Alportovim sindromom je pokazala manjšo proteinurijo, a so zdravljenje pri pomembnem deležu bolnikov zaradi neodzivnosti ali neželenih učinkov predčasno prekinili. Nefrotoksičnost ciklosporina žal omejuje njegovo dolgoročno uporabo (22). Na živalskih modelih testirajo tudi nove oblike zdravljenja, kot je zdravljenje z matičnimi celicami in anti-mikro RNK (33).

Napoved izida bolezni ob presaditvi ledvice pri bolnikih z Alportovim sindromom

Pri kar dveh članih naše družine so že opravili presaditev ledvice. Ledvična odpoved pri bolnikih z Alportovim sindromom v primerjavi z drugimi vzroki ledvične odpovedi namreč nastopi prej, a je preživetje presadkov primerljivo ali celo boljše. V nekaterih raziskavah ugotavljajo celo več kot 80-odstotno preživetje presadka po 10 letih (34). 20 let po presaditvi pri Alportovem sindromu preživi skoraj 50 % presadkov, medtem ko pri drugih vzrokih približno polovica manj (35).

Približno 3–5 % bolnikov s presajeno ledvico razvije bolezen anti-GBM, pri kateri pride do nastan-

ka protiteles proti glomerulni bazalni membrani presadka, a izsledki nedavnih raziskav kažejo, da je pojav verjetno manj pogost, kot je opisano v literaturi (34, 35). V 75 % se pojavi v prvem letu po presaditvi, kar pri očetu v naši družini kaže na majhno verjetnost razvoja sindroma. Kljub temu je za prizadete posameznike pojav zelo pomemben, saj skoraj vedno vodi v odpoved presadka. Preizkušajo zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili in plazmaferezo, ki pa odpovedi presadka največkrat ne preprečijo (36).

Pri nosilkah mutacije odsvetujejo darovanje ledvice prizadetemu otroku, čeprav jo matere svojemu otroku pogosto želijo darovati. Možna je le pri resničnih nosilkah s povsem normalnim izvidom urina, saj je pri njih verjetnost kronične ledvične bolezni zelo majhna. Kljub temu naj bi se omenjene možnosti poslužili le v skrajnih primerih in z veliko previdnostjo (28). Gross et al. so na manjšem številu presaditev ledvic mater nosilk z manjšimi ledvičnimi spremembami ugotovili zadovoljivo enoletno in petletno preživetje presadka, medtem ko pri materah ugotavljajo večje tveganje arterijske hipertenzije in mikroalbuminurije. Ugotavljajo, da so tudi ženske z mikrohematurijo lahko potencialne dajalke in da je izključitveni dejavnik šele nastop proteinurije (37).

ZAKLJUČKI

V prispevku smo prikazali družino s potrjenim Alportovim sindromom v treh generacijah. Poudarjamo pomen pravočasne prepoznavne družin z Alportovim sindromom ter prepoznanja in dolgoročnega spremljanja prizadetih posameznikov. Na Alportov sindrom moramo pomisliti vedno ob ledvičnih težavah z motnjami sluha in vida v družini. Genetski vidik je bistvenega pomena za diagnosticiranje bolezni, v prihodnosti verjetno tudi za napoved poteka bolezni. Pomembno je tudi diagnosticiranje in spremljanje žensk. Specifičnega zdravila še ne poznamo, lahko pa upočasnimo napredovanje bolezni in lajšamo težave.

LITERATURA

1. Miner JH, Baigent C, Flinter F, Gross O, Judge P, Kashtan CE et al. The 2014 international workshop on Alport syndrome. *Kidney Int* 2014; 86: 679–84.
2. Kashtan CE. Alport syndrome: facts and opinions. *F1000Res* 2017; 6: 50.
3. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 925–43.
4. Cosgrove D, Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol* 2017; 57–58: 45–54.
5. Morinière V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2740–51.
6. Fallerini C, Dosa L, Tita R, Del Prete D, Feriozzi S, Gai G et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet* 2014; 86: 252–7.
7. Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, Artuso R, Silengo MC, Zerial M et al. Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1464–71.
8. Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E, Morbidoni V, La Manna A, Lazzarin R et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patient management. *Clin Genet* 2017; 92: 34–44.
9. Grünfeld JP. The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1985; 27: 83–92.
10. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004; 65: 369–85.
11. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 876–83.
12. Cosgrove D. Glomerular pathology in Alport syndrome: a molecular perspective. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 885–90.
13. Artuso R, Fallerini C, Dosa L, Scionti F, Clementi M, Garosi G et al. Advances in Alport syndrome diagnosis using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 50–7.
14. Zehnder AF, Adams JC, Santi PA, Kristiansen AG, Wacharasindhu C, Mann S et al. Distribution of type IV collagen in the cochlea in Alport syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 1007–13.
15. Shaw EA, Colville D, Wang YY, Zhang KW, Dagher H, Fassett R et al. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 104–8.
16. Kashtan CE, Segal Y, Flinter F, Mankanjuola D, Gan JS, Watnick T. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3554–60.
17. Uliana V, Marcocci E, Mucciolo M, Meloni I, Izzi C, Manno C et al. Alport syndrome and leiomyomatosis: the first deletion extending beyond COL4A6 intron 2. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 717–24.
18. Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 24–37.
19. Zhang H, Ding J, Wang F, Yang H. Prenatal diagnosis and genetic counseling of a Chinese Alport syndrome kindred. *Genet Test* 2008; 12: 1–7.
20. Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1210–5.
21. Patey-Mariaud de Serre N, Garfa M, Bessières B, Noël LH, Knebelmann B. Collagen $\alpha 5$ and $\alpha 2(\text{IV})$ chain coexpression: analysis of skin biopsies of Alport patients. *Kidney Int* 2007; 72: 512–6.

22. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, Gagnadoux MF, Grünfeld JP, Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 57–63.
 23. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B 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.
 24. Pan X, Yan J, Ren H, Zhang W, Shi H, Yu H et al. Detection of COL4A5 gene mutations in Chinese patients with Alport's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1123–8.
 25. King K, Flinter FA, Green PM. A two-tier approach to mutation detection in the COL4A5 gene for Alport syndrome. *Hum Mutat* 2006; 27: 1061.
 26. 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.
 27. Nozu K, Vorechovsky I, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y et al. X-linked Alport syndrome caused by splicing mutations in COL4A5. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1958–64.
 28. Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1499–505.
 29. 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 A Soc Nephrol* 2003; 14: 2603–10.
 30. Rheault MN. Women and Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 41–6.
 31. 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.
 32. Chen D, Jefferson B, Harvey SJ, Zheng K, Gartley CJ, Jacobs RM et al. Cyclosporine A slows the progressive renal disease of Alport syndrome (X-linked hereditary nephritis): results from a canine model. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 690–8.
 33. Savva I, Pierides A, Deltas C. RAAS inhibition and the course of Alport syndrome. *Pharmacol Res* 2016; 107: 205–10.
 34. Byrne MC, Budisavljevic MN, Fan Z, Self SE, Ploth DW. Renal transplant in patients with Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 769–75.
 35. Kelly YP, Patil A, Wallis L, Murray S, Kant S, Kabbalo MA et al. Outcomes of kidney transplantation in Alport syndrome compared with other forms of renal disease. *Ren Fail* 2017; 39: 290–3.
 36. Browne G, Brown PA, Tomson CR, Fleming S, Allen A, Herriot R et al. Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease. *Kidney Int* 2004; 65: 675–81.
 37. Gross O, Weber M, Fries JWU, Müller GA. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1626–30.
- Kontaktna oseba / Contact person:**
Mirjam Močnik, dr. med.
Klinika za pediatrijo
UKC Maribor
Ljubljanska ul 5
SI-2000 Maribor
Slovenija
E-pošta: mirjammocnik91@gmail.com
- Prispelo/Received: 1. 6. 2018**
Sprejeto/Accepted: 5. 8. 2018