

ALPORTI SÜNDROOM

ORPHA: 63, 88917, 88918, 88919 OMIM 104200, 203780, 301050

Esinemissagedus 1:50 000

Ülevaade

Alporti sündroom (ingl. keeles *Alport syndrome*, AS) on harvaesinev geneetiline haigus, mida iseloomustavad peamiselt neerufunktsiooni häired, kuulmislangus ja silma anomaaliad. Haigus pärandub edasi X-liitelisel, autosoom-retsessiivsel või autosoom-dominantsel teel.

Tekkepõhjused

Inimese pärilik informatsioon on kirjepandud ja kokku pakitud kromosoomidesse, mis asuvad kõikides keharakkudes. Geen on DNA lõik kromosoomis, mis määrab päriliku tunnuse. Alporti sündroomi põhjustavad haigusseoselised muutused *COL4A3*, *COL4A4* ja *COL4A5* geenides. Nimetatud geenid vastutavad kollageen IV valgu tootmise eest, mis on tähtsaks komponendiks neerupäsmakestes ehk glomeerulites, sisekõrva struktuurides ja silmas. Sellest tulenevalt avaldub antud geenide haigusseoseliste muutuste korral ka vastavaid organeid haarav sümptomaatika.

Pärandumine

Alporti sündroomi võib esineda erinevate pärandumismustritega ja sellest tulenevalt ka erineva kliinilise pildiga, mida on põhjalikumalt kirjeldatud järgmises alateemas.

Hinnanguliselt 2/3 juhtudest on põhjustatud muutustest *COL4A5* geenis ja päranduvad edasi X-liitelisel teel. *COL4A5* geen paikneb X-kromosoomis, mis on üks kahest sugukromosoomist. Naistel on kaks X-kromosoomi, meestel on üks X- ja üks Y-kromosoom, mistõttu haigusseoselise muutusega *COL4A5* geeni variant igas rakus on piisav, et põhjustada meestel neerupuudulikkust ja muud haiguse raskeid sümptomeid. Naistel ehk kahe X-kromosoomiga isikutel põhjustab haigusseoseline muutus *COL4A5* geenis tavaliselt ainult mikrohematuuriat, kuid võib esineda ka tõsisemaid sümptomeid. Antud pärandumismustri järgi annab X-liitelise haigusega mees muutusega geeni edasi oma tütardele, kuid poegadele haigus päranduda ei saa. Naissoost kandja pojalt on 50% tõenäosus pärida emalt kromosoom, milles on muutusega geen. Naissoost kandja tütrele on 50% tõenäosus saada emalt kromosoom, milles on muutusega geen ja olla samuti haiguse kandja.

Ligikaudu 15% juhtudest pärandub Alporti sündroom edasi autosoom-retsessiivsel teel. Autosoomne tähendab, et muutus on autosoomses kromosoomis, mis on olemas nii mehel kui naisel ning seetõttu mõjutab haigus mõlemat sugu võrdselt. Retsessiivne tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunud on mõlemas *COL4A3* või *COL4A4* geenialleelis ehk geenikoopias haigust põhjustav muutus. Sellisel juhul kannab patsiendi kumbki vanem ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on muutusetu ja vanematel seega haigus ei

avaldu ning neid nimetatakse haiguse kandjateks. Osadel kandjatel võib kujuneda hematuuriana avalduv õhukese basaalmembraani nefropaatia.

Alporti sündroomiga isik pärandab autosoom-retsessiivse vormi korral haigust põhjustava muutuse oma lastele järgmiste tõenäosustega:

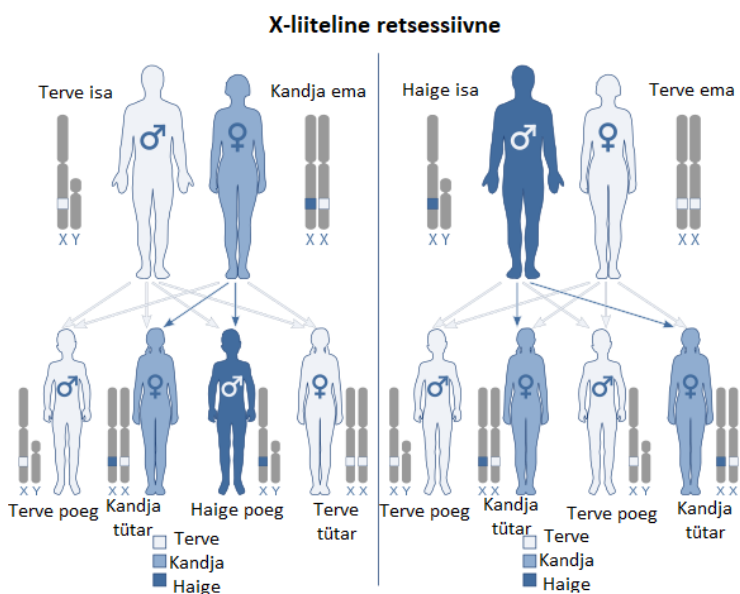
- kui partner kannab samuti ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%;
- kui partner on samuti homosügoot ehk haigusseoseline muutus esineb mõlemas geenikoopias, siis kordusrisk on 100%;
- kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis väga madal, risk on võrreldav tavapopulatsiooni riskiga.

Hinnanguliselt 20% juhtudest pärandub Alporti sündroom edasi autosoom-dominantsel teel, mis tähendab, et haiguse avaldamiseks piisab muutusest vaid ühes COL4A3 või COL4A4 geeni alleelis. Autosoom-dominantse Alporti sündroomi kliiniline pilt varieerub asümptomaatilisest kuni progressiivse neeruhaiguseni.

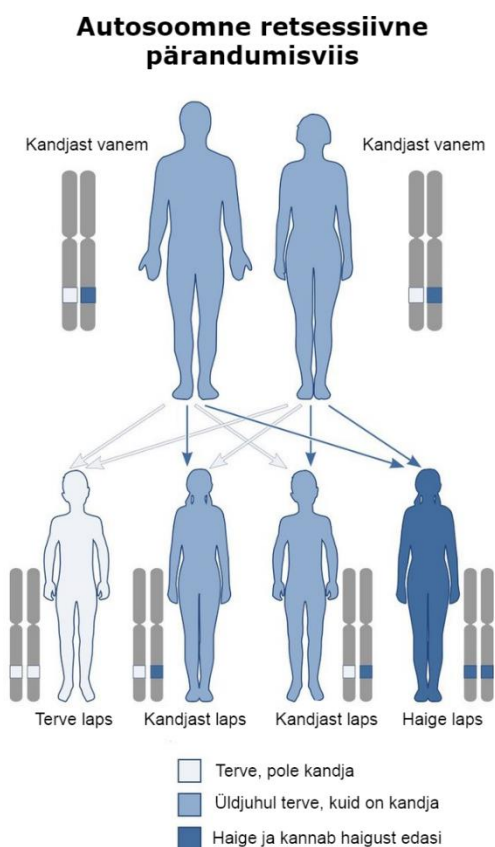
Alporti sündroomiga isik pärandab autosoom-dominantse vormi korral haigust põhjustava muutuse oma lastele järgmiste tõenäosustega:

- Kui partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%;
- Kui partner samuti homosügoot (liit-heterosügoot), siis 100%;
- Kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis väga madal, võrreldav tavapopulatsiooniga.

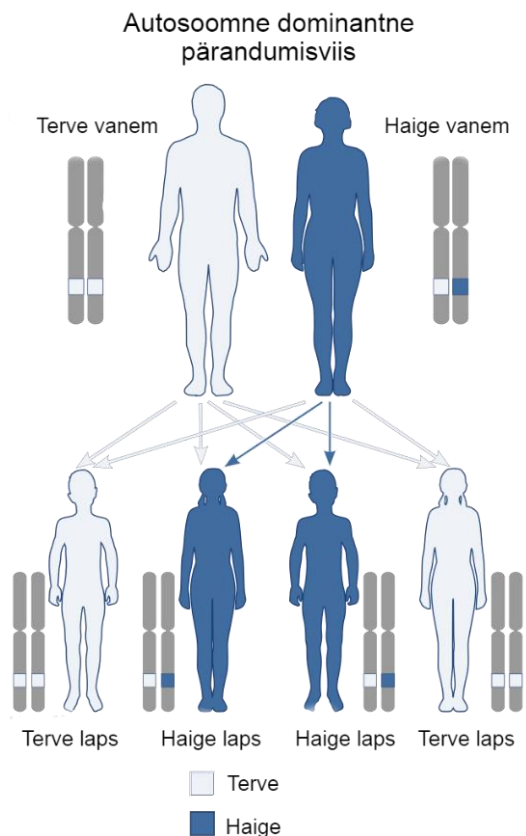
All olevatel joonistel on kujutatud Alporti sündroomi võimalikke pärandumismustreid.



Joonis 1. X-liiteline retsessiivne pärandumine. Modifitseeritud. Wikipedia, 2023



Joonis 2. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023



Joonis 3. Autosoomne dominantne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Kliiniline pilt

All olevas tabelis on kirjeldatud Alporti sündroomi kliinilisi alatüpe sõltuvalt pärandumismustrist.

X-liiteline (XLAS)	<p><i>Mehed: varajane mikrohematuuria, mikroalbuminuuria, makroproteinuuria, lõppstaadiumi neerupuudulikkuseks progresseerumine enne 40ndat eluaastat. Muud sümptomid (neeruvälised): kuulmislangus, silma hälbed (anterior lenticonus, makulopaatia, kornea endoteeli haavandid ja sarvkesta korduv erosioon), haruldastel juhtudel leiomüomatoos. Kuulmislangus areneb järk-järgult ning on tavaliselt märgatav kas vanemas kooliastmes või varases täiskasvanueas.</i></p> <p><i>Naised: varieerub asümptomaatilise haigusest kuni elukestva mikrokoopilise hematuuriani (säilunud neerufunktsiooniga) või neerupuudulikkuseni noores eas. Kuulmislangus ja silma hälbed on meestega võrreldes harvemad. Haruldastel juhtudel leiomüomatoos.</i></p>
Autosoom-retsessiivne (ARAS)	<p><i>Kliiniline pilt sarnaneb XLASist haaratud meeste sümptomaatikale. Osadel kandjatel võib kujuneda hematuuriaga kulgev õhukese basaalmembraani nefropaatia.</i></p>

Autosoom-dominantne (ADAS)	<i>Varieerub asümptomaatilisest haigusest (enamasti esineb perekondliku healoomulise hematuuriana) kuni proteiinuuria ja fokaalse segmentaalse glomeruloskleroosiga kulgevate vormideni. Lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni progresseerumine on tavaliselt aeglasem kui XLAS-i korral ning neeruvälised sümptomid on vähem levinud.</i>
----------------------------	--

Jälgimine ja ravi

Alporti sündroomi ravi on sümptomaatiline ning peamiseks eesmärgiks on aeglustada kroonilise neerupuudulikkuse lõppstaadiumisse progresseerumist. See hõlmab angiotensiini blokaadi (nt angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiini retseptori blokaatorid), diureetikume ja soolavaest dieeti. Raskematel juhtudel võib olla vajalik dialüüs ja neeruasendusravi. Soovitatud on regulaarne kuulmise ja nägemise kontroll. Vajadusel saab kasutada kuulmisaparaate ning silmaanomaaliate korral võidakse kaaluda kirurgilist sekkumist.

Prognosis

Prognosis sõltub kroonilise neerupuudulikkuse süvenemise kiirusest ja selle ravi tulemuslikkusest. Neeruvälised sümptomid võivad mõjutada üldist elukvaliteeti.

Kasutatud kirjandus

GeneReviews

Orpha.net