

## Σύνδρομο Alport και Νόσος της Λεπτής Σπειραματικής Βασικής Μembrάνης

Σ.Π. Ζάνος, Γ.Α. Σακελλαρίου

Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν. "Παπαγεωργίου", Θεσσαλονίκη

Το σύνδρομο Alport (ΣΑ) είναι κληρονομική νόσος που οφείλεται σε μια ποικιλία μεταλλάξεων των γονιδιακών τόπων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του κολλαγόνου τύπου IV. Το κολλαγόνο αυτό είναι βασικό συστατικό των βασικών μεμβρανών του νεφρικού σπειράματος και του οργάνου του Corti, καθώς και ορισμένων βασικών μεμβρανών του οφθαλμού. Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων αυτών είναι η παραγωγή παθολογικών πρωτεϊνών, οι οποίες αδυνατούν να σχηματίσουν λειτουργικά μόρια κολλαγόνου. Η κληρονόμηση του ΣΑ γίνεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων με τον φυλοσύνδετο τύπο, ενώ στις υπόλοιπες με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο. Το ΣΑ είναι συχνότερο στα άρρενα άτομα, όπου και η διαδρομή του είναι βαρύτερη σε σχέση με τα θήλεα. Οι νεφρικές εκδηλώσεις του ΣΑ είναι η αιματουρία, η εξελισσόμενη νεφρίτιδα με λευκωμα-

τουρία, και η προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με τελική κατάληξη σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Σε έναν αριθμό ασθενών παρατηρούνται και εξωνεφρικές εκδηλώσεις, όπως νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, οφθαλμικές ανωμαλίες, και σπανιότερα λειομυμάτωση και αιματολογικές διαταραχές. Η διάγνωση του ΣΑ μπαίνει με τη βοήθεια νεφρικής βιοψίας, στην οποία η εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ειδικό ανοσοφθορισμό δίνει χαρακτηριστικά ευρήματα. Το ΣΑ πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από την καλοήγη οικογενή αιματουρία, ή νόσο της λεπτής σπειραματικής βασικής μεμβράνης, η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και εμφανίζει άριστη πρόγνωση.

*Ιπποκράτεια 2002, 6 (1): 16-30*

Το σύνδρομο Alport (ΣΑ) είναι μια κληρονομική, γενικευμένη διαταραχή των βασικών μεμβρανών (BM), που χαρακτηρίζεται από αιματουρία, εξελισσόμενη νεφρίτιδα με λευκωματουρία, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, και οφθαλμικές ανωμαλίες. Η φυσική ιστορία της νόσου διαφέρει στα δύο φύλα, με τα άρρενα άτομα να προσβάλλονται βαρύτερα από τα θήλεα. Η πρώτη περιγραφή περιπτώσεως οικογενούς αιματουρίας έγινε από τον Guthrie το 1902<sup>1</sup>, ενώ σε follow-up μελέτες της ίδιας οικογένειας περιγράφηκε ο προοδευτικός χαρακτήρας της νεφροπάθειας, η συσχέτισή της με τη βαρηκοΐα, και η βαρύτερη πρόγνωση στους άρρενες ασθενείς<sup>2,3</sup>. Την δεκαετία του 1970, αρκετές ερευνητικές ομάδες χρησιμοποίησαν το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο για να μελετήσουν τις υπερμικροσκοπικές αλλοιώσεις στις σπειραματικές BM (ΣBM), που ήταν η πρωταρχική νεφρική αλλοίωση<sup>4</sup>. Με μια σειρά εργασιών κατά την δεκαετία του 1980 αποδείχθηκε ότι το ΣΑ είναι κληρονομική νόσος που

αφορά τις BM, και πιο ειδικά το κολλαγόνο τύπου IV<sup>5,6</sup>.

### Κολλαγόνο τύπου IV

#### *Γονίδια και Πρωτεΐνες*

Οι BM συντίθενται από διάφορες γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά και τα επιθηλιακά κύτταρα και είναι μεταξύ άλλων το κολλαγόνο IV, η λαμινίνη, το νιδογόνο (εντακτίνη) και θειϊκή ηπαράνη. Το κολλαγόνο IV αποτελεί στην πραγματικότητα μια οικογένεια πρωτεϊνών, που αποτελούνται όλες από έξι ισομερείς πολυπεπτιδικές αλυσίδες, ή υπομονάδες, που συμβόλιζονται α1(IV) έως α6(IV) και εμφανίζονται σε διαφορετικούς συνδυασμούς στους διάφορους τύπους κολλαγόνου IV.

Οι υπομονάδες αυτές εμφανίζουν υψηλή συγγένεια μεταξύ τους, και έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά σε ό,τι αφορά στην αλληλουχία των αμινοξέων που τις απαρτίζουν. Έτσι κάθε υπομονάδα α-

ποτελείται από ένα κολλαγονικό τμήμα, μήκους περίπου 1400 αμινοξέων, και από δύο μη-κολλαγονικά (NC) τμήματα, ένα στο καρβοξυτελικό άκρο (NC1) με μήκος 230 αμινοξέα, και ένα στο αμινοτελικό άκρο (NC2) του πολυπεπτιδίου, με μήκος 20 αμινοξέα<sup>5</sup>.

Αναλόγως του τύπου, κάθε μόριο κολλαγόνου IV αποτελείται από δύο ή τρεις α υπομονάδες. Η σύνδεση των υπομονάδων μεταξύ τους γίνεται κυρίως μέσω αλληλεπιδράσεων υπολειμμάτων του NC1 τμήματος στο καρβοξυτελικό τους άκρο. Η παρουσία ορισμένων αμινοξέων στη σύνθεση του NC1 τμήματος καθορίζει και τους συνδυασμούς των υπομονάδων στα διάφορα είδη κολλαγόνου IV. Το κολλαγονικό τμήμα κάθε υπομονάδας, “διπλώνεται” σε μορφή τριπλής έλικας, και μαζί με το NC1 τμήμα συμμετέχει σε διάφορες διαμοριακές αλληλεπιδράσεις με άλλα μόρια κολλαγόνου, στις οποίες οφείλται και η χαρακτηριστική στερεοδομή του κολλαγονικού πολυμερούς δικτύου. Το δικτυωτό αυτό κολλαγόνο συνδέεται με ειδικές περιοχές της λαμινίνης, με την συντακτίνη (syntactin) να παίζει σταθεροποιητικό ρόλο, και σχηματίζει έτσι τις BM<sup>6</sup>.

Τα γονίδια των έξι υπομονάδων του κολλαγόνου IV εντοπίζονται στον άνθρωπο σε τρία χρωματόσωματα. Έχουν αναγνωσιστεί τα γονίδια *COL4A1* και *COL4A2* για τις υπομονάδες α1(IV) και α2(IV), που βρίσκονται στο χρωματόσωμα 13, τα *COL4A3* και *COL4A4* για τις υπομονάδες α3(IV) και α4(IV), στο χρωματόσωμα 2, και τα *COL4A5* και *COL4A6* για τις υπομονάδες α5(IV) και α6(IV) αντίστοιχα, στο (φυλετικό) χρωματόσωμα X (Πίν. 1). Τα γονίδια κάθε ζεύγους είναι παρακαείμενα πάνω στα χρωματόσωματα, και χωρίζονται μεταξύ τους από αλληλουχίες ποικίλλου μήκους, που έχουν σχέση με τη μεταγραφική τους δραστηριότητα<sup>7</sup>.

### Ιστική κατανομή

Η έκφραση των διαφόρων τύπων του κολλαγόνου IV στους διάφορους ιστούς έχει μελετηθεί με

ειδικές ανοσοϊστοχημικές τεχνικές. Υπάρχουν διαφορετικά πρότυπα έκφρασης των έξι υπομονάδων στους διάφορους ιστούς, και οι υπομονάδες εμφανίζονται στα τριμερή ή διμερή μόρια του κολλαγόνου IV σε διάφορους συνδυασμούς. Πάντως οι υπομονάδες α1(IV) και α2(IV) βρίσκονται σε όλες τις φυσιολογικές BM, και πάντα συνδυάζονται μεταξύ τους. Οι υπομονάδες α3(IV) και α4(IV) συνδυάζονται επίσης μεταξύ τους, και εμφανίζονται στις BM που προσβάλλονται στο ΣΑ, δηλαδή στη ΣBM, στη BM του κοχλίου, και σε αρκετές BM του οφθαλμού, αλλά λείπουν από άλλες BM, όπως από τη BM του μεσαγγείου, την ενδοθηλιακή BM των αγγείων, και την BM της επιδερμίδας (EBM). Όλες οι BM που εκφράζουν τις α3(IV) και α4(IV) υπομονάδες, εκφράζουν και την α5(IV) υπομονάδα, αν και το αντίστροφο δεν ισχύει—όπως π.χ. στην περίπτωση της EBM που έχει την α5(IV) και την α6(IV) υπομονάδα αλλά όχι τις α3(IV) και α4(IV).

Ενδιαφέρον έχει η παρατήρηση ότι στην ίδια BM μπορεί να συνυπάρχουν διαφορετικοί τύποι κολλαγόνου IV, οι οποίοι να σχηματίζουν περισσότερα του ενός τύπου κολλαγονικά δίκτυα. Έτσι, η ΣBM περιλαμβάνει ξεχωριστά α1/α2(IV) και α3/α4/α5(IV) δίκτυα, ενώ η EBM περιλαμβάνει ξεχωριστά α1/α2(IV) και α5/α6(IV) δίκτυα. Φαίνεται ότι η ιδιότητα αυτή του κολλαγόνου IV έχει σχέση με κάποια λειτουργική διαφοροποίηση στις διάφορες BM.

### Γενετική του συνδρόμου Alport

Δύο μορφές του ΣΑ έχουν “επιλυθεί” ως προς τη μοριακή γενετική τους. Η φυλοσύνδετη μορφή του ΣΑ (ΦΣΣΑ) προκύπτει από μεταλλάξεις στο *COL4A5* γονίδιο, που κωδικοποιεί την α5(IV) υπομονάδα, ενώ η αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή από μεταλλάξεις στο *COL4A3* και στο *COL4A4* γονίδιο (Πίν. 2). Αναλυτικά, οι σημαντικότερες από τις πολυάριθμες μεταλλάξεις που έχουν αναφερθεί σε σχέση με το ΣΑ αναφέρονται στον Πίνακα 3. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη ανάλυση γε-

**Πίνακας 1.** Τα γονίδια και οι αντίστοιχες πρωτεϊνικές υπομονάδες του κολλαγόνου IV

Γονίδιο	Χρωματόσωμα	Υπομονάδα
<i>COL4A1</i>	13	α1 (IV)
<i>COL4A2</i>	13	α2 (IV)
<i>COL4A3</i>	2	α3 (IV)
<i>COL4A4</i>	2	α4 (IV)
<i>COL4A5</i>	X	α5 (IV)
<i>COL4A6</i>	X	α6 (IV)

νετικής σύνδεσης (linkage analysis) διαπιστώθηκε ότι μεταλλάξεις στο *COL4A3* ή/και στο *COL4A4* γονίδιο είναι υπεύθυνες για την αυτοσωματική επικρατούσα μορφή του συνδρόμου<sup>8</sup>, αλλά η ακριβής φύση των μεταλλάξεων αυτών δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

### Φυλοσύνδετη μορφή του συνδρόμου Alport (ΦΣΣΑ)

Η μορφή αυτή του ΣΑ (ΦΣΣΑ) είναι η συχνότερη, αφού περιλαμβάνει το 80% των περιπτώσεων ΣΑ. Από το 1990, οπότε αναφέρθηκαν οι πρώτες μεταλλάξεις στο γονίδιο *COL4A5*<sup>9</sup>, έχουν δημοσιευτεί πάνω από 200 νέες μεταλλάξεις<sup>10</sup>. Παρόλα αυτά, μόνο στο 50% των ασθενών με ΦΣΣΑ έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο *COL4A5* γονίδιο<sup>11</sup>. Πιθανότατα άλλες μεταλλάξεις σε ιντρόνια του γονιδίου *COL4A5*, που δεν έχουν ακόμη ανιχνευθεί, να είναι υπεύθυνες για τις υπόλοιπες περιπτώσεις, ενώ και η βελτίωση των τεχνικών ανίχνευσης, με τη χρήση PCR για τη μεγέθυνση εξονίων, αναμένεται να βοηθήσει προς αυτή την κατεύθυνση. Μεταλλάξεις στο *COL4A6* δεν έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ΣΑ, εκτός από την περίπτωση της διάχυτης λειομυωμάτωσης, που συζητείται παρακάτω.

Μεγάλες αναδιατάξεις στο γονίδιο *COL4A5*, όπως μεγάλες διαγραφές (deletions), είναι υπεύθυνες για μικρό ποσοστό ΦΣΣΑ, περίπου του 10% των περιπτώσεων. Μια τέτοια περίπτωση είναι η ασυνήθιστη συνύπαρξη του ΣΑ με λειομυώματα του οισοφάγου, του τραχειοβρογχικού δέντρου, και του γυναικείου γεννητικού σωλήνα

Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων του *COL4A5* γονιδίου είναι είτε εστιακές μεταλλάξεις (missense), είτε μεταλλάξεις που αφορούν εξόνια (splice-site), είτε βραχείες (μικρότερες των 10 βάσεων) διαγραφές (deletions). Μια από τις πιο κοινές εστιακές μεταλλάξεις είναι η αντικατάσταση ενός υπολείμμα-

τος γλυκίνης της κολλαγονικής περιοχής της α5(IV) υπομονάδας από ένα άλλο αμινοξύ. Τέτοιου είδους μεταλλάξεις διαταράσσουν το φυσιολογικό “δίπλωμα” της μεταλλαγμένης α5(IV) αλυσίδας και την αλληλεπίδρασή της με άλλες αλυσίδες προς σχηματισμό διαμόρφωσης τριπλής έλικας. Πράγματι, η γλυκίνη είναι το μικρότερο σε όγκο από όλα τα αμινοξέα, και μόνο αυτή “χωράει” στο στενό θύλακο που αφήνει στη θέση εκείνη η διαμόρφωση της τριπλής έλικας. Μια άλλη σημαντική οικογένεια εστιακών μεταλλάξεων είναι αυτές που συμβαίνουν σε υπολείμματα που εντοπίζονται στη μη-κολλαγονική NC1 περιοχή της α5(IV) υπομονάδας. Αυτές οι μεταλλάξεις επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο συνδέονται τα ετεροτριμερή μόρια για να σχηματίσουν τα κολλαγονικά δίκτυα, εμποδίζοντας τη δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών.

Οι μεταλλάξεις που αφορούν εξόνια, τα οποία ως γνωστόν είναι αλληλουχίες του DNA που “κόβονται” πριν την “συγκόλληση” των ιντρονίων για το σχηματισμό του mRNA, οδηγούν στη δημιουργία mRNA μορίων που περιέχουν εξόνια που κανονικά δεν θα έπρεπε να υπάρχουν, με προφανείς επιπτώσεις στο παραγόμενο πρωτεϊνικό μόριο. Βραχείες διαγραφές ή προσθήκες βάσεων από το μόριο του DNA οδηγούν σε μετατόπιση του μεταγραφικού πλαισίου, και τελικά σε μη-λειτουργικές πρωτεΐνες (nonsense mutations).

Τα άρρενα άτομα με διαγραφές στο *COL4A5* γονίδιο οδηγούνται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (X.N.A.Τ.Σ.) και πλήρη κώφωση μέχρι τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής τους<sup>10</sup>. Οι περισσότερες από τις εστιακές και σχετιζόμενες με εξόνια μεταλλάξεις στο *COL4A5* που έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα οδηγούν επίσης σε πρόωμη ανάπτυξη X.N.A.Τ.Σ. και κώφωση. Μερικές μεταλλάξεις πάντως του *COL4A5* συνδυάζονται με όψιμη (μετά την τρίτη δεκαετία της ζωής) ανάπτυξη X.N.A.Τ.Σ., ενώ άλλες σε βραδέως προοίσα νεφρο-

**Πίνακας 2.** Η κληρονομικότητα του ΣΑ. Από Kashtan (1998), τροποποιημένο

Γονίδιο	Υπομονάδα	Χρωματόσωμα	Τύπος κληρονομότητας
<i>COL4A5</i>	α5(IV)	X	ΦΣΣΑ
<i>COL4A5+6</i>	α5+α6 (IV)	X	ΦΣΣΑ+ΛΜ
<i>COL4A4</i>	α4(IV)	2	ΑΥΣΑ
<i>COL4A3?</i>	α3(IV)?	2	ΑΕΣΑ
<i>COL4A4?</i>	α4(IV)?	2	ΑΕΣΑ

Συντμήσεις. ΣΑ: σύνδρομο Alport, ΦΣ: φυλοσύνδετο, ΑΥ: αυτοσωματικό υπολειπόμενο, ΑΕ: αυτοσωματικό επικρατές, ΑΜ: λειομυωμάτωση.

πάθεια με φυσιολογική όραση, με ή χωρίς οφθαλμικές ανωμαλίες. Η βαρύτητα της νόσου σε ετεροζύγα θήλεα άτομα με μετάλλαξη στο *COL4A5* γονίδιο εξαρτάται κυρίως από το αν το Χ χρωματόσωμα με το φυσιολογικό αλληλόμορφο του *COL4A5* είναι ενεργό ή όχι (πχ σύνδρομο Turner κ.λ.π.), αλλά και από τη φύση της μετάλλαξης.

#### **Αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή του συνδρόμου Alport (ΑΥΣΑ)**

Οι πρώτες μεταλλάξεις που οδηγούν σε αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή του ΣΑ (ΑΥΣΑ) περιγράφηκαν σχετικά πρόσφατα<sup>14</sup>, και αφορούσαν τα γονίδια *COL4A4* και *COL4A3*. Από τότε έχουν δημοσιευτεί αρκετές ακόμη παρόμοιες μεταλλάξεις στα δύο αυτά γονίδια, που προκαλούν ΑΥΣΑ (Πίν. 3).

Η υποψία ΑΥΣΑ θα πρέπει να τίθεται όταν ένα άτομο έχει μεν τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑ, αλλά στερείται οικογενειακού ιστορικού, και ιδιαίτερα όταν μια γυναίκα πάσχει από κώφωση και από νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρωσικό σύνδρομο. Υπάρχουν πάντως και de novo μεταλλάξεις του *COL4A5* γονιδίου, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τις σποραδικές μορφές της νόσου.

Οι ασθενείς με ΑΥΣΑ συνήθως καταλήγουν σε Χ.Ν.Α.Τ.Σ. πριν την τρίτη δεκαετία της ζωής τους και εμφανίζουν κώφωση, ανεξαρτήτως του φύλου τους<sup>10</sup>.

#### **Το κολλαγόνο τύπου IV στις βασικές μεμβράνες στο σύνδρομο Alport**

Στα άρρενα άτομα με ΦΣΣΑ, η σπειραματική βασική μεμβράνη (ΣΒΜ), η ΒΜ του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (ΑΕΒΜ) και η κάψα του Bowman (ΚΒ) δεν εμφανίζουν ανοσοθετικότητα για τις α3(IV), α4(IV), και α5(IV) υπομονάδες του κολλαγόνου IV, ενώ εκφράζουν κανονικά τις α1(IV) και α2(IV) υπομονάδες (Πίν. 4). Η α6(IV) υπομονάδα δεν εκφράζεται στην ΚΒ ή στην ΑΕΒΜ των αρρένων με ΦΣΣΑ, από τις ΒΜ των οποίων λείπει η α5(IV) υπομονάδα. Τα ετεροζύγα θήλεα άτομα με ΦΣΣΑ συχνά εμφανίζουν μωσαϊκισμό (δηλαδή τμηματική απώλεια της ανοσοθετικότητας) στην έκφραση των α3, α4, και α5(IV) υπομονάδων στην ΣΒΜ, ενώ η έκφραση των α1(IV) και α2(IV) υπομονάδων διατηρείται ανέπαφη. Στην ΣΒΜ των υγιών ατόμων εκφράζονται φυσιολογικά οι α1, α2, α5 και α6(IV), αλλά λείπουν οι α3 και α4(IV) υπομονάδες. Στην κάψα του φακού ορισμένων αρρένων με ΦΣΣΑ δεν εκφράζονται οι α3, α4, ή α5(IV) υπομονάδες, ενώ σε άλλους η έκφραση αυτών των υπομονάδων είναι φυσιολογική.

Στους ασθενείς με ΑΥΣΑ συνήθως λείπουν οι α3, α4 και α5(IV) υπομονάδες από τη ΣΒΜ, αλλά οι α5 και α6(IV) υπομονάδες εκφράζονται στην ΚΒ, στην ΑΕΒΜ και στην ΕΒΜ, κάτι ιδιαίτερα σημαντικό αφού το χαρακτηριστικό αυτό επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση του ΑΥΣΑ από το ΦΣΣΑ με ανοσοϊστοχημική χρώση ιστοτεμαχίου από βιοψία νεφρού.

Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι μια μετάλλαξη που προσβάλλει μία από τις υπομονάδες που συμμετέχουν στο α3-α4-α5(IV) κολλαγονικό δίκτυο, μπορεί να εμποδίσει την έκφραση όχι μόνο της συγκεκριμένης υπομονάδας, αλλά και των άλλων δύο<sup>5</sup>. Το ίδιο συμβαίνει και με μεταλλάξεις που αφορούν στην α5(IV) υπομονάδα, και μπορούν να εμποδίσουν την έκφραση και της α6(IV) υπομονάδας. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για αυτό το φαινόμενο δεν έχουν διευκρινιστεί απόλυτα. Πιθανόν κάποιες μεταλλάξεις να εμποδίζουν κατά διάφορους τρόπους το σχηματισμό των τριμερών, οδηγώντας έτσι στην υποβάθμιση των φυσιολογικών υπομονάδων που δεν σχημάτισαν τριμερή, ή των υπομονάδων που σχημάτισαν τριμερή αλλά τα τελευταία ήταν παθολογικά<sup>15</sup>.

#### **Νεφρικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Alport**

##### **Αιματοουρία**

Το πιο κλασσικό εύρημα στο ΣΑ είναι η αιματοουρία. Τα άρρενα άτομα έχουν εμμένουσα μικροσκοπική αιματοουρία. Σε μερικές περιπτώσεις, και μέχρι την ηλικία των 20 ετών, μπορεί να παρατηρηθεί επεισοδική μακροσκοπική αιματοουρία, στην εμφάνιση της οποίας προδιαθέτει λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Άρρενα άτομα που δεν έχουν εμφανίσει αιματοουρία μέχρι την ηλικία των 10 ετών έχουν μικρές πιθανότητες να έχουν ΣΑ, μια και φαίνεται ότι η αιματοουρία στο ΣΑ είναι παρούσα από τη γέννηση του ατόμου. Θήλεα ετεροζύγα άτομα με ΦΣΣΑ μπορεί να εμφανίσουν διαλείπουσα αιματοουρία, ενώ ένα 10% δεν θα εμφανίσει ποτέ αιματοουρία. Στην περίπτωση ομόζυγων ασθενών με ΑΥΣΑ, εμφανίζεται εμμένουσα αιματοουρία ανεξαρτήτως φύλου, ενώ η παρουσία αιματοουρίας στους ετεροζύγους φορείς δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

##### **Λευκωματουρία**

Αν και κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής ασθενών με ΣΑ δεν παρατηρείται συνήθως λευκωματουρία, αυτή τελικά αναπτύσσεται σε μεγάλο ποσοστό, σε άρρενες με ΦΣΣΑ αλλά και σε άρρενες και θήλεις με ΑΥΣΑ. Η λευκωματουρία αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας, και μπορεί να οδηγήσει τελικά σε νεφρωσικό

**Πίνακας 3.** Αλληλόμορφα των γονιδίων των υπομονάδων του κολλαγόνου IV

Γονίδιο <sup>a</sup>	Μετάλλαξη <sup>b</sup>	Κλινικό σύνδρομο <sup>c</sup>	Αναφορά
<i>COL4A3</i> 2q36-q37	5-BP DEL, EX5, 4414DEL5 ARG1481TER (C4441T) SER1524TER 5-BP DEL EX5, C-T, ARG-TER ALU INS, EX6  Δεν έχει καθοριστεί.	ΑΥΣΑ, τύπος I. ΑΥΣΑ, τύπος I. ΑΥΣΑ, τύπος I. ΑΥΣΑ, τύπος I. ΑΥΣΑ, τύπος I. ΑΥΣΑ, τύπος I. Χωρίς οφθαλμικές ανωμαλίες. ΑΕΣΑ.	Mochizuki et al. (1994) <i>Lemmink</i> et al. (1994) <i>Lemmink</i> et al. (1994) Mochizuki et al. (1994) Quinones et al. (1992) Knebelmann et al. (1995)  Jefferson et al. (1997)
<i>COL4A4</i> 2q36-q37	GLY1201SER (G3908A)  SER1238TER (C3921A) Δεν έχει καθοριστεί. GLY897GLU (G2690A)	ΑΥΣΑ, τύπος II. Νεφρική προσβολή χωρίς βαρηκοΐα ή οφθαλμικές ανωμαλίες. ΑΥΣΑ, τύπος II. ΑΕΣΑ. Καλοήθης οικογενής αιματουρία.	Mochizuki et al. (1994)  Mochizuki et al. (1994) Jefferson et al. (1997) <i>Lemmink</i> et al. (1996)
<i>COL4A5</i> Xq22	EX5-10DEL CYS108SER (GEX3C) MISSTaqIRF DEL,DUP or INS/DEL 38-KB DEL GLY1143ASP  GLY325ARG  DEL TRPEX4SER GLY521CYS GLY325GLU GLY289VAL & ARG1421CYS  GLY54ASP  LEU1649ARG  ARG1677GLN	ΦΣΣΑ. Βαριά βαρηκοΐα. ΦΣΣΑ. ΦΣΣΑ. ΦΣΣΑ. ΦΣΣΑ. ΦΣΣΑ, χωρίς βαρηκοΐα ή οφθαλμικές ανωμαλίες. ΦΣΣΑ. Συσχέτιση με ατελή οστεογένεση. ΦΣΣΑ. ΦΣΣΑ. ΦΣΣΑ. ΦΣΣΑ. ΦΣΣΑ. Ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς βαρηκοΐα σε θήλυ άτομο με απενεργοποιημένο Χρωματόσωμα. ΦΣΣΑ. Βραδεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. ΦΣΣΑ. Συχνή μετάλλαξη (7% οικογενειών με ΣΑ). ΦΣΣΑ. Όψιμη (>40 ετών) εμφάνιση και ήπια νεφρική προσβολή. Πιθανή συσχέτιση με κληρονομική νεφροπάθεια “Ashkenazi” τύπου ενηλίκων.	Barker et al. (1990) Barker et al. (1990) Barker et al. (1990) Boye et al. (1991) Renieri et al. (1992) Zhou et al. (1992a)  Knebelmann et al. (1992)  Smeets et al. (1992) Smeets et al. (1992) Zhou et al. (1992b) Renieri et al. (1992) Guo et al. (1995)  Turco et al. (1995)  Barker et al. (1996)  Barker et al. (1997)
<i>COL4A6</i> Xq22	DEL	Διάχυτη λειομυωμάτωση με ΦΣΣΑ (βλέπε κείμενο).	Antignac et al. (1992)

Συντμήσεις. ΣΑ: σύνδρομο Alport. ΑΥ: αυτοσωματικό υπολειπόμενο. ΦΣ: φυλοσύνδετο. ΑΕ: αυτοσωματικό επικρατές.

Σημειώσεις:

a. Το γονίδιο *COL4A3* αντιστοιχεί στην υπομονάδα α3(IV) του κολλαγόνου IV, το γονίδιο *COL4A4* στην υπομονάδα α4(IV), κ.ο.κ. Κάτω από κάθε γονίδιο σημειώνεται η χρωματοσωμική θέση στην οποία εντοπίζεται στον άνθρωπο.

b. Οι μεταλλάξεις σημειώνονται με βάση το διεθνές πρότυπο, όπως έχει καθοριστεί από το National Center for Biotechnology Information ([www.ncbi.org](http://www.ncbi.org)). Σε παρένθεση σημειώνονται, όπου είναι γνωστές, οι μεταλλάξεις των βάσεων στο επίπεδο του DNA.

c. Εκτός της κληρονομικής μορφής του ΣΑ, σημειώνονται οι αποκλίσεις από την τυπική κλινική εικόνα, όπως αυτή περιγράφεται στο κείμενο.

σύνδρομο. Σπάνια θα παρατηρηθεί σημαντική λευκωματουρία σε θήλεα ετεροζύγα άτομα με ΦΣΣΑ.

**Υπέρταση**

Όπως συμβαίνει και με την λευκωματουρία, η αρτηριακή υπέρταση αυξάνει τόσο σε συχνότητα όσο και σε βαρύτητα με την πρόοδο της ηλικίας. Άρρενα άτομα με ΦΣΣΑ προσβάλλονται συχνότερα από τα θήλεα, ενώ δεν υπάρχει ανάλογη διαφορά στην ΑΥ μορφή του συνδρόμου.

**Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (Χ.Ν.Α.Τ.Σ.)**

Η Χ.Ν.Α.Τ.Σ. αναπτύσσεται τελικά σε όλα τα άρρενα άτομα με ΦΣΣΑ, αλλά η ταχύτητα με την οποία

καθένα θα καταλήξει εκεί διαφέρει από άτομο σε άτομο. Η περίοδος μέχρι την εμφάνιση της Χ.Ν.Α.Τ.Σ. είναι περίπου η ίδια ανάμεσα σε άτομα της ίδιας οικογένειας, αν και αυτό δεν είναι απόλυτο.

**Πρόγνωση**

Η πρόγνωση στα θήλεα άτομα με ΦΣΣΑ είναι γενικά ευνοϊκή, και στις περισσότερες περιπτώσεις τα άτομα φτάνουν σε προχωρημένη ηλικία με ήπια μόνο νεφρική προσβολή. Παράγοντες που σχετίζονται με πιο επιθετική πορεία της νεφρίτιδας στα άτομα αυτά είναι η ύπαρξη μακροσκοπικής αιματουρίας στην παιδική ηλικία, η εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου, και η διάχυτη λέπτυνση της ΣΒΜ

**Πίνακας 4.** Ανοσοϊστοχημικοί χαρακτήρες των βασικών μεμβρανών σε υγιείς και σε ασθενείς με ΣΑ. Από Kashtan (1998), τροποποιημένος

Κατηγορία	ΣΒΜ	ΚΒ	ΕΑΒΜ	ΟΦΘ	ΚΟΧ	ΕΒΜ
Υγιείς, άρρ+θήλ						
α3(IV)	+	+	+	+	+	-
α4(IV)	+	+	+	+	+	-
α5(IV)	+	+	+	+	+	+
α6(IV)	-	+	+			+
ΦΣΣΑ, άρρ						
α3(IV)	-	-	-	-/+ <sub>ε</sub>		-
α4(IV)	-	-	-	-/+		-
α5(IV)	-	-	-	-/+		-
α6(IV)	-	-	-			-
ΦΣΣΑ, θήλ						
α3(IV)	mos					-
α4(IV)	mos					-
α5(IV)	mos					mos
α6(IV)	mos					mos
ΑΥΣΑ, άρρ+θήλ						
α3(IV)	-	-	-			-
α4(IV)	-	-	-			-
α5(IV)	-	+	+			+
α6(IV)	-	+	+			+

Συντημήσεις. ΒΜ: βασική μεμβράνη, ΣΒΜ: σπειραματική ΒΜ, ΚΒ: κάψα Bowman, ΕΑΒΜ: ΒΜ άπω εσπειραμένον σωληναρίου, ΟΦΘ: βασικές μεμβράνες οφθαλμού, ΚΟΧ: βασικές μεμβράνες κοχλίας, ΕΒΜ: ΒΜ επιδερμίδας, άρρ: άρρενα άτομα, θήλ: θήλεα άτομα, mos: μωσαϊκισμός. Οι υπόλοιπες συντημήσεις αναφέρονται στο κείμενο.

Σημείωση. Όπου ένα τετραγωνάκι είναι κενό σημαίνει ότι η συγκεκριμένη ανοσοθετικότητα δεν έχει καθοριστεί.

στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, καθώς και η ύπαρξη νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας και πρόσθιου φακόκωνου. Παρόλα αυτά πολλές από τις γυναίκες με προϊούσα νεφροπάθεια διατηρούν επαρκή νεφρική λειτουργία και σε προχωρημένη ηλικία. Όπως συμβαίνει και με άλλες χρόνιες νεφρίτιδες, η κύηση δεν επηρεάζει αρνητικά τη νεφρική λειτουργία στις γυναίκες με ήπια νεφρική προσβολή, σε αντίθεση με τις γυναίκες με σοβαρού βαθμού νεφρική προσβολή, στις οποίες η κύηση μπορεί να επιταχύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τόσο άρρενα όσο και θήλεα άτομα με ΑΥΣΑ οδηγούνται σε Χ.Ν.Α. Τ.Σ. κατά τη διάρκεια της δεύτερης ή τρίτης δεκαετίας της ζωής τους.

### *Ιστοπαθολογία των νεφρικών βλαβών*

Τόσο το απλό μικροσκόπιο, όσο και ο άμεσος ανοσοφθορισμός, δεν προσφέρουν σημαντική βοήθεια στη διάγνωση, αφού δεν υπάρχουν παθολογικά του ΣΑ ευρήματα. Με τον έμμεσο ανοσοφθορισμό, μπορούμε να ανιχνεύσουμε την απουσία συγκεκριμένων υπομονάδων του κολλαγόνου IV στο νεφρικό παρασκεύασμα, όπως έχει συζητηθεί παραπάνω. Περισσότερη βοήθεια προσφέρει το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, στο οποίο συχνά υπάρχουν χαρακτηριστικά ευρήματα.

Η παθολογική υπερμικροσκοπική αλλοίωση που παρατηρείται στο ΣΑ είναι η πάχυνση της ΣΒΜ, με αντικατάσταση της lamina densa από ένα ετερογενές δίκτυο μεμβρανικών ινιδίων, μέσα στο οποίο ανευρίσκονται διαφανή στα ηλεκτρόνια “νησίδια”, που περιέχουν στρογγυλά κοκκία σε ποικίλο αριθμό<sup>17</sup>. Η προέλευση αυτών των κοκκίων δεν είναι γνωστή, αλλά θεωρείται ότι παριστούν εκφυλιζόμενα τμήματα του κυτταροπλάσματος επιθηλιακών κυττάρων. Στο τοίχωμα των σπειραματικών τριχοειδών παρατηρείται σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών των επιθηλιακών κυττάρων, που μπορεί να είναι εκτεταμένη ακόμη και απουσία σημαντικής λευκωματουρίας. Οι βλάβες αυτές εμφανίζονται στους περισσότερους, αλλά όχι σε όλους, τους ασθενείς με ΣΑ. Έτσι, η πάχυνση της ΣΒΜ μπορεί να λείπει από άρρενα άτομα σε νεαρή ηλικία, από ετερόζυγα θήλεα άτομα σε οποιαδήποτε ηλικία, καθώς και από μερικούς ενήλικες άρρενες. Φαίνεται ότι η πιο πρόωγη αλλοίωση σε άρρενες ασθενείς είναι μια εστιακή λέπτυνση της ΣΒΜ, ενώ η πάχυνση αναπτύσσεται προοδευτικά με την πάροδο των ετών<sup>18</sup>. Στα ετερόζυγα θήλεα άτομα συνήθως παρατηρούνται ήπιες αλλοιώσεις.

## **Εξωνεφρικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Alport**

### *Κοχλίας*

Η βαρηκοΐα απαντάται στο 55% των αρρένων και στο 45% των θηλέων ατόμων με ΣΑ<sup>19</sup>. Σε μερικές οικογένειες με ΣΑ και νεφρική προσβολή, η βαρηκοΐα εμφανίζεται ως μια όψιμη και βραδέως προϊούσα εκδήλωση. Η βαρηκοΐα στα αγόρια με ΦΣΣΑ συνήθως ανιχνεύεται κατά την όψιμη παιδική ηλικία ή την εφηβεία. Η έκπτωση της ακοής στα μέλη των οικογενειών με ΣΑ συνοδεύεται πάντα από νεφρική προσβολή. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το ΣΑ μπορεί να κληρονομηθεί από βαρήκοους άνδρες χωρίς νεφρική νόσο. Στα αρχικά της στάδια, η βαρηκοΐα δύσκολα ανιχνεύεται κλινικά, και η ακουομετρία δείχνει ελάττωση της ευαισθησίας σε συχνότητες από 2000 έως 8000 Hz. Στα άρρενα άτομα με ΦΣΣΑ, η έκπτωση της ακοής προοδευτικά εξελίσσεται και τελικά προσβάλλονται και άλλες συχνότητες, μεταξύ αυτών και οι συχνότητες της προφορικής ομιλίας. Αντίθετα στα θήλεα άτομα η βαρηκοΐα είναι λιγότερο συχνή και εμφανίζεται κατά κανόνα πιο όψιμα. Στα άτομα με ΑΥΣΑ δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα και την εξέλιξη των διαταραχών της ακοής μεταξύ αρρένων και θηλέων.

Μελέτες στελεχιαίων προκλητών δυναμικών έδειξαν ότι η βασική ακουστική βλάβη στα άτομα με ΣΑ εντοπίζεται στον κοχλίζα. Αιθουσαίες διαταραχές μπορούν επίσης να διαπιστωθούν, αλλά στερούνται κλινικής σημασίας. Το παθολογοανατομικό υπόβαθρο της κοχλιακής βλάβης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, μια και είναι δύσκολη η λήψη ιστολογικών παρασκευασμάτων. Πάντως έχουν περιγραφεί αλλοιώσεις της αγγειώδους ταινίας (stria vascularis) και του οργάνου του Corti<sup>20</sup>.

### *Οφθαλμός*

Οι οφθαλμικές ανωμαλίες δεν είναι σπάνιο εύρημα στα άτομα με ΦΣΣΑ, αλλά και σε αυτά με ΑΥΣΑ. Ο πρόσθιος φακόκωνος (ΠΦΚ), κατά τον οποίο ο φακός προβάλλει μέσα στον πρόσθιο θάλαμο, είναι παθολογικός του ΣΑ, και παρατηρείται στο 20% των αρρένων ατόμων με ΦΣΣΑ. Πράγματι, όλα τα άτομα με ΠΦΚ εμφανίζουν επίσης και χρόνια νεφρίτιδα, αλλά και νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα<sup>21</sup>. Ο ΠΦΚ είναι αμφοτερόπλευρος στο 75% των περιπτώσεων, και εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια της δεύτερης ή τρίτης δεκαετίας της ζωής. Τα άρρενα άτομα προσβάλλονται συχνότερα από τα θήλεα. Η απουσία ΠΦΚ μετά την ηλικία αυτή έχει προγνωστική αξία, αφού η βλάβη αυτή περιορίζεται στις οικογένειες εκείνες στις οποίες η νεφρίτιδα εξελί-

σεται σε Χ.Ν.Α. Τ.Σ. πριν την ηλικία των 30 ετών. Η οφθαλμική βλάβη στον ΠΦΚ μπορεί να εξελιχθεί, είτε με προϊούσα παραμόρφωση του φακού και επιδεινούμενη μυωπία, είτε με εμφάνιση αδιαφανών κηλίδων στο φακό, λόγω της ρήξης της οπίσθιας κάψας του. Η προοδευτική λέπτυνση και τελικά, σε ικανό αριθμό περιπτώσεων, ρήξη της οπίσθιας κάψας του φακού είναι βασικό παθολογανατομικό γνώρισμα του ΠΦΚ στο ΣΑ<sup>22</sup>.

Εκτός όμως από τον ΠΦΚ, έχουν περιγραφεί και άλλες οφθαλμικές ανωμαλίες σε άτομα με ΣΑ. Οι συχνότερες από αυτές είναι η εμφάνιση έγχρωμων, λευκωπών και υποκίτρινων, κηλίδων στην περιοχή της ωχρής κηλίδας, και γύρω από το κεντρικό βοθρίο του αμφιβληστροειδή<sup>23</sup>. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να συνοδεύονται ή όχι από ΠΦΚ. Θεωρείται ότι παριστούν ανωμαλίες της μεμβράνης του Bruch, της ΒΜ που συγκρατεί το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδή. Έχει επίσης περιγραφεί η παρουσία εγκλείστων στα ενδοθηλιακά κύτταρα του κερατοειδή<sup>24</sup>, κάτι που έχει αποδοθεί σε ανωμαλία της μεμβράνης του Descemet, της ΒΜ του ενδοθηλίου του κερατοειδή. Πρόσφατα περιγράφηκε διάβρωση του κερατοειδή σε ασθενείς με ΣΑ, που πιθανόν να οφείλεται σε μεταβολές της κερατοειδικής ΕΒΜ<sup>25</sup>.

### Λειμνωμάτωση (ΛΜ)

Η συνύπαρξη ΣΑ με ΛΜ του οισοφάγου και του τραχειοβρογχικού δέντρου έχει τεκμηριωθεί σε περίπου 20 οικογένειες. Το σύνδρομο της ΛΜ με ΣΑ οφείλεται σε διαγραφή τμήματος του 5' άκρου των *COL4A5* και *COL4A6* γονιδίων.

### Αιματολογικές διαταραχές

Οι αιματολογικές διαταραχές στις σπάνιες περιπτώσεις που συνδυάζονται με ΣΑ είναι η μακροθρομβοκυτταροπενία και η παρουσία εγκλείστων στα λευκά αιμοσφαίρια.

### Διάγνωση του συνδρόμου Alport

#### Εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Το ΣΑ θα πρέπει πάντα να μπαίνει στην αρχική διαφορική διάγνωση των ασθενών με εμμένονσα αιματοουρία χωρίς δομικές ανωμαλίες του αποχετευτικού συστήματος ή των νεφρών. Η διάγνωση βασίζεται στην εξέταση νεφρικού ιστού με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Η/Μ). Η παρουσία διάχυτης πάχυνσης της ΣΒΜ και διαχωρισμού της lamina densa σημαίνει προϊούσα νεφροπάθεια, ανεξαρτήτως οικο-

γενειακού ιστορικού. Ακόμη και στην προσέγγιση αυτή όμως υπάρχουν περιορισμοί<sup>17</sup>:

1. Σε ασθενή με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό, η εξέταση με το Η/Μ δεν μπορεί να διακρίνει μια *de novo* φυλοσύνδετη από μια αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή του ΣΑ.

2. Συχνά τα ευρήματα της βιοψίας δεν είναι τυπικά, ιδίως σε θήλεα και σε νεαρά άτομα, ενώ έχουν περιγραφεί οικογένειες με προϊούσα νεφρίτιδα, μεταλλάξεις στο *COL4A5* γονίδιο, και λέπτυνση αντί για πάχυνση της ΣΒΜ<sup>17,18</sup>.

Η επιβεβαίωση της ύπαρξης ΣΑ σε ένα μέλος μιας οικογένειας στην οποία περισσότερα από ένα μέλη εμφανίζουν αιματοουρία, ουσιαστικά θέτει τη διάγνωση και για τα υπόλοιπα μέλη, χωρίς να απαιτείται η λήψη βιοψιών από το καθένα. Για να επιτευχθεί αυτό θα πρέπει η αρχική βιοψία να παρθεί από το άτομο με τις περισσότερες πιθανότητες να έχει τυπικά υπερμικροσκοπικά ευρήματα, δηλαδή από το πιο ηλικιωμένο άρρεν άτομο με νεφρική προσβολή. Η εμφάνιση για πρώτη φορά αιματοουρίας σε κάποιο από τα μέλη μιας τέτοιας οικογένειας μπορεί να διερευνηθεί απλά με υπερηχογραφική εξέταση των νεφρών και της αποχετευτικής οδού. Ο αποκλεισμός δομικής βλάβης θέτει με σιγουριά τη διάγνωση του ΣΑ.

### Ανοσοφθορισμός σε βιοψία δέρματος

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι ΒΜ στις διάφορες μορφές του ΣΑ χαρακτηρίζονται από την έλλειψη συγκεκριμένων υπομονάδων του κολλαγόνου IV. Πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί αντιδραστήρια με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των υπομονάδων α3, α4, και α5(IV), τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ιστολογικά παρασκευάσματα για τη μελέτη της κολλαγονικής σύνθεσης των ΒΜ. Εκτός του ΣΑ, έλλειψη των υπομονάδων αυτών από τη ΣΒΜ και της ΕΑΒΜ, δεν έχει περιγραφεί σε άλλες παθολογικές καταστάσεις. Επιπλέον, επειδή η α5(IV) υπομονάδα εκφράζεται και στην ΕΒΜ, η εξέταση βιοψιών δέρματος για την έκφρασή της με τη χρήση του κατάλληλου αντισώματος, μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Η έλλειψη μάλιστα ανοσοθετικότητας για την α5(IV) υπομονάδα σε βιοψία δέρματος, σε έναν ασθενή με θετικό οικογενειακό ιστορικό, θέτει τη διάγνωση χωρίς να χρειάζεται βιοψία νεφρών. Δυστυχώς το φυσιολογικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη νόσο, γιατί σε ορισμένες οικογένειες, τα άρρενα μέλη με ΦΣΣΑ εκφράζουν την α5(IV) υπομονάδα στις ΒΜ. Κάτι ανάλογο συμβαίνει και με τα ετερόζυγα θήλεα άτομα με ΦΣΣΑ, τα οποία εμφανίζουν συνήθως μωσαϊκισμό στην έκφραση της α5(IV) υπομονάδας στις ΒΜ της επιδερ-



μίδας και του νεφρού, χωρίς όμως να είναι δυνατός ο αποκλεισμός της νόσου σε φυσιολογικά ευρήματα. Γενικά λοιπόν, η βιοψία δέρματος δεν είναι ικανοποιητική εξέταση για την ανεύρεση ασυμπτωματικών φορέων μεταλλάξεων του *COL4A5* γονιδίου. Είναι όμως η πρώτη επιλογή στην περίπτωση που η βιοψία νεφρών είναι επικίνδυνη, όπως σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΑ.

### **Ανοσοφθορισμός σε βιοψία νεφρού**

Η αναζήτηση της έκφρασης συγκεκριμένων υπομονάδων του κολλαγόνου IV στη βιοψία νεφρών μπορεί όχι μόνο να θέσει τη διάγνωση του ΣΑ, αλλά και να διακρίνει μεταξύ της ΦΣ και της ΑΥ μορφής του συνδρόμου (βλέπε πίνακα 4). Όπως έχει αναφερθεί, στα περισσότερα άρρενα άτομα με ΦΣΣΑ οι α3, α4 και α5(IV) υπομονάδες δεν εκφράζονται στις ΒΜ των νεφρών, ενώ στα θήλεα άτομα εκφράζονται ακολουθώντας μωσαϊκό πρότυπο (Πίν. 4). Στα περισσότερα άρρενα και θήλεα άτομα με ΑΥΣΑ, η ΣΒΜ, η ΚΒ και η ΕΑΒΜ δεν εκφράζουν τις υπομονάδες α3 και α4(IV), ενώ η α5(IV) εκφράζεται μόνο στην ΚΒ και στην ΕΑΒΜ, αλλά όχι στη ΣΒΜ. Το ΑΥΣΑ δεν μπορεί να διαγνωστεί με βιοψία δέρματος, αφού η ΕΒΜ εκφράζει κανονικά την α5(IV) υπομονάδα.

### **Γενετική ανάλυση**

Υπάρχουν περιπτώσεις, που παρά την πλήρη ανάλυση του οικογενειακού ιστορικού και τη διενέργεια των ιστολογικών εξετάσεων, είναι αδύνατο να τεθεί η διάγνωση, οπότε και πάλι έχει θέση η γενετική ανάλυση. Η γενετική ανάλυση είναι η μοναδική μέθοδος για τον καθορισμό του γονοτύπου σε ασυμπτωματικά θήλεα μέλη οικογενειών με ΦΣΣΑ, καθώς και για την προγεννητική διάγνωση του ΣΑ. Η γνώση της κληρονομικότητας του ΣΑ σε μια οικογένεια είναι σημαντική, από τη μια μεριά για τον καθορισμό της πρόγνωσης της νεφρίτιδας, και από την άλλη για την παροχή σωστής γενετικής συμβουλευτικής.

Ο τύπος της κληρονομικότητας του ΣΑ σε μια οικογένεια μπορεί να καθοριστεί με μεθόδους ανάλυσης της γενετικής σύνδεσης (genetic linkage analysis), χωρίς να απαιτείται η ανίχνευση συγκεκριμένων μεταλλάξεων. Για την ώρα, η κλινική χρησιμότητα της μοριακής γενετικής ανάλυσης, δηλαδή της ανίχνευσης συγκεκριμένων μεταλλάξεων, είναι ακόμη περιορισμένη. Το μεγάλο μέγεθος των τόπων του κολλαγόνου IV (>50 εξόνια), μαζί με τον μεγάλο αριθμό των διαφορετικών μεταλλάξεων που οδηγούν σε ΣΑ, κάνουν την τεχνική αυτή πολύ δύσκολα εφαρμόσιμη σε μεγάλη κλίμακα. Η αναζήτηση μετα-

λλάξεων στα *COL4A3*, *COL4A4* και *COL4A5* γονίδια είναι ακριβή και χρονοβόρα διαδικασία, που μπορούν να εκτελέσουν λίγα ερευνητικά εργαστήρια σε όλο τον κόσμο. Ακόμη και σε αυτά όμως τα εργαστήρια, το ποσοστό ανίχνευσης μεταλλάξεων του *COL4A5* γονιδίου σε οικογένειες με ΣΑ δεν ξεπερνάει το 50%. Στο μέλλον πιθανόν να αναπτυχθούν φτηνότερες και πιο εύχρηστες μέθοδοι ανίχνευσης μεταλλάξεων στους τόπους που αφορούν το ΣΑ, από ένα δείγμα περιφερικού αίματος ή από ένα ιστοτεμάχιο, αντικαθιστώντας τις άλλες μεθόδους διάγνωσης. Δεν πρέπει εδώ πάντως να παραβλέπουμε τα ηθικά προβλήματα που ανακύπτουν από τη δυνατότητα ανακάλυψης μεταλλάξεων προγεννητικά, ή πριν αυτές εκδηλωθούν κλινικά.

### **Αντιμετώπιση του συνδρόμου Alport**

**Γιατί η νεφροπάθεια του συνδρόμου Alport είναι προϊούσα;**

Σε αντίθεση με τις άλλες σπειραματονεφροπάθειες, το ΣΑ χαρακτηρίζεται από εναπόθεση α1 και α2(IV) υπομονάδων, καθώς και κολλαγόνου τύπου V και VI, στην ΣΒΜ<sup>25</sup>. Φαίνεται ότι λαμβάνει χώρα επέκταση των πρωτεϊνών αυτών από τον υπενδοθηλιακό χώρο που φυσιολογικά εντοπίζονται, ώστε τελικά να καταλαμβάνουν τη ΣΒΜ σε όλο της το πάχος. Καθώς τα σπειράματα υφίστανται σκλήρυνση, οι υπομονάδες α1 και α2(IV) προοδευτικά εξαφανίζονται, ενώ αντίθετα αυξάνεται η εναπόθεση κολλαγόνου V και VI. Το αν οι μεταβολές στην έκφραση των α1 και α2(IV) υπομονάδων και η εναπόθεση του κολλαγόνου V και VI είναι αντισταθμιστικές απαντήσεις του σπειράματος στην έλλειψη της έκφρασης των α3, α4 και α5(IV) υπομονάδων, ή είναι αποτέλεσμα της διαταραγμένης κυτταρικής φυσιολογίας εξαιτίας της απουσίας της επίδρασης των υπομονάδων αυτών στα επιθηλιακά κύτταρα του σπειράματος, δεν είναι ακόμη γνωστό. Σε ποντίκια με ΑΥΣΑ από τα οποία λείπει μέρος του *COL4A3* γονιδίου, έχει βρεθεί προοδευτική αύξηση των επιπέδων του mRNA των α1 και α2(IV) υπομονάδων, κάτι που υποδηλώνει αυξημένη ενεργοποίηση των αντίστοιχων γονιδίων<sup>26</sup>. Όποιοι κι αν είναι πάντως οι μηχανισμοί, η εναπόθεση διαφόρων μορίων κολλαγόνου στη ΣΒΜ φαίνεται ότι συντελεί στην προοδευτική σπειραματοσκλήρυνση που χαρακτηρίζει το ΣΑ.

### **Προοπτικές φαρμακευτικής θεραπείας**

Σε μια πειραματική μελέτη ενός μοντέλου του ΣΑ (κληρονομική νεφροπάθεια των κυνών), παρατηρήθηκε ευνοϊκή επίδραση των αναστολέων του μετα-

τρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης σε διάφορες ανατομικές και λειτουργικές νεφρικές παραμέτρους, καθώς και στη νεφρική επιβίωση<sup>27</sup>. Η νεφρίτιδα του ΣΑ μοιάζει με τις άλλες χρόνιες σπειραματονεφροπάθειες στο ότι η έκπτωση της σπειραματικής διήθησης συσχετίζεται καλά με το βαθμό της διάμεσης ίνωσης<sup>28</sup>. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τη διεργασία της ίνωσης δεν είναι ακόμη γνωστοί—π.χ. δεν είναι γνωστό αν σε αυτήν ενέχεται η έκφραση του τροποποιητικού αυξητικού παράγοντα (TGF) ή άλλων κυτταροκινών. Αν πάντως αποδειχθεί ότι η παθογένεια της ίνωσης στο ΣΑ δεν είναι διαφορετική από των άλλων σπειραματονεφροπαθειών, είναι λογικό να αναμένεται ότι θεραπείες που εμποδίζουν τη διάμεση ίνωση θα έχουν ευνοϊκή επίδραση στους ασθενείς με ΣΑ.

### Μεταμόσχευση νεφρού

Προς το παρόν, η μεταμόσχευση νεφρού είναι η μοναδική θεραπεία του ΣΑ. Τα αποτελέσματα μιας σχετικά πρόσφατης μελέτης, της North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS), έδειξαν ότι η επιβίωση των μοσχευμάτων στα άτομα με ΣΑ δεν διέφερε από αυτή των μοσχευμάτων σε άλλες νεφροπάθειες<sup>25</sup>.

Μια σπάνια, αλλά δραματική, επιπλοκή που εμφανίζεται στο 3-4% των νεφρικών μοσχευμάτων σε ασθενείς με ΣΑ είναι η νεφρίτιδα με ανάπτυξη αντι-ΣΒΜ αντισωμάτων (αντι-ΣΒΜ νεφρίτιδα). Η επιπλοκή αυτή αφορά άρρενα άτομα με βαρηκοΐα και πρόωγη (πριν την ηλικία των 30 ετών) εξέλιξη σε Χ.Ν.Α. Τ.Σ. Σπάνια θα εμφανιστεί σε θήλεα άτομα ή άρρενα άτομα με φυσιολογική ακοή, ή/και καθυστερημένη εμφάνιση Χ.Ν.Α. Τ.Σ. Η αντι-ΣΒΜ νεφρίτιδα εμφανίζεται συνήθως μέσα στον πρώτο χρόνο από τη μεταμόσχευση, και στα 3/4 των περιπτώσεων οδηγεί σε οριστική απώλεια της λειτουργικότητας των μοσχευμάτων. Έχουν δοκιμαστεί τόσο η πλασμαφαίρεση, όσο και η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, αλλά χωρίς ουσιαστικά αποτελέσματα. Η αντι-ΣΒΜ νεφρίτιδα υποτροπιάζει στους ασθενείς που υπόκεινται σε επαναμεταμόσχευση, παρά το γεγονός ότι στις περιπτώσεις αυτές δεν ανιχνεύονται αντι-ΣΒΜ αντισώματα πριν την επαναμεταμόσχευση.

Πιθανότατα η αντι-ΣΒΜ νεφρίτιδα να οφείλεται στην έκθεση του λήπτη σε αντιγόνα της ΣΒΜ του μοσχεύματος, για τα οποία δεν έχει αναπτυχθεί ανοσολογική ανοχή. Τα αντισώματα που παράγονται στρέφονται έναντι ποικίλων αντιγόνων-στόχων του μοσχεύματος, συνήθως όμως στους ασθενείς με ΦΣΣΑ αφορούν το NC1 τμήμα της α5(IV) υπομονάδας, ενώ στους ασθενείς με ΑΥΣΑ το NC1 τμήμα της

α3(IV) υπομονάδας. Στα ετερόζυγα θήλεα άτομα με ΦΣΣΑ, η παρουσία του φυσιολογικού αλληλίου του COL4A5 επιτρέπει την ανάπτυξη ανοχής έναντι της α5(IV) υπομονάδας του μοσχεύματος, για αυτό και στα άτομα αυτά δεν παρατηρείται η επιπλοκή αυτή χωρίς παρόλα αυτά να λείπουν οι εξαιρέσεις<sup>29,30</sup>. Όπως θα αναμενόταν, η ύπαρξη μεταλλάξεων στο COL4A5 γονίδιο σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντι-ΣΒΜ νεφρίτιδας, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι το κριτήριο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σχεδιασμό των μεταμοσχεύσεων, αφού πολλοί ασθενείς με μεταλλάξεις στο COL4A5 γονίδιο μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση και να μην αναπτύξουν αντι-ΣΒΜ νεφρίτιδα.

Το γεγονός ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η επιβίωση του μοσχεύματος είναι εξαιρετική, καθώς και το ότι είναι αδύνατη η πρόβλεψη της πιθανότητας απόρριψης του πρώτου μοσχεύματος, καθιστά την χρήση μοσχεύματος από ζωντανό δότη πρώτη επιλογή. Η επαναμεταμόσχευση από ζωντανό δότη σε ασθενή που έχει ήδη εμφανίσει απόρριψη από αντι-ΣΒΜ νεφρίτιδα θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη περίσκεψη, μια και κατά πάσα πιθανότητα θα απορριφθεί και το δεύτερο μόσχευμα.

Δεν υπάρχουν τέλος σαφείς κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με το αν ετερόζυγα άτομα θηλυκού γένους με ΦΣΣΑ μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δότες μοσχευμάτων. Φυσικά, αν ένα τέτοιο άτομο εμφανίζει λευκωματουρία, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια ή έκπτωση της ακοής, δεν μπορεί να γίνει δότης. Ετερόζυγα άτομα με αιματοουρία, αλλά χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και χωρίς βαρηκοΐα, έχουν χρησιμοποιηθεί ως δότες. Η εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας στα άτομα αυτά δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, αλλά δεν φαίνεται να υπάρχει δραματική διαφορά ως προς τους άλλους δότες<sup>31</sup>.

### Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία, αποτέλεσμα των μεγάλων προόδων των τελευταίων ετών στη μοριακή βιολογία, φαίνεται πως μπορεί να εξελιχθεί στο κοντινό μέλλον σε μια αποτελεσματική θεραπεία μιας ποικιλίας κληρονομικών παθήσεων.

Η πρώτη βασική προϋπόθεση για την εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας είναι η επίλυση της μοριακής παθολογίας μιας κληρονομικής πάθησης, δηλαδή των συγκεκριμένων γονιδίων, μεταλλάξεων και πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε αυτή. Σήμερα γνωρίζουμε ότι περίπου το 80% των περιπτώσεων ΣΑ οφείλονται σε μεταλλάξεις στο φυλετικό χρωματόσωμα X, στο οποίο εντοπίζονται το γονίδιο COL4A5 που κωδικοποιεί, όπως έχουμε συζητήσει, την α5 υπομονά-

δα του κολλαγόνου IV. Δυστυχώς μόνο στις μισές από τις περιπτώσεις αυτές είμαστε βέβαιοι ότι το ΣΑ οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό, αφού στις υπόλοιπες δεν έχουν βρεθεί ακόμη οι υπεύθυνες μεταλλάξεις. Στις περιπτώσεις που είναι γνωστή η μετάλλαξη, μπορεί να επιχειρηθεί η εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας, δηλαδή η εισαγωγή του γονιδίου στη φυσιολογική του μορφή στα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση του κολλαγόνου IV, μέσω ενός ιού-φορέα που θα τα “μολύνει”.

Η περίπτωση του ΣΑ εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον από την πλευρά της γονιδιακής θεραπείας, γιατί εκπληρεί ορισμένες προϋποθέσεις που θεωρούνται ουσιώδεις για την επιτυχία της τελευταίας. Έτσι το ΣΑ προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά το νεφρό, με τις εξωνεφρικές επιπλοκές του να είναι μάλλον δευτερεύουσας κλινικής σημασίας. Από την άλλη, ο νεφρός είναι όργανο με κυκλοφορία καλά διαχωρισμένη από τη συστηματική, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η μεταφορά ιών με εντοπισμένο τρόπο, μόνο σε αυτόν. Το κολλαγόνο IV είναι μόριο με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, πιθανόν πάνω από ένα έτος, κάτι που σημαίνει ότι το αποτέλεσμα κάθε “συνεδρίας” γονιδιακής θεραπείας θα έχει ικανή διάρκεια.

Αυτή τη στιγμή, η έρευνα για τη γονιδιακή θεραπεία στο ΣΑ είναι ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Έχουν ήδη αναπτυχθεί πειραματικά μοντέλα κληρονομικής νεφρίτιδας σε κύνες, έχουν παρασκευαστεί οι ιοί-φορείς του γονιδίου *COL4A5*, και έχουν αναπτυχθεί συστήματα χορήγησης του διαλύματος των ιών προς τα νεφρικά σπειράματα, μέσω της νεφρικής αρτηρίας, που επιτυγχάνουν ικανοποιητικό ποσοστό έκφρασης του φυσιολογικού γονιδίου στα υπεύθυνα για την παραγωγή του κολλαγόνου IV επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, και όχι από άλλα. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η επαρκής έκφραση φυσιολογικών υπομονάδων α5 από τα υπεύθυνα κύτταρα μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό φυσιολογικών τριμερών κολλαγόνου IV, και αυτός με τη σειρά του σε προοδευτική “διόρθωση” των παθολογικών βασικών μεμβρανών<sup>12</sup>. Παρά τα ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η γονιδιακή θεραπεία είναι ακόμη μια μέθοδος υπό μελέτη και είναι απαραίτητη η διεξοδική ανάλυση των δυνατοτήτων και των περιορισμών της στα πειραματικά μοντέλα, πριν εφαρμοστεί στον άνθρωπο.

## Σπάνιες μορφές εκδήλωσης του συνδρόμου Alport

### Διάχυτη λειομυωμάτωση με σύνδρομο Alport (AM-ΣΑ)

Η διάχυτη λειομυωμάτωση (ΛΜ) με σύνδρομο Alport (AM-ΣΑ) περιγράφηκε για πρώτη φορά σε 12 ασθενείς από 5 οικογένειες<sup>32</sup>. Σταθερά ευρήματα

σε όλους τους ασθενείς ήταν η αιματοουρία και η ΛΜ του οισοφάγου, ενώ παρατηρήθηκε επίσης καταρράκτης, βαρηκοΐα, τραχειοβρογχικά λειομύματα, ενώ στα κορίτσια και εκδηλώσεις από τα γεννητικά όργανα, όπως με υπερτροφία της κλειτορίδας και συχνά και των μεγάλων χειλέων του αιδοίου και της μήτρας. Οι όγκοι του οισοφάγου ήταν πάντοτε πολλαπλοί, συχνά εκτεινόταν και στο στόμαχο, και γίνονταν συμπτωματικοί πριν την ηλικία των 30 μηνών, με εμφάνιση δυσφαγίας, μεταγευματικού εμέτου και οπισθοστερνικού ή επιγαστρικού πόνου. Τα τραχειοβρογχικά λειομύματα εκδηλώνονταν με υποτροπιάζουσες τραχειοβρογχίτιδες, βήχα, και εισπνευστικό συριγμό. Συχνά τα άτομα αυτά εμφανίζουν αμφοτερόπλευρο οπίσθιο υποκάψιο καταρράκτη. Εκτός από τις οικογενείς περιπτώσεις, έχουν κατά καιρούς αναφερθεί και σποραδικές περιπτώσεις AM-ΣΑ<sup>33-36</sup>. Ένα παρόμοιο σύνδρομο με διάχυτη υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα του οισοφάγου, αμφοτερόπλευρο καταρράκτη και νεφροπάθεια τυπική ΣΑ, έχει επίσης αναφερθεί σε 10 οικογενείς και σε 5 σποραδικές περιπτώσεις, για το οποίο υποτέθηκε ότι ακολουθούσε αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα με περιορισμένη διείσδυση στα θήλεα άτομα, ή έναν “φυλοσύνδετο” (“X-linked-like”) τύπο κληρονομικότητας<sup>37</sup>.

Η AM-ΣΑ έχει τεκμηριωθεί σε 24 συνολικά ασθενείς στη διεθνή βιβλιογραφία, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν και συγγενή καταρράκτη. Σε μια μελέτη 5 αρρένων και 1 θήλεος ατόμου, διαπιστώθηκε διαγραφή που ξεκινούσε από το 5' άκρο του *COL4A5* γονιδίου και επεκτεινόταν έως και 700 βάσεις μέσα στο *COL4A6* γονίδιο<sup>38</sup>. Παρόμοιου τύπου διαγραφή βρέθηκε και σε 2 ασθενείς με ΣΑ χωρίς ΛΜ, κάτι που δείχνει ότι η AM-ΣΑ πιθανότατα είναι φυλοσύνδετη διαταραχή, με τη διαγραφή να περιλαμβάνει γονίδια που σχετίζονται με το ΣΑ, τον συγγενή καταρράκτη, και τη διάχυτη ΛΜ του οισοφάγου. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι η διαγραφή στο *COL4A6* γονίδιο αφορούσε τα πρώτα 2 εξόνια<sup>39</sup>. Έχει ενδιαφέρον το εύρημα ότι ασθενείς με διαγραφή που εκτείνεται πέραν του 3ου εξονίου δεν εμφανίζουν ΛΜ<sup>40</sup>.

### Σύνδρομο Epstein: Σύνδρομο Alport με μακροθρομβοκυτταροπενία (ΜΘΠ)

Το σύνδρομο αυτό (ΜΘΠ-ΣΑ) περιγράφηκε για πρώτη φορά σε 2 άσχετες μεταξύ τους οικογένειες, κάθε μια από τις οποίες είχε 2 προσβεβλημένα μέλη<sup>41</sup>. Η νεφρική συμμετοχή ήταν ίδια με αυτή του ΣΑ, εκτός από το γεγονός ότι εδώ τα θήλεα μέλη προσβάλλονταν βαρύτερα. Οι ασθενείς εμφάνιζαν επίσης νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα στις υψηλές

συχνότητες, όπως συμβαίνει και στο ΣΑ. Σε ένα τρίτο μέλος της μιας οικογένειας, διαπιστώθηκε ΜΘΠ με βαρηκοΐα, χωρίς νεφρική προσβολή. Η ΜΘΠ στα άτομα αυτά χαρακτηριζόταν από ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα, και παρουσία γιγάντιων αιμοπεταλίων με υπερμικροσκοπικές μορφολογικές ανωμαλίες και ελαττωμένη προσκολλητικότητα. Ο χρόνος ροής ήταν αυξημένος. Η κληρονομικότητα σε όλες τις περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί είναι με τον επικρατούντα χαρακτήρα, αλλά δεν είναι γνωστό αν αυτός είναι αυτοσωματικός ή φυλοσύνδετος. Το γεγονός ότι τα θήλεα άτομα προσβάλλονται στο ίδιο βαθμό με τα άρρενα δεν ευνοεί την υπόθεση της φυλοσύνδετης κληρονομιάς, από την άλλη όμως δεν έχει διαπιστωθεί και “άρρενος-προς-άρρενα” κληρονομία που θα συνηγορούσε υπέρ αυτοσωματικής κληρονομιάς. Γιγάντια αιμοπετάλια απαντώνται επίσης στο σύνδρομο Fechtner, καθώς και στο σύνδρομο May-Hegglin.

**Σύνδρομο Fechtner: Σύνδρομο Alport με λευκοκυτταρικά έγκλειστα (ΛΕ) και μακροθρομβοκυτταροπενία (ΜΘΠ)**

Το σύνδρομο αυτό (ΛΕΜΘΠ-ΣΑ) περιγράφηκε για πρώτη φορά σε μια οικογένεια με 8 προσβεβλημένα μέλη από 4 γενεές<sup>42</sup>, ενώ σε μια δεύτερη οικογένεια βρέθηκαν προσβεβλημένα 16 μέλη<sup>43</sup>. Οι ασθενείς είχαν νεφρική προσβολή, βαρηκοΐα, συγγενή καταρράκτη, ΜΘΠ, και έγκλειστα στα λευκά αιμοσφαίρια, σε διάφορους συνδυασμούς. Οι συγγραφείς ονόμασαν το σύνδρομο αυτό “σύνδρομο Fechtner” από την πρώτη οικογένεια στην παρατηρήθηκε. Το σύνδρομο Fechtner διαφέρει από το σύνδρομο Epstein στην παρουσία μικρών, κυανών κυτταροπλασματικών έγκλειστων στα ουδετερόφιλα και στα ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Στο κοινό μικροσκόπιο τα έγκλειστα αυτά έμοιάζαν με τα τοξικά σώματα Dohle, και τα έγκλειστα στο σύνδρομο May-Hegglin, αλλά στο ηλεκτρονικό είχαν διαφορετική δομή. Η βαρηκοΐα όπου υπήρχε ήταν νευροαισθητηριακή υψηλών συχνοτήτων, ενώ η νεφρική προσβολή κυμαινόταν από μικροσκοπική αιματοουρία μέχρι Χ.Ν.Α. Τ.Σ. Σε όλους τους ασθενείς βρέθηκε καταρράκτης. Φαίνεται ότι η επίπτωση των συμπτωμάτων του ΣΑ σε περιπτώσεις ΜΘΠ με ΛΕ δεν είναι σταθερή. Αναφέρεται το σύνδρομο Sebastian, στο οποίο υπάρχει κληρονομική ΜΘΠ με ΛΕ, χωρίς τις εκδηλώσεις του ΣΑ<sup>44</sup>. Πιο πρόσφατα, περιγράφηκε μια οικογένεια με 10 μέλη με ΜΘΠ και ΛΕ, με μια ασυμπτωματική έκπτωση της διαφάνειας του φακού ως τη μοναδική πιθανή εκδήλωση ΣΑ<sup>45</sup>.

**Νόσος της λεπτής ΣΒΜ (καλοήθης οικογενής αιματοουρία)**

Η απομονωμένη σπειραματική αιματοουρία, μπορεί να εμφανιστεί ως μια οικογενής ή σποραδική διαταραχή, και συχνά συνδυάζεται με σημαντική λέπτυνση της ΣΒΜ στη νεφρική βιοψία. Πάντως ο όρος καλοήθης οικογενής αιματοουρία (ΚΟΑ) δεν μπορεί να θεωρηθεί απόλυτα ακριβής, αφού η οικογενής αιματοουρία δεν είναι πάντοτε καλοήθης, ούτε η καλοήθης αιματοουρία είναι πάντα οικογενής. Από την άλλη ο όρος “λεπτή ΣΒΜ” είναι περιγραφικός, και μπορεί να αντιστοιχεί σε διάφορες καταστάσεις με διαφορετικό μοριακό και παθογενετικό υπόβαθρο, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι και φυσιολογική παραλλαγή—επομένως είναι ίσως παραπλανητικό η λεπτή ΣΒΜ να χαρακτηρίζεται ως “νόσος”.

**Διαφορές από το σύνδρομο Alport**

Η ΚΟΑ είναι κληρονομική διαταραχή της ΣΒΜ, που χαρακτηρίζεται κλινικά από εμμένουσα μικροσκοπική αιματοουρία και επεισοδιακή μακροσκοπική αιματοουρία. Η ΚΟΑ διαφέρει κλινικά από το ΣΑ από αρκετές απόψεις:

1. Πολύ σπάνια συνδυάζεται με εξωνεφρικές ανωμαλίες.
2. Λευκωματουρία, υπέρταση, και εξέλιξη σε Χ.Ν.Α. Τ.Σ. εμφανίζονται πολύ σπάνια.
3. Δεν φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στην έκφραση της ΚΟΑ μεταξύ των δύο φύλων.
4. Η κληρονομία γίνεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα (ΑΕ) τύπο.

Συχνά η ιστολογική διάκριση μεταξύ ΚΟΑ και πρώιμης νεφροπάθειας σε ΣΑ είναι δύσκολη, μια και παρατηρείται λέπτυνση της ΣΒΜ και στις δύο αυτές καταστάσεις. Στην ΚΟΑ πάντως η ΣΒΜ παραμένει λεπτή με την πάροδο του χρόνου, ενώ στο ΣΑ υφίσταται προοδευτική πάχυνση και διαμερισματοποίηση, ευρήματα παθολογιομικρικά.

**Γενετική**

Όπως αναφέρθηκε, η ΚΟΑ κληρονομείται συνήθως με τον ΑΕ τύπο. Το οικογενειακό ιστορικό τις περισσότερες φορές είναι “ψευδώς-αρνητικό”, μια και η πλειοψηφία των ασθενών με ΚΟΑ δεν γνωρίζουν ότι έχουν κάποιον συγγενή με αιματοουρία. Πρόσφατα περιγράφηκε μια μεγάλη Γερμανική οικογένεια με ΚΟΑ, στην οποία ανιχνεύθηκε μια εστιακή μετάλλαξη στο COL444 γονίδιο, για την οποία τα προσβεβλημένα άτομα ήταν ετερόζυγα<sup>30</sup>. Ήταν η πρώτη απόδειξη ότι, τουλάχιστον μερικές περιπτώ-

σεις ΚΟΑ, οφείλονται σε μεταλλάξεις σε τόπους του κολλαγόνου IV. Πάντως σε άλλες μελέτες, αποκλείστηκε η πιθανότητα μεταλλάξεων στα *COL4A3* και *COL4A4* γονίδια σε οικογένειες με ΚΟΑ<sup>46</sup>, κάτι που δείχνει ότι η ΚΟΑ είναι μια ετερογενής γενετικά διαταραχή. Στις μέχρι τώρα ανοσοϊστολογικές μελέτες του κολλαγόνου IV σε ασθενείς με ΚΟΑ, δεν βρέθηκαν διαταραχές στην κατανομή των διαφόρων υπομονάδων στην ΣΒΜ.

### Κλινικές εκδηλώσεις

Τα άτομα με ΚΟΑ εμφανίζουν εμμένουσα μικροσκοπική αιματοουρία, που ανιχνεύεται συνήθως στην παιδική ηλικία. Σε μερικούς ασθενείς η μικροσκοπική αιματοουρία είναι διαλείπουσα, και η ανίχνυσή της μπορεί να μη γίνει μέχρι την ενήλικη ζωή. Δεν είναι σπάνια η εμφάνιση μακροσκοπικής αιματοουρίας, συχνά μετά από μια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Η αιματοουρία στην ΚΟΑ διαρκεί εφ' όρου ζωής.

Είναι πολύ σπάνια η εμφάνιση σημαντικής λευκωματουρίας ή υπέρτασης, αλλά τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί<sup>47</sup>. Πιθανόν μερικές από τις περιπτώσεις αυτές να είναι στην πραγματικότητα παραλλαγές του ΣΑ, στις οποίες επικρατεί ιστολογικά η λέπτυνση, παρά η πάχυνση, της ΣΒΜ. Έχει αναφερθεί η συνύπαρξη της ΚΟΑ με άλλες σπειρωματικές διαταραχές, όπως η IgA νεφροπάθεια, κάτι που αλλάζει τη φυσική ιστορία και την ιστοπαθολογία της νόσου<sup>48</sup>.

### Παθολογική ανατομική

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η εξέταση νεφρικών ιστοτεμαχίων με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, θα δείξει διάχυτη λέπτυνση της ΣΒΜ, καθώς και της ίδιας της lamina densa από μόνης της. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι το φυσιολογικό πάχος της ΣΒΜ είναι διαφορετικό μεταξύ ανδρών και γυναικών, ενώ επιπλέον μεταβάλλεται με την πρόοδο της ηλικίας<sup>49,50</sup>. Αυτό σημαίνει ότι κατά την παθολογοανατομική εξέταση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο η ηλικία όσο και το φύλο του ατόμου από το οποίο λήφθηκε το ιστοτεμάχιο. Διάφορες άλλες τεχνικές λεπτομέρειες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως το πάχος της τομής σε σχέση με τα κριτήρια χαρακτηρισμού της ΣΒΜ ως "λεπτής"<sup>51</sup>. Πάντως είναι ενδιαφέρον ότι η μεταβλητότητα του πάχους της ΣΒΜ μεταξύ των σπειρωμάτων σε ένα άτομο με ΚΟΑ είναι πολύ μικρή, κι έτσι αρκεί εξέταση λίγων σπειρωμάτων για να θέσει τη διάγνωση της "λεπτής ΣΒΜ".

Ο ανοσοφθορισμός με τη χρήση αντισωμάτων ειδικών για τις έξι υπομονάδες του κολλαγόνου IV

δεν δίνει παθολογικά ευρήματα, και αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα επιπλέον διαγνωστικό κριτήριο.

### Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς με ΚΟΑ θα πρέπει κατ' αρχήν να καθησυχάζονται, αλλά να επανέρχονται στον ιατρό κάθε 1-2 έτη για μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής τους λειτουργίας. Η πιθανότητα εξέλιξης σε ΧΝΑ είναι πολύ μικρή, αλλά δεν θα πρέπει να αποκλείεται.

### ABSTRACT

**Zanos SP, Sakellariou GA. Alport Syndrome and Thin Glomerular Basement Membrane Nephropathy. Hippokratia 2002, 6 (1): 16-30**

Alport's syndrome (AS) is a hereditary renal disease and the gene responsible for some of its variants has been identified and is responsible for the synthesis of a portion of the  $\alpha 5$  chain of the type IV collagen. It is also normally present in the membranes of the lens, eye and organ of Corti in the ear, suggesting that the absence could also explain the extra renal manifestations of the disease. Two modes of inheritance have been described: X-linked dominant and, less commonly, autosomal recessive. Afflicted male subjects have a less favorable prognosis than do female subjects. Alport's syndrome is associated with hematuria, proteinuria, or progressive renal failure. Other extra-renal abnormalities are sensorineural hearing loss, eye changes and platelet dysfunction. The diagnosis of Alport's syndrome can be made from renal biopsy with specific findings. Alport's syndrome can usually be easily differentiated from benign form of familial hematuria or thin basement membrane syndrome, which is an autosomal dominant disease with excellent prognosis.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guthrie LG. "Idiopathic", or congenital, hereditary and familial hematuria. *Lancet* 1902, 1.1243-1246
2. Hurst AF. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis occurring in sixteen individuals in three generations. *Guy's Hosp Rep* 1996, 3.368-370
3. Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927, 1.504-506
4. Churg J, Sherman RL. Pathological characteristics of hereditary nephritis. *Arch Pathol* 1973, 95. 374-379
5. Vanderberg P. Molecular basis of heritable connective tissue disease. *Biochem Med Metab Biol* 1993, 49.1-12
6. Baum J, Brodsky B. Folding of peptide models of

- collagen and misfolding in disease. *Curr Opin Struct Biol* 1999, 9.122-128
7. Trygvason K, Huhtala P, et al . Structure of human type IV collagen genes. *Ann N Y Acad Sci* 1990, 580.97-111
  8. Jefferson JA Lemmick HH, et al . Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (*COL4A3* and *COL4A4*). *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12.1595-1599
  9. Barker DF, Pruchno CJ, et al. A mutation causing Alport syndrome with tardive hearing loss is common in the Western United States, *Am J Hum Genet* 1996, 58.1157-1165
  10. Lemmick HH, Schroder CH, et al. The clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Hum Mutat* 1997, 9.477-499
  11. Knebelmann B, Deschenes G, et al. Substitution of arginine for glycine 325 in the collagen α5(IV)chain associated with X-linked Alport syndrome. characterization of mutation by direct sequencing of PCR amplified lymphoblast cDNA fragments. *Am J Hum Genet* 1992, 51.135-142
  12. Trygvason K, Zhou J, et al .Molecular genetics of Alport syndrome.*Kidney Int* 1993,43.38-44
  13. Flinter F. Alport's syndrome. *J Med Genet*, 1993, 34. 326-330
  14. Mochizuki T, Lemmink HH, et al. Identification of mutations in the α3(IV) and α4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nature Genet* 1994, 8. 77-81
  15. Baum J, Brodsky B. Folding of peptide models of collagen and misfolding in disease. *Curr Opin Struct Biol* 1999, 9. 122-128
  16. Miller PF, Speirs NI, et al. Long term prognosis of recurrent haematuria. *Arch Dis Child* 1985, 60. 420-425
  17. Coleman M, Haynes WD et al. Glomerular basement membrane abnormalities associated with apparently idiopathic hematuria. ultrastructural morphometric analysis. *Hum Pathol* 1986, 17. 1022-1030
  18. Jansen B, Thorner P, et al. Samoyed hereditary glomerulopathy (SHG). Evolution of splitting of glomerular capillary basement membranes. *Am J Pathol* 1986, 125.536-545
  19. Wester DC, Aktin CL, Gregory MC. Alport syndrome. Clinical update. *J Am Acad Audiol* 1995, 6.73-79
  20. Johnsson L-G, Arenberg IK. Cochlear abnormalities in Alport's syndrome. *Arch Otolaryngol* 1981, 107.340-349
  21. Nielsen CE. Lenticonus anterior and Alport's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1978, 56.518-530
  22. Streeten BW, Robinson MR, et al. Lens capsule abnormalities in Alport's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1964, 71.481-483
  23. Perrin D, Jungers P, et al. Perimacular changes in Alport's syndrome. *Clin Nephrol* 1980, 13.163-167
  24. Teekhaenee C, Nimmatic S, et al. Posterior polymorphous dystrophy and Alport syndrome. *Ophthalmology* 1991, 1207-1215
  25. Kashtan CE, Kim Y. Distribution of the α1 and α2 chains of collagen IV and of collagens V and VI in Alport syndrome. *Kidney Int* 200, 42.115-226
  26. Miner JJ, Saner IR. Molecular and functional defects in kidneys of mice lacking collagen α3(IV). Implications for Alport syndrome. *J Cell Biol* 1996, 135.1403-1413
  27. Grodecki KM, Gains MJ, et al. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Comp Pathol* 1997, 117.209-225
  28. Kim KH, Kim Y, et al. Structural-functional relationships in Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995, 5. 1659-1668
  29. Ding J, Stitzel J, et al. Autosomal recessive Alport syndrome. mutation in the *COL4A3* gene in a woman with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1995, 5.1714-1717
  30. Lemmink HH, Nillesen WN, et al. Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen α4 gene. *J Clin Invest* 1996, 98.1114-1118
  31. Sessa A, Pietrucci A, et al. Renal transplantation from living donors in two brothers with Alport syndrome. *Nephron* 1995, 70.106-109
  32. Cochat P, Guibaud P, et al. Diffuse leiomyomatosis in Alport syndrome. *J Peçjat* 1988, 113 .339-343
  33. Blank E, Michael TD. Muscular hypertrophy of the esophagus. report of a case with involvement of the entire esophagus. *Pediatrics* 1963, 32.595-598
  34. Johnston JB, Clagget OT, McDonald JR. Smooth-muscle tumors of the esophagus. *Thorax* 1953, 8.251-265
  35. Kenny LJ. Giant intrathoracal leiomyoma of esophagus. a case report. *J Thorac Surg* 1953, 26.93-100
  36. Leichter HE, Vargas J, et al. Alport syndrome and achalasia. *Pediat Nephrol* 1988, 2.312-314
  37. Legius E, Proesmans W, et al. Muscular hypertrophy of the oesophagus and "Alport like" glomerular lesions in a boy. *Europ J Pediat* 1990, 149.623-627
  38. Antignac C, Gros F, et al . Alport syndrome and diffuse esophageal leiomyomatosis . deletions in the 5-prime end and upstream region of the *COL4A5* collagen gene (Abstract). *Am J Hum Genet* 1992, 51(suppl). A7
  39. Heidet L, Dahan K, et al. Deletions of both α5(IV) and α6(IV) collagen genes in Alport syndrome and in Alport syndrome associated with smooth muscle tumours. *Hum Molec Genet* 1995, 4. 99-108
  40. Heidet L, Cohen-Solar L, et al. Novel *COL4A5/ COL4A6* deletions and further characterization of the diffuse leiomyomatosis- Alport syndrome (DL-AS) locus define the DL critical region. *Cytogenet Cell Genet* 1997, 78. 240-246

41. Epstein CJ, Sahud MA, et al. Hereditary macrothrombocytopenia, nephritis, and deafness. *Am J Med* 1972, 52. 299-310
42. Peterson LC, Rao KV, et al. Fechtner syndrom. a variant of Alport's syndrome with leukocyte inclusions and macrothrombocytopenia. *Blood* 1985, 65. 397-406
43. Gershoni-Baruch Y, et al. Fechtner syndrom. clinical and genetic aspects. *Am J Med Genet* 1988, 31.357-367
44. Greinacher A, Mueller-Eckhardt C. Hereditary types of thrombocytopenia with giant platelets and inclusions bodies in the leukocytes. *Blut* 1990, 60. 53-60
45. Rocca B, Laghi F, et al. Fechtner syndrome. report of a third family and literature review. *Brit J Haematol* 1993, 85. 423-426
46. Saito A, Yamazaki H, et al. Molecular genetics of renal diseases. *Intern Med* 1997, 36. 81-86
47. Tiebosch ATMG, Frederick PM, et al. Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989, 320. 14-18
48. Cosio FG, Falkenhaim ME, et al. Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies. *Kidney Int* 1994, 46. 471-474
49. Vogler C, McAdams AJ, Homan SM. Glomerular basement membrane and lamina densa in infants and children. An ultrastructural evaluation. *Pediatr Pathol* 1987, 7. 527-534
50. Steffes MW, Barbosa J, et al. Quantitative glomerular morphology of the normal human kidney. *Kidney Int* 1983, 49. 82-86
51. Dische FE. Measurement of glomerular basement membrane thickness and its application to the diagnosis of thin-membrane nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 1992, 116. 43-49
52. Lemmink HH, Mochizuki T, et al. Mutations in the type IV collagen alpha 3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet* 1994, 3. 1269-1273
53. Knebelmann B, Forestier L, et al. Splice-mediated insertion of an ALU sequence in the COL4A3 mRNA causing autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet* 1995, 4. 675-679
54. Boye E, Vetrie D, et al. Major rearrangements in the  $\alpha 5(\text{IV})$  collagen gene in three patients with Alport syndrome. *Genomics* 1991, 11. 1125-1132
55. Renieri A, Seri M, et al. De novo mutation in the COL4A5 gene converting glycine 325 to glutamic acid in Alport syndrome. *Hum Molec Genet* 1992, 1. 127-129
56. Zhou J, Hertz JM, Trygvasson K. Mutation in the  $\alpha 5(\text{IV})$  collagen chain in juvenile-onset Alport syndrome without hearing loss or ocular lesions. Detection by denaturing gradient gel electrophoresis of a PCR product. *Am J Hum Genet* 1992, 50. 1291-1300
57. Smeets HJM, Melenhorst JJ, et al. Different mutations in the COL4A5 collagen gene in two patients with different features of Alport syndrome. *Kidney Int* 1992, 42. 83-88
58. Zhou J, Hertz JM, et al. Complete aminoacid sequence of the human  $\alpha 5(\text{IV})$  collagen chain and identification of a single base mutation in exon 23 converting glycine 521 in the collagenous domain to cysteine in an Alport syndrome patient. *J Biol Chem* 1992, 267. 12475-12481
59. Guo C, Van Damme B, et al. 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. 1832-1837
60. Turco AE, Rossetti S, et al. A novel missense mutation in exon 3 of the COL4A5 gene associated with late-onset Alport syndrome. *Clin Genet* 1995, 48. 261-263
61. Barker DF, Denison JC, et al. Common ancestry of three Ashkenazi-American families with Alport syndrome and COL4A5 R1677Q. *Hum Genet* 1997, 99. 681-684

*Αλληλογραφία:*

Γ. Σακελλαρίου  
 Νεφρολογική Κλινική  
 "Γ. Παπαγεωργίου" Γ.Ν. Θεσσαλονίκης  
 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Sakellariou G,  
 Department of Nephrology  
 "G. Papageorgiou" G. Hospital  
 Thessaloniki, Greece