

Kollagen-Typ-IV-assoziierte Erkrankung

Das Alport-Syndrom und seine Verwandten

Friederike Henoch, dipl. Ärztin; Dr. med. Anita Stauffer; Dr. med. Markus von Gradowski

Innere Medizin, Spital Zweisimmen, Spital STS (Simmental-Thun-Saaneerland) AG

Hintergrund

Die asymptomatische, isolierte Mikrohämaturie stellt immer wieder bezüglich der Abklärung eine Herausforderung dar. Dabei sind Alter, Geschlecht, Nikotinexposition und Familienanamnese wichtige Kriterien für die Zuweisung zur urologischen oder nephrologischen Sprechstunde. Die Entscheidung, wie intensiv die Abklärung durchgeführt werden soll, fordert dann insbesondere die Nephrologie. Circa 30% der in der Folge nierenbiopsierten Patientinnen und Patienten haben eine IgA-Nephropathie, die in dieser Konstellation mit normalem Serumkreatinin und fehlender Proteinurie keiner Therapie bedarf und in der Regel gar nicht biopsiert wird.

Fallbericht

Die 42-jährige Patientin mit südeuropäischen Wurzeln wird von ihrer Hausärztin zur nephrologischen Beurteilung zugewiesen, weil bei den gynäkologischen Kontrollen repetitiv eine Mikrohämaturie dokumentiert wurde. Sie war dort in Behandlung wegen unregelmässiger Menstruation, Polypen und eines Myoms des Uterus. Vorgängig hatte eine urologische Abklärung mittels Sonographie, Zystoskopie und Blasen-spülzytologie die Diagnose einer Trigonummetaplasie ergeben. Das Urinsediment wies erhöhte Akanthozyten, das heisst glomeruläre Erythrozyten, auf. Die Familienanamnese war ausgiebig mit neun Geschwistern. Die Eltern waren beide an Krebs verstorben. Zwei Brüder wurden zur Zeit der Anamnese mit einem Nierenersatzverfahren behandelt. Der eine erkrankte mit 19 Jahren akut und wurde umgehend hämodialysiert, bevor eine Nierentransplantation für 20 Jahre eine dialysefreie Zeit gewährte. Zum anderen Bruder bestand keine gute Beziehung. Er war kürzlich mit 44 Jahren dialysepflichtig geworden, die weiteren Umstände blieben aber unklar. Es stand eine polyzystische Nierenerkrankung im Raum. Hinsichtlich Mikrohämaturie konnte die Familienanamnese wie üblich nicht komplettiert werden. Es war jedenfalls keine weitere Nierenerkrankung bekannt. Ein Bruder litt an Morbus Crohn.



Friederike Henoch

Die Patientin selber wies einen eher hypotonen Blutdruck und eine leichte Druckdolenz im linken Unterbauch auf. Sie gab an, seit Kindheit rechts eine Visusminderung zu haben. Sie war in augenärztlicher Kontrolle, konnte aber keine Diagnose nennen. Eisen, Vitamin B₁₂ und Magnesium wurden substituiert ohne relevanten Mangel.

Es gelang zumindest mit der behandelnden Nephrologin eines Bruders Kontakt aufzunehmen. Die Nierenbiopsie im Jahr 1991 des damals 19-jährigen hatte eine Glomerulonephritis mit extra- und endokapillärer Proliferation mit über 40% Halbmondbildung sowie fibrinoider Nekrose, IgA- und C3-Deposits ergeben.

Aufgrund der positiven Familienanamnese erfolgte nach der nephrologischen Routineuntersuchung als nächstes eine genetische Abklärung. Hier zeigte sich eine Mutation im Kollagen-IV α 3-(COL4A3)-Gen c.3829G>A (p.Gly1277Ser), nämlich eine Substitution von Guanin durch Adenosin an der Position 3829 der DNA, die zu einem Wechsel der Aminosäuren im Kollagenprotein an der Position 1277 von Glycin zu Serin führte. Der Patientin wurden die Befunde erklärt und das Krankheitsbild der dünnen Basalmembran respektive des Alport-Syndroms. Die Patientin berichtete nun, dass der neu dialysepflichtige Bruder seit Kindheit hörbehindert sei.

Wir postulierten initial, dass bei dieser Familie mit Mutation im COL4A3-Gen die derzeit bekannte Bandbreite der Manifestation eines Alport-Syndroms bei je einem der betroffenen drei Mitglieder vorliegt. Die Patientin erfüllt die Kriterien einer dünnen Basalmembranerkrankung, während der hörbehinderte Bruder an der Dialyse Zeichen eines klassischen Alport-Syndroms aufweist mit allerdings spätem Dialysebeginn. Entgegen unserer Erwartungen zeigte die Nierenbiopsie des normal hörenden Bruders eine proliferative Glomerulonephritis mit Halbmondbildung und IgA-Deposits, eigentlich vereinbar mit einer IgA-Nephropathie und nicht mit dem Bild einer fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), wobei berücksichtigt werden muss, dass die Biopsie vor bald drei Jahrzehnten erfolgte. Die im Nachhinein erfolgte genetische Testung bei diesem Bruder ergab keine Mutation im COL4A3-Gen.

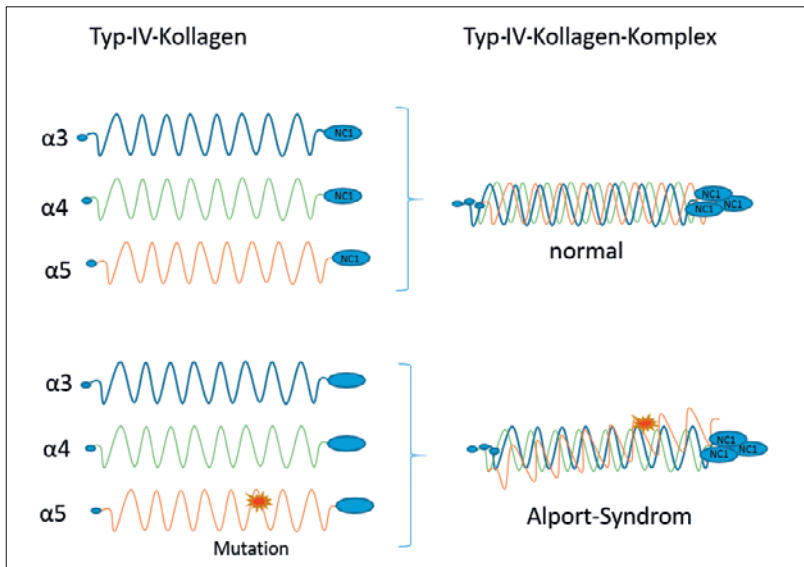


Abbildung 1: Das Typ-IV-Kollagen wird aus drei verschiedenen α -Helices zusammengesetzt. Beim Alport-Syndrom liegt eine Mutation in der $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ - oder $\alpha 5$ -Helix vor, wodurch das Kollagen Typ IV nicht richtig zusammengefügt werden kann.

Diskussion

Im März 2018 wurde die neue Klassifikation für das Alport-Syndrom publiziert [1]. Die Einteilung erfolgt nur noch nach genetischen und nicht mehr nach klinischen Kriterien. Es handelt sich beim Alport-Syndrom nicht mehr um die klassische Trias von Niereninsuffizienz, Hörminderung und mannigfaltigen Augenmanifestationen, wobei der Lenticonus typisch ist, sondern es beinhaltet neu jegliche Erkrankung, die mit einer Mutation im Kollagen Typ IV $\alpha 3$, $\alpha 4$ oder $\alpha 5$ assoziiert ist, weil die klinische Ausprägung sehr heterogen sein kann. Die Diagnose dünne Basalmembranerkrankung darf im Zusammenhang mit diesen Mutationen nicht mehr gestellt werden. Damit soll verhindert werden, dass die Kontrollen bei den Betroffenen einer vormals als benigne geltenden Diagnose vernachlässigt werden. Bei der Abschätzung des Risikos für die Progression zur Nierenersatzpflichtigkeit wird Wert

gelegt auf die Beachtung von Risikofaktoren bei den jeweiligen Mutationen, da je nach Konstellation bei einer vormals dünnen Basalmembran ein Risiko von bis zu 20% für eine Dialysebedürftigkeit besteht, wogegen im günstigsten Fall bei fehlenden Risikofaktoren das Risiko als <1% eingeschätzt wird. Bei den Risikofaktoren handelt es sich zum Beispiel um Hämaturie, Proteinurie oder Hörminderung.

Das Kollagen Typ IV bildet den Hauptbestandteil der glomerulären Basalmembran und findet sich auch in Ohr und Auge. Es besteht aus heterotrimeren Helices aus $\alpha 3$, $\alpha 4$, und $\alpha 5$ (Abb. 1) im Verhältnis 1:1:1. Um eine Helix zu bilden, muss jede dritte Aminosäure sehr klein sein, nämlich ein Glycin. Verbindungen mit weiteren Molekülen wie Laminin-521, Agrin oder Nidogen lassen dann ein Netzwerk entstehen. Verständlich ist daher, dass Mutationen quasi als Störfaktor die Bildung dieses Netzwerkes negativ beeinflussen können, auch wenn eigentlich ein gesundes Allel vorhanden ist.

Das vereinfachte Klassifikationsschema wird in Tabelle 1 angegeben. Dabei muss beachtet werden, dass von den drei betroffenen Genen *COL4A5* auf Chromosom X liegt und Männer zu 100% betroffen sind (klassisches Alport-Syndrom), während die Frauen, die vormals lediglich als Trägerinnen bezeichnet wurden, in bis zu 25% an einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz erkranken. *COL4A3* und *COL4A4* liegen Kopf an Kopf auf Chromosom 2 und teilen sich die Promotorregion. Egal ob Frau oder Mann, bei zwei identischen (homozygoten) oder verschiedenen (compound heterozygoten) Mutationen im gleichen Gen erfolgt in 100% eine Erkrankung mit rezessivem Erbgang, der Verlauf ist aber stark von der jeweiligen Mutation abhängig. Gewisse Mutationen mit oft klinisch mildem Verlauf (dünne Basalmembran) vererben sich autosomal dominant. Dies liegt bei unserer Patientin vor. Diese Art von Mutation kann sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren, ähnlich wie in der beschriebenen Familie. Es gibt auch Vererbung von zwei Mutationen. Befin-

Tabelle 1: Vereinfachtes Klassifikationsschema Kollagen-Typ-IV-assoziiierter Erkrankungen (vereinfacht nach [1]). Das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz wird vor allem bei Mutation im *COL4A3* und *COL4A4* von der Vererbung beeinflusst. Bei einer Mutation im X-chromosomal *COL4A5* kommt es bei Männern zu einer 100%igen Ausprägung.

Art der Vererbung	Gen	Genotyp/Variante	Erwartetes Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz
X-linked	<i>COL4A5</i>	Heterozygot Männer	100%
		Homozygot Frauen	Phänotyp je nach Mutation (bis zu 25%)
Autosomal	<i>COL4A3</i> <i>COL4A4</i>	Rezessiv (homozygot oder compound heterozygot)	100% je nach Mutation
		Dominant	20% mit Risikofaktoren <1% ohne Risikofaktoren
Digenetisch	<i>COL4A3</i> + <i>COL4A4</i>	Trans	Bis zu 100%
	<i>COL4A3</i> + <i>COL4A4</i>	Cis	Bis zu 20%
	<i>COL4A5</i> + <i>COL4A3</i> od. <i>COL4A4</i>	Keine Mendelsche Vererbung	Bis zu 100% (bei Männern)

den sich beide Mutationen auf demselben Chromosom (sogenannt cis), ist das Risiko für eine terminale Nierenerkrankung geringer, als wenn die Mutationen auf je einem der Chromosome (trans) liegen [2]. Als weitere Entität aus der Nephrologie reiht sich die FSGS in das klinische Bild des Alport-Syndroms ein und verbrüdert sich quasi mit der Krankheit der dünnen Basalmembran und dem klassischen Alport-Syndrom. Die FSGS ist eine histologische Diagnose mit heterogener klinischer Erscheinungsform und Ursache. Die Ätiologie reicht von diversen Genschäden in Proteinen der podozytären Schlitzmembran über Infekte bis zur glomerulären Überforderung bei Hyperfiltration, Hypertrophie respektive zu geringer Nephronzahl. In der Publikation von Groopman et al. [3] wurden über 3000 Patienten mit Nephropathie einem «whole exome

sequencing» unterzogen. Es wurde bei 9,3% der Erkrankten eine genetische Ursache gefunden. 16% der Alport-Syndrom-Patienten wurden vormals unter der Diagnose einer FSGS geführt.

Die Therapie des Alport-Syndroms richtet sich nach der Klinik, die wie oben ausgeführt sehr vielfältig sein kann. Proteinurie und arterieller Bluthochdruck sollten jedoch bei jeglicher Präsentation hinsichtlich Therapie mit ACE-Hemmern evaluiert werden.

Informed consent

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Patientin.

Verdankung

Wir bedanken uns bei Herrn Prof. Dr. D. Fuster, Inselspital, Bern, für seine kritische Durchsicht des Manuskripts.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidt L, Massella L, Nakanishi K, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha 345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group *Kidney Int.* 2018;93(5):1045–51.
- 2 Heidt L, Arrondel C, Forestier L, Cohen-Solal L, Mollet G, Gutierrez B, et al. Structure of the Human Type IV Collagen Gene *COL4A3* and Mutations in Autosomal Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(1):97–106.
- 3 Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:142–51.

Korrespondenz:
Friederike Hennoch,
dipl. Ärztin
Innere Medizin
Spital Zweisimmen,
Spital STS AG
Karl Haueter Strasse
CH-3770 Zweisimmen
friederike.henoch[at]
spitalstsag.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Erkrankung der dünnen Basalmembran ist eine elektronenmikroskopische Diagnose und sollte mittels genetischer Analyse weiter abgeklärt werden.
- Für die korrekte Klassifikation einer Kollagen-IV-assoziierten Erkrankung ist eine genetische Analyse notwendig und die Daten sollten in ein Register eingegeben werden. Ausgenommen davon ist natürlich das Goodpasture-Syndrom, das autoimmun bedingt ist.
- Ein Alport-Syndrom kann sich als fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) manifestieren.