Dlouhodobé sledování žen s Alportovým syndromem – zkušenost z pediatrického centra

Goka S, Copelovitch L, Levy, Erez D. Long-term outcome among females with Alport syndrome from a single pediatric center.
Pediatr Nephrol 2021;36:945–951.

Alportův syndrom (AS) je generalizovaná vrozená porucha bazálních membrán (BM) postihující kolagen IV, s dědičným přenosem vázaným obvykle na chromozom X (gen *COL4A5* – AS-X), méně často (asi v 20 %) na 2. chromozom s autozomálně recesivním přenosem, výjimečně s autozomálně dominantním přenosem (geny *COL4A3* a *COL4A4* – AS-AR, AD). Prevalence AS se odhaduje na 1 : 5 000–10 000 živě narozených dětí. AS se projevuje především glomerulárním postižením – glomerulonefritidou s hematurií a posléze proteinurií progredující do selhání ledvin.

Jednalo o retrospektivní studii z jednoho centra (dětská nefrologie ve Filadelfii). Byla analyzována data 36 dívek s AS. Průměrný věk dívek byl na začátku sledování 5,58 ± 3 roky; 29 pacientek (90 %) mělo pozitivní rodinnou anamnézu ohledně AS. Molekulárně genetická analýza byla provedena u 15 pacientek. U 12 pacientek byla zjištěna mutace v genu *COL4A5*, u dvou pacientek v genu *COL4A3* a u jedné pacientky v genu *COL4A4*. U deseti pacientek byla provedena renální biopsie, u osmi pacientek s nálezem Alportova syndromu, u jedné s nálezem fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) bez jednoznačného nálezu Alportova syndromu v elektronové mikroskopii a u jedné pacientky byla popsána IgA nefropatie.

Renální funkce byla na začátku sledování normální s průměrnou odhadovanou glomerulární filtrací (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 120 ± 24 ml/min/1,73 m². Na začátku sledování měly všechny pacientky mikroskopickou hematurii, 36 % prodělalo epizodu makroskopické hematurie. U 33 % byla vstupně přítomna proteinurie.

Průměrná doba sledování byla 5,9 ± 3,9 roku. Na konci sledování byl průměrný věk pacientek 11,49 ± 4,4 roku. Na konci sledování byla u 15 pacientek (42 %) popsána minimálně jedna epizoda makroskopické hematurie, u 20 pacientek (56 %) se rozvinula proteinurie. U dvou pacientek došlo k poklesu eGFR pod 90 ml/min/1,73 m², u jedné pacientky došlo k progresi do stadia 5 chronického onemocnění ledvin (stage 5 chronic kidney disease, CKD 5). U této pacientky s progresí do renálního selhání byla ve vstupní renální biopsii popsána IgA nefropatie, následně byly molekulárně geneticky zjištěny tři suspektní mutace v genu *COL4A3*. U ostatních 33 dívek zůstala renální funkce stejná, došlo k nárůstu počtu pacientek s proteinurií (55,6 %). Při rozdělení dle poměru protein/kreatinin v moči (UP/C) měla většina pacientek malou proteinurii: 0,2–0,5 – 61 % pacientek, 0,5–1 – 4,7 % pacientek a 4,7 % pacientek bylo s nefrotickou proteinurií; 60 % (21/35) pacientek bylo na konci sledování léčeno inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartany.

Nebyla zjištěna korelace mezi typem mutace genu *COL4A5* a klinickým průběhem onemocnění pacientek.

U 14,8 % pacientek bylo zjištěno abnormální audiometrické vyšetření sluchu. U pěti pacientek byl doložen abnormální výsledek vyšetření oční čočky ve štěrbinové lampě, makulopatie nebyla zjištěna u žádné pacientky.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Na podkladě molekulární genetiky se odlišují dvě formy AS. Nejčastější forma AS (80 %) se přenáší přes chromozom X (AS-X), je podmíněna mutacemi genu COL4A5. *Projevuje se primárně poruchou tvorby* α5 *řetězce kolagenu. Jde o velmi rozsáhlý gen a přímou sekvenací je možno identifikovat až 90 % mutací. Až v 15 % případů byly zjištěny mutace* de

novo. *Další forma AS s AR přenosem (AS-AR) je podmíněna mutací genů* COL4A3 *nebo* COL4A4 *a projevuje se primárně poruchou tvorby řetězců* α3 *či* α4 *kolagenu. U malého procenta případů AS se předpokládá AD forma přenosu, tzv. AS-AD. V těchto případech byly nalezeny mutace pouze v jedné alele genu* COL4A3 *nebo* COL4A4. *Klinický průběh je značně variabilní, od forem připomínajících benigní familiární hematurii (BFH) po velmi těžký průběh se selháním ledvin ve 2.–3. dekádě života. Nalezení určité mutace má i prognostický význam. Pacienti s rozsáhlými delecemi genu* COL4A5 *mají nejtěžší klinický průběh se selháním ledvin ve věku okolo 20. roku. Naopak u pacientů se substitucemi v exonech 1–20 bývá mírnější klinický průběh se selháním ledvin po 30. roce života. Nalezení mutace umožní u pacientek s AS-X prenatální diagnostiku onemocnění.*

Hluchota postihuje velkou část pacientů s AS. Odhaduje se, že se vyskytuje přibližně u 80 % mužů a 30 % žen s AS. Porucha sluchu, obvykle bilaterální, může způsobit klinicky zřetelnou hluchotu či pouze mírnější deficit prokazatelný jen audiometricky (typicky ve vyšších frekvencích 2 000–8 000 Hz). Nejčastěji k ztrátě sluchu dochází na počátku adolescence. Postižení sluchu u žen je často spojeno i s těžším renálním postižením. Oční defekty jsou méně časté, vyskytují se asi u 15–40 % všech pacientů s AS. Nejvýznamnější oční abnormalitou je přední lentikonus (obvykle oboustranný), který je prakticky patognomický pro diagnózu AS. Dalšími častými očními abnormalitami u AS, které však neovlivňují vidění, jsou pigmentové (bílé či žlutavé) granulace v makulární oblasti sítnice.

Jednalo se o menší retrospektivní studii dívek s Alportovým syndromem. Dle doporučené nové klasifikace u Alportova syndromu bychom neměli u heterozygotních dívek a žen s AS-X používat pojem přenašečky AS, ale pojem pacientky s Alportovým syndromem. Ve starším 20letém sledování 42 pacientů a 16 pacientek s AS (ve věku 0–14 let) se rozvinula proteinurie u 100 % chlapců a u 56 % dívek.[1] *Největší studie popisující průběh u žen s AS byla publikována u 195 rodin s mutací v genu* COL4A5 *v roce 2003.*[4] *Mikroskopická hematurie byla popsána u 95 % žen, proteinurie se rozvinula u 75 %. Ani v této velké studii nebyla u žen zjištěna korelace mezi klinickým průběhem a typem mutace v genu* COL4A5. *Stran diagnostiky je dnes doporučována mutační analýza genů* COL4 *i u pacientů s FSGS. Pokud měli pacienti s FSGS pozitivní rodinnou anamnézu, byla mutace v genech* COL4 *nalezena u 38 % rodin, u pacientů s negativní rodinnou anamnézou ve 3 %.*[2]

Pravděpodobnost renálního selhání byla popsána u 12 % pacientek ve věku do 40 let (versus u 90 % mužů).[3] *Byla opakovaně zmiňována korelace renální progrese s postižením sluchu. V této malé studii měly všechny pacientky mikroskopickou hematurii, proteinurie byla popsána u menšího procenta pacientek, což bylo ovlivněno nižším věkem sledovaných pacientek. Progresi renální insuficience nebylo možné hodnotit, v dětském věku u žen s AS-X dochází ke zhoršení renálních funkcí výjimečně a toto zhoršení je ovlivněno dalšími faktory, v uvedené studii současnou IgA nefropatií a více nejednoznačně patogenními variantami v genu* COL4A3.

Jedná se o první hodnocení průběhu Alportova syndromu u dětských pacientek. Nedostatkem této malé retrospektivní studie je jistě i to, že nebyla hodnocena mikroalbuminurie. Všechny pacientky s AS a mikroalbuminurií by dle doporučení měly být od dětství léčeny ACEI.[4] *U některých pacientek nebyly dostupné všechny údaje, u řady z nich nebyla provedena molekulárně genetická analýza.*

LITERATURA

1. Gubler M, Levy M, Broyer M, et al. Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. Am J Med 1981;70:493–505.
2. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, et al. Collagen mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2016;31:961–970.
3. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. J Am Soc Nephrol 2003;14:2603–2610.
4. Gross O, Tonshoff B, Weber LT, et al. A multicentric, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety a efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. Kidney Int 2020;97:1275–1286.