

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: SINDROME DI ALPORT.

Premessa:

Malattia descritta da Cecil A. Alport nel 1927 in una famiglia con 3 generazioni affette da nefrite e sordità. L'ematuria era il quadro più frequente di esordio e nei maschi la malattia era più grave che nelle femmine. Da allora sono state descritte molte famiglie e il termine di Sindrome di Alport è stato introdotto nel 1961. Sinonimi sono anche "Nefrite e sordità nervosa, ereditaria", "Nefrite ereditaria", "Nefropatia e sordità nervosa", "Sindrome di Epstein (tipo V)".

Attuale definizione: Malattia geneticamente eterogenea causata da difetti in una delle varie sub-unità del collagene tipo IV. La trasmissione può essere: - Legata al sesso (X-Linked); - Autosomica recessiva; -Autosomica dominante. A secondo della mutazione del collagene IV si possono determinare vari fenotipi con interessamento più o meno evidente dell'udito.

Le caratteristiche principali sono le lesioni ultrastrutturali tipiche e che consistono in profonde alterazioni della membrana basale del glomerulo e la non attuale esistenza di trattamento specifico. I pazienti che sviluppano uremia possono essere trapiantati ed in genere hanno un eccellente sopravvivenza dell'organo.

La alterazione principale è a carico del collagene tipo IV che è presente nella membrana basale dei glomeruli, alveoli, plesso coroideo, occhi (Bruch membrane), coclea (Descemet membrane) e testicolo. Il collagene tipo IV è costituito da una struttura polimerica composta da 3 sub-unità chiamate α di cui esistono 6 isomeri denominati $\alpha 1$ $\alpha 6$. Tali sub unità sono distribuiti in coppia su 3 cromosomi (vedi tabella)

Catena α (IV)	Gene	Cromosoma	Mutazione
α -1 (IV)	COL4A1	13	Sconosciuta
α -2 (IV)	COL4A2	13	Sconosciuta
α -3 (IV)	COL4A3	2	AR/rar. AD
α -4 (IV)	COL4A4	2	AR/rar. AD

α -5 (IV)	COL4A5	X	X-linked
α -6 (IV)	COL4A6	X	Leiomiomatosi

La sindrome di Alport è causata da un errore del gene che codifica le catene α -3 -4 e -5 del collagene tipo IV delle MB. E' stata calcolata una frequenza del gene di 1:5000. La forma XL è il risultato della mutazione del gene COL4A5 e rappresenta 85 % dei casi. La forma AR è causata dalla mutazione sia del gene COL4A3 sia del COL4A4 ed è responsabile del 10-15% dei casi. La forma AD è causata dalla mutazione sia del gene COL4A3 sia del COL4A4 in poche famiglie ed è responsabile di una minoranza di casi.

Del gene COL4A5 della forma XL sono state descritte più di 300 mutazioni. La maggioranza delle mutazioni sono piccole: Mutazioni missense; Mutazioni splice-site; Piccole (10 paia di basi) delezioni. Il 20% sono invece mutazioni maggiori come delezioni medie o ampie.

Un tipo particolare di delezione interessa l'estremità 5' del COL4A5 e COL4A6 che è associata a una rara combinazione di XL e diffusa Leiomiomatosi dell'esofago, albero tracheobronchiale e genitali femminili.

Frequenza: in USA interessa il 3 % dei bambini in ESRD (End Stage Renal Disease) e lo 0.2% degli adulti. In Europa sono interessati lo 0.6 % dei pazienti in ESRD e il 2 % delle ESRD che vanno incontro a trapianto. Rappresenta inoltre l'1 % delle sordità genetiche.

E' una malattia progressiva che porta all'ESRD con una prognosi che dipende dal tipo di genetica, sesso e dal tipo di mutazione. Circa il 90% sviluppa ESRD entro i 40 anni di età; il 75 % entro i 30 aa (forma giovanile). La velocità di progressione della IRC è abbastanza costante all'interno della stessa famiglia e varia significativamente tra le varie famiglie.

La prognosi nelle donne con XL in genere è benigna e raramente sviluppano ESRD (12 % a 40 anni 30% a 60 anni). Nei pazienti XL maschi la malattia è grave. La forma AR è ugualmente grave negli omozigoti maschi e femmine mentre nella eterozigosi sono presenti segni e sintomi di media gravità.

La malattia insorge in genere con ematuria presente durante il primo anno di vita. La proteinuria è assente nell'infanzia ma si sviluppa successivamente nei maschi XL e maschi e femmine AR.

La sordità è progressiva mentre le anomalie oculari non sono presenti alla nascita ma compaiono nella infanzia inoltrata e adolescenza ed in genere prima della IRC.

Sulla base delle caratteristiche cliniche e genetiche sono state riconosciute varie forme, riportate in tabella.

Tipo	Genetica	Esordio	Caratteristiche Sintomatiche
I	AD	Giovanile (< 30aa)	Sintomi simili a XL. IRC più tardiva
II	XL dominante	Giovanile (< 30aa)	
III	XL dominante	Adulta (> 30 aa)	Assenza di anomalie oculari
IV	XL dominante	Adulta (> 30 aa)	Esclusivo interessamento renale
V	AD (Crom. 22 gene catena pesante miosina tipo IX)		Sindrome di Fechtner. Sordità e macrotrombocitopenia. Tendenza al sanguinamento, occasionalmente inclusioni PMN (simili ai corpi di Dohle)
VI	AR	Giovanile	10-15% dei pts. In genere genitori consanguinei con sintomi assenti o minimi. La IRC ha esordio più precoce Retinopatia Dot-and-fleck e lenticone anteriore possibili

I sintomi renali sono rappresentati da:

ematuria macroscopica o microscopica che è il sintomo più comune e precoce, presente in tutti i maschi e nel 95 % delle femmine, evidente nei maschi nel 1° anno di vita e persistente nei maschi; nelle femmine può essere intermittente. Entro 20 anni nel 60-70 % dei casi può essere presente macroematuria dopo infezioni delle prime vie aeree.

Proteinuria: assente nell'infanzia, si sviluppa successivamente specie nei maschi XL. Rara ma possibile anche nelle femmine XL, nei maschi e femmine AR. Progredisce con l'età e nel 30% diviene proteinuria nefrosica

Iperensione: in genere presente nei maschi XL e maschi e femmine AR. Tende a peggiorare con l'età e la IRC

I deficit uditivi comprendono: sordità neurosensoriale (più frequente ma non universale) mai presente alla nascita con comparsa nella tarda infanzia o prima adolescenza. In genere precede la IRC ed è sempre associata ad IRC. Nei primi stadi in genere solo alterazioni audiometriche; successivamente compare perdita dei toni alti nella frequenza tra 2000-8000 Hz. Nei maschi XL e nei AR il deficit è progressivo e coinvolge anche i toni bassi fino a quelli di conversazione. Nelle femmine XL la perdita è meno frequente e più tardiva. Gli studi con potenziali evocati suggeriscono che la coclea sia la zona interessata

Le manifestazioni oculari sono rappresentate da:

- Lenticono anteriore: protrusione conica nella camera anteriore del cristallino da ispessimento e fragilità della MB con conseguenti difetti di accomodazione. Colpisce il 25 % dei pts col XL ; in genere non è presente alla nascita e peggiora con l'avanzare dell'età. E' un quadro patognomonico, bilaterale con lenta ma progressiva perdita del visus. Clinicamente questa forma è caratterizzata da assenza di dolore, rossore, difetti della visione a colori o notturna. Talvolta può progredire in cataratta capsulare anteriore. La diagnosi viene effettuata con lampada a fessura che evidenzia la presenza di gocce lipidiche.

-Retinopatia Dot-and-fleck: E' la più comune. Colpisce l'85 % dei maschi XL ed è raramente osservata nell'infanzia. Diviene manifesta in concomitanza della IRC ed è in genere asintomatica. Non è associata a difetti visivi ed è caratterizzata da numerosi e bilaterali punti e macchie (dot-and-fleck) bianche e gialli perimaculari a partenza dalla fovea e verso la periferia. I dots si pensa siano a livello dell' Epitelio pigmentato retinico-Membrana di Bruch-complesso coriocalpillare . Si determina una aumentata permeabilità della Membrana di Bruch-complesso coriocalpillare con accumulo di lipofusina.

-Distrofia corneale posteriore polimorfa: E' una manifestazione rara, nella maggior parte dei casi asintomatica ma altamente suggestiva. Alcuni pazienti possono sviluppare lenta ma progressiva perdita del visus. Appare come la presenza di una vescicola chiara solitaria o in gruppo (a tipo filo di perle) sulla superficie endoteliale della cornea. Può essere bilaterale, monolaterale o asimmetrica ed e' attribuita alla lamellazione e ispessimento dello strato esterno della membrana di Descemet

La Leiomiomatosi può essere associata alla S. di Alport nei pazienti con delezione della estremità 5' del COL4A5 e COL4A6. Può coinvolgere l'esofago e l'albero tracheo-bronchiale. E' presente solo in alcune famiglie (circa 20 descritte) con comparsa dei sintomi nella tarda infanzia. L'esordio può essere con disfagia, vomito post-prandiale, dolore epigastrico o retrosternale, bronchiti ricorrenti, dispnea, tosse. La diagnosi viene posta con TC o NMR. Le femmine hanno leiomiomatosi uterina, ipertrofia del clitoride e variabile interessamento delle labbra. In alcuni individui è associata a cataratta subcapsulare posteriore

Istologia: E' possibile sia la biopsia cutanea che renale. Nelle forme XL è necessaria la dimostrazione della assenza della catena α -5 (IV) (80%).Può però essere presente nella MB dell' epidermide nell' AR e nel rene in XL e AR. Alla IF con Ab monoclonali contro α -3, 4 e 5 viene valutata la presenza/assenza delle rispettive catene.

Criteria diagnostici

DATI ANAMNESTICI.

DATI LABORATORISTICI

- Esame delle urine
- Creatinina plasmatica e misurazione del filtrato glomerulare mediante clearance della creatinina o eGFR
- Microalbuminuria o Proteinuria

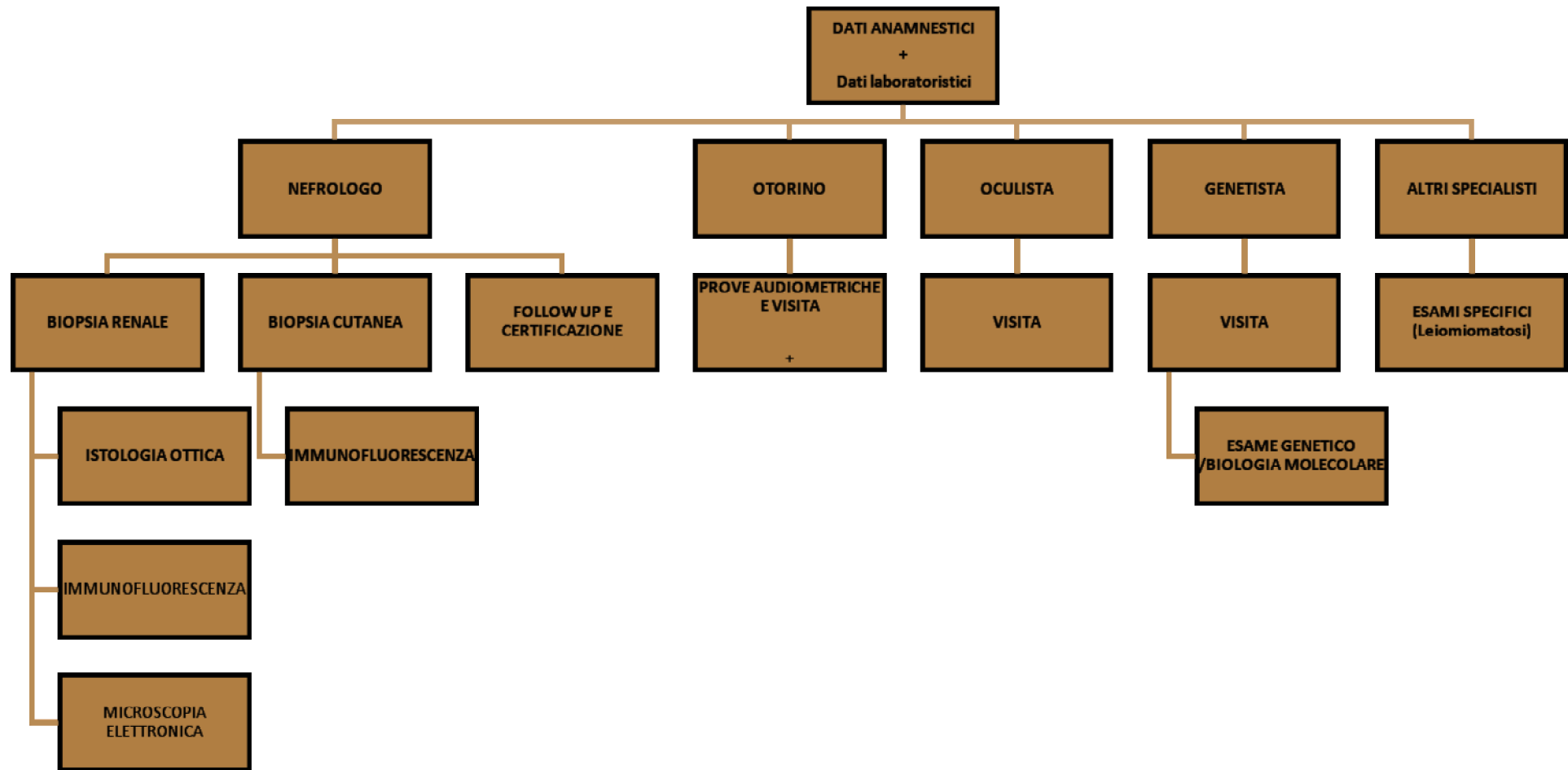
ELEMENTI STRUMENTALI

- Biopsia renale o biopsia cutanea
- Test audiometrico
- Visita oculistica
- Ecografia renale e vescicale

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

- Consulenza genetica
- Ricerca della mutazione del gene COL4A3, COL4A4 o COL4A5

Percorso diagnostico



TRADUZIONE DEI PERCORSI NELLA RETE DEI PRESIDI

E' possibile effettuare la diagnosi con approccio multidisciplinare e con la collaborazione dei vari presidi. Alcune delle indagini previste sono effettuabili solo in alcuni centri (per es. istologia renale, genetica,.....) Pertanto è necessaria la creazione di una rete che faccia capo alle strutture dove è possibile effettuare il maggior numero di indagini finalizzate alla diagnosi di Sindrome di Alport

RIFERIMENTI PER I PAZIENTI, FAMILIARI E ASSOCIAZIONI LEGATE ALLA PATOLOGIA.

Associazione rete malattie rare

www.retemalattierare.it

Informazioni utili ai pazienti

Tutti i centri di nefrologia facenti capo alla Rete Regionale Toscana per le malattie rare sono in grado di eseguire la diagnosi, il trattamento e il follow up.

Attuali linee guida terapeutiche

Non esiste terapia specifica. ACEI e/o ARBs sono utili per il controllo della proteinuria. La ciclosporina sembra ridurre anch'essa la proteinuria e stabilizzare la funzione renale (necessari più studi). Sono in corso studi su TGF β e metalloproteinasi come potenziali target della terapia.

Terapia conservativa della Insufficienza renale

Emodialisi o dialisi peritoneale non hanno specifici problemi

Il trapianto renale è il trattamento di scelta per l'insufficienza renale terminale nei pazienti con sindrome di Alport. I risultati sono favorevoli e comparabili con quelli di pazienti trapiantati con altre diagnosi.

Il trapianto da donatore vivente deve tenere conto degli aspetti genetici al fine di evitare la nefrectomia in familiari che sono a loro volta a rischio di sviluppare una insufficienza renale

Nel 3-5 % dei casi è descritto lo sviluppo di malattia da Ab anti GBM (Ab diretti contro NC1 α 3 (IV) del collagene tipo IV, simili a quelli della Goodpasture) dopo trapianto renale con caratteristiche indistinguibile dalla forma su rene nativi. In questo caso l'antigene non è espresso nei reni nativi, ma è presente nell'organo trapiantato (no self).

Terapia otorino e oculistica secondo patologia

Bibliografia essenziale

Ierino FL, Kanellis J. Thin basement membrane nephropathy and renal transplantation. *Semin Nephrol.* 2005 May;25(3):184-7

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Dahan K, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schroder C, Sanak M, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC. 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 Oct;14(10):2603-10.

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Verellen C, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schroder C, Sanak M, Krejcova S, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Apr;11(4):649-57

Kashtan CE. Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr.* 2004 Apr;16(2):177-81.

Kashtan CE. Familial hematurias: what we know and what we don't. *Pediatr Nephrol.* 2005 Aug;20(8):1027-35. Epub 2005 Apr 27

Kashtan CE. The nongenetic diagnosis of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol.* 2005 May;25(3):159-62

Merchant SN, Burgess BJ, Adams JC, Kashtan CE, Gregory MC, Santi PA, Colvin R, Collins B, Nadol JB Jr. Temporal bone histopathology in alport syndrome. *Laryngoscope.* 2004 Sep;114(9):1609-18

Pescucci C, Longo I, Bruttini M, Mari F, Renieri A. Type-IV collagen related diseases. *J Nephrol.* 2003 Mar-Apr;16(2):314-6.

Slajpah M, Gorinsek B, Berginc G, Vizjak A, Ferluga D, Hvala A, Meglic A, Jaksa I, Furlan P, Gregoric A, Kaplan-Pavlovic S, Ravnik-Glavac M, Glavac D. Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. *Kidney Int.* 2007 Jun;71(12):1287-95. Epub 2007 Mar 28.

Thorner PS. Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(2):c82-8. Epub 2007 Jun 6.

Wang YY, Rana K, Tonna S, Lin T, Sin L, Savige J. COL4A3 mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). *Kidney Int.* 2004 Mar;65(3):786-90.

Zehnder AF, Adams JC, Santi PA, Kristiansen AG, Wacharasindhu C, Mann S, Kalluri R, Gregory MC, Kashtan CE, Merchant SN. Distribution of type IV collagen in the cochlea in Alport syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Nov;131(11):1007-13.