

Alport szindróma

Dr. Sümegi Viktória, dr. Kemény Éva

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi
Központ, és Pathologiai Intézet, Szeged

A szerzők egy 15 éves román állampolgárságú fiú esetét mutatják be, akinek betegsége 6 évvel klinikánkon való jelentkezése előtt kezdődött. A fiú elmondása szerint a prezentációs tünetek makroszkópos hematuria és nyaki duzzanat voltak. Ekkor normotoniás és normovolemiás volt, de négy hónap múlva oligo-anuria, „fekete” vizelet és étvágytalanság jelentkezett. Az ekkor végzett vesebiopszia sikertelen volt. A fiú elmondása szerint hat hónapon keresztül orális Leukeran terápiában részesült, melynek hatására vizeleteltérése normalizálódott.

Ezt követően két évig panaszmentes volt, majd vérvizelése és fehérjeürítése ismét jelentkezett. Kezelését prednisolon (p. o.), methylprednisolon (i. v. 6×), cyclophosphamid (p. o. 4 hó) adásával folytatták valamint ACE-gátlóval, dipiridamollal és antioxidánsokkal egészítették ki. Az utóbbi évek során a gyermek a gyógyszeres kezelésen saját elképzelése szerint változtatott.

Vesebiopszia még hat alkalommal történt, sikertelenül. A feltételezett diagnózis membranoproliferatív glomerulonefritisz volt.

Felvételekor Cushingoid alkaton kívül fizikális vizsgálattal egyéb lényeges eltérést nem észleltünk. Az érkezésekor mért laboratóriumi értékeket az 1. táblázat mutatja.

A fentiek alapján a klinikai diagnózisok: nephroso-nephritis és krónikus veseelégtelenség (gr.II). A klinikai adatok alapján betegünknel differenciál diagnosztikai szempontból IgA nefropátia, membranoproliferatív nefropátia, lupus nefropátia, vékony bazálmembrán szindróma ill. Alport nszindróma jött szóba. A differenciáldiagnosztika szélesebb körű tárgyalása a 2. táblázatban szerepel.

Szövettan – dr. Kemény Éva

1927-ben Cecil A. Alport írta le először egy család három generációjánál a progresszív hereditér nefritisz és a sükettség együttes előfordulását. A tünetegyüttest 1961 óta ismerjük leírt szindrómaként, a hereditér nefropátiák közé tartozó X-hez kötött domináns, autoszomális domináns vagy autoszomális recesszív öröklésmentet mutató betegséggként. A krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek 3%-nál, felnőttek 0,6%-ánál Alport szindróma (AS) áll a háttérben. A klinikai tüneteket epizódikus vagy progresszív mikroszkópos, majd makroszkópos hematuria, proteinuria, hipertónia, bilaterális szenzoros hallásvesztés, lenticonus anterior, macula diszkoloráció (sárgásfehér/ezüstös), katarakta és egyes esetekben leiomyomatosis kialakulása jellemzi. A férfiak tünetei általában kifejezettebbek.

A betegség patomechanizmusának lényege a glomeruláris basal-membrán (GBM) fő alkotóelemének, a IV-es típusú kollagén képzésének genetikai defektusa.

A IV-es típusú kollagént 3 subunit alkotja (alfa (IV) lánc), melyek tripla-hélix szerkezetbe csavarodnak (1. ábra), majd hatosával „csirkeháló” szerű szerkezetet hoznak létre (2. ábra). Összesen 6 izomer ismert: alfa-1 (IV) - alfa-6 (IV), melyeket 3 különböző gén kódol a 2, 13 és az X kromoszómán (3. tábl.). Az AS-t az alfa-3, alfa-4 vagy az alfa-5 lánc mutációja okozza. Ezek a láncok cisztinben gazdagok, ezért feltételezhetően ellenállóbbak a protein degradációval szemben. Hibájuk esetén túlzott mértékben van jelen a GBM-ben alfa-1 és alfa-2 lánc, melyek kevésbé ellenállóak, így kialakul a GBM felrostozódása és károsodása. A glomeruláris szklerózis kialakulását a GBM makromolekulákkal szemben mutatott töltésszelektivitásának megváltozásával magyarázzák, de a folyamatban a TGF-béta és mátrix metalloproteázok szerepe is feltételezhető.

Az eddig megismert kb. 300 mutáció jelentős heterogenitást mutat, mely a klinikai kép változékonyságában is megjelenik. Az észlelt mutációk és a klinikai kép közötti fő összefüggéseket a 3. táblázatban foglaltuk össze. A vesetüneteken kívül észlelhető manifesztációk kialakulása azzal magyarázható, hogy az alfa (IV) láncok a szervezetben a GBM mellett a cochlea, a tüdő, a szemlencse (capsula lentis), a Bruch és a Descemet hártya alkotásában is részt vesznek.

A COL4A5 gén mutációja esetén – mely az esetek 85%-áért felelős – X-hez kötött Alport szindróma (XLAS) alakul ki. A betegek 10–15%-ánál a COL4A3 és a COL4A4 gén mutáció mutatható ki, mely autoszomális

recesszív öröklésmentű AS-hoz (ARAS) vezet. A legritkábban észlelt autoszomális domináns (ADAS) forma esetén a COL4A3 vagy a COL4A4 gén mutációja azonosítható.

A betegség prognózisát meghatározza az öröklésment, a mutáció típusa és a beteg neme. Rossz prognosztikai faktor a COL4A5 mutáció, XLAS esetén a férfi nem, a korán jelentkező nefrotikus mértékű fehérjevizelés vagy a makroszkópos vérévelés. A betegek 90%-ában 40 éves kor előtt végstádiumú veseelégtelenség (VVE) alakul ki.

A betegség oki kezelése nem megoldott. ACE-gátló vagy angiotenzin-receptor blokkoló adása javasolt, melyek az intraglomeruláris nyomás csökkentése révén antiproteinuriás és antihipertenzív hatásúak. Az angiotenzin II receptor blokkolókról feltételezik, hogy alkalmazásukkal a glomeruláris szklerózis progressziója lassítható. Szórványos közlések jelentek meg cyclosporin-A sikeres alkalmazásáról a fehérjeürítés mérséklésére és a VVE progressziójának lassítására. A feltételezett jótékony hatást az a. afferenseken kifejtett vazokonstrikciónak és a proinflammatorikus cytokintermelésre gyakorolt gátlásnak tulajdonítják. Az alacsony esetszám miatt azonban a gyógyszer hatékonysága AS-ban még kérdéses. A hosszú távú kezelés cyclosporin toxicitási tünetek kialakulásához ill. a tubulointerstitialis fibrózis felgyorsulásához vezethet. Az irodalmi adatok szerint AS-s betegeken végzett veseátültetés sikere azonos a más vesebetegségekben tapasztalhatóval. A betegek 3–5%-ában azonban a transzplantációt követő egy éven belül anti-GBM glomerulonefritisz alakul ki, mely az esetek 76%-ában graftvesztéssel jár. Oka az alfa-3 (IV) lánc NC-1 komponense ellen termelődő keringő, ún. Goodpasture antitestek kialakulása. Fokozottan veszélyeztetettek a COL4A5 mutációt hordozó süket férfiak, akiknél 30 éves kor alatt kialakult a VVE. A betegség génterápiája jelenleg még nem megoldott, de állatkísérletek során sikeresen vittek be humán alfa-5 (IV) láncot kutyák GBM-jába.

Felvetődik a kérdés, hogy mikor gondoljunk AS-ra? A gyermekkori változó mértékű mikroszkópos hematuria egyik oka lehet az AS, főként, ha az érintett gyermek fiú és a családban generációkon át enyhe/rekurrens hematuria vagy proteinuria fordult elő a nők között. A szenzoros hallásvesztés miatt a korai diagnózis elengedhetetlen a korai beszédfejlesztés mielőbbi elkezdése miatt. Ismert AS-s beteg esetén az első fokú rokonok hematuria irányában történő vizsgálata kötelező. A genetikai vizsgálat a nagyszámú mutációs lehetőség miatt bonyolult és drága, de

terhesség esetén a prenatális diagnózis felállítása sorsdöntő lehet, ezért elvégzése ezen esetekben feltétlenül indokolt.

Irodalom

Heidet L, Arrondel C, Forestier L, Cohen-Solal I, Mollet G, Gitierrez B, Stavrou C, Gubler M.C, Antignac C: Structure of the Human Type IV Collagen Gene COL4A3 and the Mutations in Autosomal Alport Syndrome, 2001 J Am Soc Nephrol 12:97-106

1. táblázat. Laboratóriumi eredmények

Vizelet fehérje	2,97 g/nap
üledék	650-210 kilúgozott vvt, 12 fvs
Szérum Kálium	4,9 mmol/l
Urea nitrogén	7,6 µmol/l
Kreatinin	84 µmol/l
Összfehérje/albumin	57 / 32 g/l
Choleszterin/triglicerid	6,76 / 4,57 mmol/l,
Endogén kreat clearance	61,1 ml/min/m ²
C3 / C4	0,27 / 1,2 g/l
ANA / ANCA	negatív
HCV, HBsAg	negatív

2. táblázat Differenciáldiagnosztika

Glomerulonefritiszek		Hereditér nefropátiák
Akut	Krónikus	
RPGN	IgA NP	Alport
Poststreptococcalis	SHNP	Vékony basalmembrán sz
	MPGN	Köröm patella sz.
	C1qNP	
	MGN	
	antiGBM betegség	
	ANCA poz. GN	
	pauci-immun GN	
	SLE	

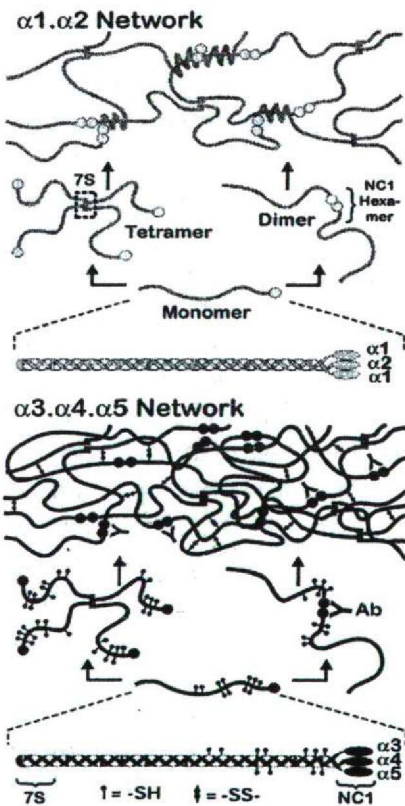
(Adolesc Med 16 (2005): 67-85)

3. táblázat. Az alfa (IV) láncok kódoló génjei és mutációi

Alfa (IV) lánc	Gének	Kromo szóma	Mutáció
Alfa-1	COL4A1	13	Ismeretlen
Alfa-2	COL4A2	13	Ismeretlen
Alfa-3	COL4A3	2	ARAS
Alfa-4	COL4A4	2	ARAS
Alfa-5	COL4A5	X	XLAS
Alfa-6	COL4A6	X	Leiomyomatosis



1. ábra. A IV-es típusú kollagén szerkezete



2. ábra. A kollagén molekulák által kialakított térszerkezet

Alport nephropathia morphológiája

Fénymikroszkópia: a kép nem specifikus.

Korai biopsziákban hypertrophiás podocyták láthatók, később glomerularis basalis membrán (GBM) egyenetlenség, focalis segmentalis megvastagodás, a mesangium kiszélesedése, mesangialis matrix szaporulat és enyhe gócos tubulus atrophia és interstitialis fibrosis látható. Utóbbi megelőzheti a glomerularis elváltozásokat. Alport syndromára hívhatja fel a figyelmet az igen kiterjedten látható tubularis és interstitialis habos sejtek jelenléte (3. ábra). Lipid halmozódik fel a tubularis epithel sejtekben és az interstitialis macrophagokban, a cytoplasma habossá válik. Ez szembetűnő, de nem specifikus elváltozás más okból kialakult proteinuria esetében is előfordulhat.

Előrehaladott esetben focalis segmentalis glomerulosclerosis jön létre hyalinosissal. Az ismertett esetben a vesebiopszia sorozatmetszeteiben látott összesen 7 glomerulus közül egy glomerulusban láttunk kicsi perivascularis hegesedést a környezetben egy hyalin cseppel (3. A ábra). A további glomerulusokban enyhe mesangialis matrix szaporulat mutatkozott.

A betegség progressziója során végül globalis glomerulosclerosis, végstádiumvese alakul ki másodlagos idült tubulointerstitialis károsodással, hypertensiv érelváltozások is kialakulhatnak.

Immunfluorescencia: rendezetlen eloszlásban kis mennyiségben alkalmanként C3 és IgM lehet jelen a glomerulusokban, arteriolákban, de az esetek többségében negatív. Focalis segmentalis glomerulosclerosis kialakulása során *nem-specifikus* IgM és C3 látható a sclerosis területében. Esetünkben a glomerulusok negatívak voltak. A proximalis tubulusok cytoplasmájában lévő fehérje cseppek mutattak IgG, IgA, IgM, AHF és C3 pozitivitást. Arteriolákban minimális C3 pozitivitás láttunk.

Elektronmikroszkópia: típusos esetben a *GBM szabálytalanná válik, vékony és kiszélesedett segmentumok váltják egymást. Pathognomikus a GBM sajátos megvastagodása a lamina densa hasadttá, fragmentálttá válik,* ami kosárfonatra emlékeztető képet ad (3. B, C, D ábra). A lézió felnőttekben kiterjedt a kacsok több mint felét érinti. Juvenilis formában, gyerekekben a legszembeütőbb elváltozás a GBM egyenetlenség, akár egy kacson belül is látni, vastag, hasadt és rendkívül vékony GBM-t. Fiú gyerekekben már 2 éves kor előtt is látható lamina densa hasadtság, ami később súlyosbodik. Leány gyermekekben enyhébb, 10–20%-ban súlyosbodik. Fontos tudni, hogy Alport syndroma egyes eseteiben nem láthatók

az Alport syndromára jellemző GBM elváltozások, a GBM lehet egyöntetűen vékony is.

Diagnózis

1. Elektronmikroszkópia: *pathognomikus a GBM-ban a lamina densa hasadtá fragmentálttá válása*, ami kosárfonatra emlékeztető képet ad.

2. Immunfluoreszcens vizsgálat: IV típusú collagén (COL4) α -1, α 3, α 5 láncának kimutatása vesebiopsziás, ha mód van rá bőrbopsziás anyagban. COL4 alfa 1 eloszlása a normális eloszlással egyező, így ez ún. endogén kontrollként alkalmazható. Az SZTE Pathologiai Intézetében Prof Dr. Iványi Béla vezette be ezeket a vizsgálatokat.

X-kötött domináns öröklődésmentet mutató Alport syndroma Férfiakban:

Vesebiopszia: az ilyen betegek veséjében nem mutatható ki az egész alfa3, alfa4 és alfa 5 láncokból álló IV típusú collagénlánc-hálózat, GBM COL4 alfa3 és 5 negatív.

Bőrbopszia: BM COL4 alfa5 lánc negatív, alfa 3 ép bőrben sincs jelen.

Nőkben: focalis COL4 alfa 3–5 lánc hiány van a GBM-ban és ugyancsak focalis a COL alfa 5 hiány a bőrben.

Alport nephropathia: autosomalis recessziv és autosomalis domináns típusai

Vese: COL4 anti-alfa 3 és 5 antitesttel GBM negatív, de COL4 alfa 5 lánc az X kötött formával szemben, de az ép vesében látottakkal egyezően kimutatható a distalis tubularis basalis membránban és a Bowman tokban.

Bőr: X kötött formával szemben basalis membrán COL4 anti-alfa 5 normális eloszlású vagyis pozitív, kimutatható a bőr basalis membránjában.

Esetünkben a következőket észleltük (4. ábra):

Collagen α -1 lánc: control: GBM 1+, mesangium 2+, Bowman tok 1+, TBM 3+. Beteg: pozitív, hasonló festődés.

Collagén α -3 lánc: control: GBM 3+. *Beteg: negatív.*

Collagén α -5 lánc: control: GBM 3+, Bowman-tok+, distális tubularis BM +. *Beteg: teljesen negatív.*

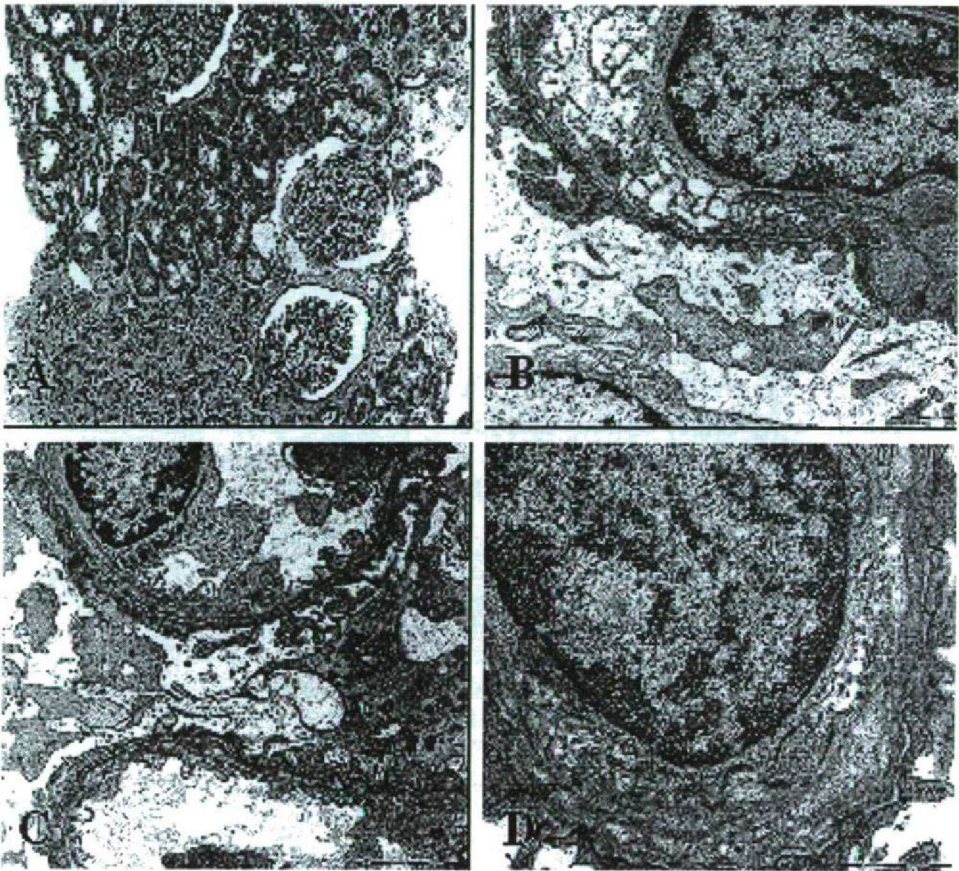
Az ismertett esetben az immunhisztokémiai vizsgálat megerősítette az Alport nephropathia diagnózisát, X-kötött formát valószínűsített. Esetünk alátámasztja a vesebiopszia komplex vizsgálatának szerepét a

pontos diagnózis felállításában, aminek therápiás és prognosztikai jelentősége van.

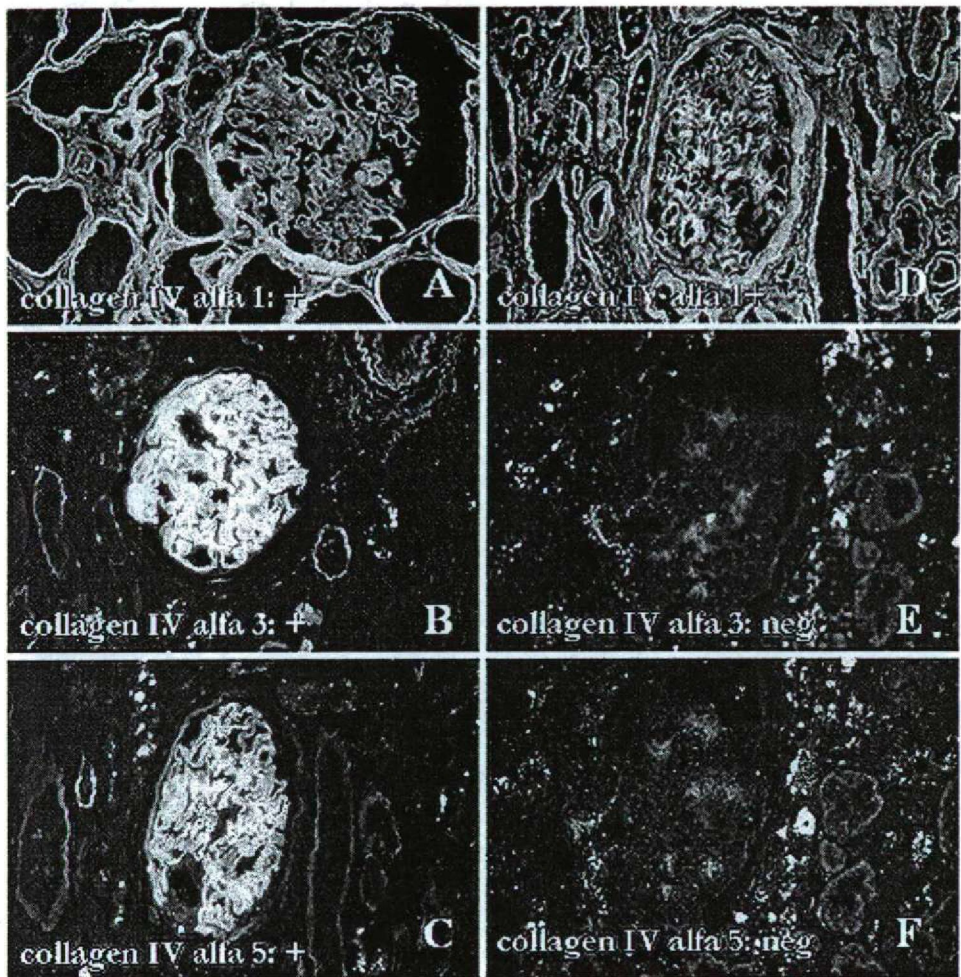
Irodalom

Heptinstall's Pathology of the Kidney. V. kiad. Jenette JC és mtsai. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1998.

D'Agati VD, Jenette JC, Silva FG: Non-neoplastic Kidney Diseases Silver Spring Maryland, USA 25



3. ábra. A): másodlagos fokalís segmentális glomerulosclerosis környezetében idült tubulointerstitialis károsodással. Ultrastrukturálisan rendellenes, elvékonyodott (B és C) másutt megvastagodott GBM látható, a lamina densa hasadttá vált, kosárfonatra emlékeztető képet mutat (D)



4. ábra. Collagén IV alfa 1, alfa 3 és alfa 5 láncok kimutatása a kontroll (A, B, C) és a beteg vesében (D, E, F).