

Alport sendromu

Ahmet ÖZEL

S.Ü.T.F. Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, KONYA

ÖZET

Alport sendromunun moleküler temelleri, tanı ve tedavisindeki yenilikleri gözden geçirildi. kollajen IV protein dizisi ve ilgili genlerin yerlerinin bulunması, Alport sendromundaki çok farklı klinik bulgu ve belirtilen açıklanmasını sağlamış, tanı ve tedavide yeni yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olmuştur. İmmünohistokimyasal incelemeler Alport sendromunun X'e bağlı ve otozomal şekillerinin ayırdedilmesinde yardımcı olur. Şüpheli durumlarda genomik incelemeler yapılabilir. halen etkili bir tedavisi olmayan hastalıkla gen tedavisi ile ilgili çalışmalar gelecek için ümit vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alport sendromu, tip IV kollajen, son dönem böbrek yetmezliği.

SUMMARY

The recent developments involving the molecular basis, diagnosis and treatment of Alport's syndrome was reviewed. The determination of the nature of type IV collağen and localisation of its genes have provided new insights in the understanding of the different sign and symptoms of Alport's syndorme and helped to reach new approaches in diagnosis and treatment. Immunohistochemical examinations may help to distinguish the X linked and autosomal forms of Alport's syndrome. The genomic investigations may be required in suspected cases. In this disease with no effective treatment the gene therapy is promising.

Key Words: Alport's syndrome, type IV collagen, end stage renal failure.

TARİHÇESİ

Daha sonraları kendi adı ile anılacak olan bu hastalık hakkındaki gözlemlerini A. Cecil Alport ilk olarak 1927 yılında "herediter familyal veya konjental nefrit belirli bir antitedir. Sağırılık hemen bütün vakalarda bariz bir belirtidir. Ailenin erkek üyelerinin nefrit ve sağırılık gelişme eğilimi vardır ve kural olarak çok yaşamazlar. Kadınlarda sağırılık ve hematüri bulunur ve uzun süre yaşarlar..." şeklinde bildirmiştir (1).

Araştırmacılar yıllar boyunca Alport sendromundaki (AS) farklı klinik bulguları açıklayabilmek için uğraştılar. AS'lu hastaların glomerul bazal membranlarının (GBM) Goodpasture sendromlu hastalardaki anti-GBM antikorlarını bağlayamaması ve böbrek nakli yapılan AS'lu hastalarda anti-GBM antikorları gelişerek allograftın atılımı, AS'lu nativ böbrekte bazı antijenik yapıların bulunamayabileceğini düşündürdü (2). 1973 yılında

Spear (3) hastalığın glomerul, lens kapsülü ve iç kullaktaki bazal membranların bileşiminin belirleyici yapısal bir gendeki bir anormalliğe bağlı olabileceğini bildirdi. 1988 yılında AS'daki defektif genin X kromozomununuzun kolu üzerinde olduğu bulundu (4-6). 1990 yılında bazal membrandaki tip IV kollajenin a5 zincirini kodlayan bir gen bulunarak X kromozomu üzerindeki Alport geni bölgesine lokalize edildi (7,8).

Tip IV kollajenin genetiği ve biyokimyası Diğer bazal membranlar gibi GBM'da tip IV kollajen, laminin, nidojen (entaktin) ve proteoglikanlardan oluşan bir yapıya sahiptir. Tip IV kollajen sadece bazal membranlarda bulunan bir kollejenidir. Epitel ve endotel hücrelerde sentezlenip salına tip IV kollajen sadece bazal membranlarda bulunan bir kollejenidir. Epitel ve endotel hücrelerde sentezlenip salınan tip IV kollajen molekülleri biraraya gelerek poligonal bir ağ oluşturur ve nidojen aracılığı ile la-

Haberleşme Adresi: Dr. Ahmet ÖZEL, S.Ü.T.F. Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 14.02.2001

Yayına Kabul Tarihi : 03.05.2001

minin ağına bağlanır. bu yapıya heparan sülfat proteoglikan ve diğer glikoproteinlerin de katılması ile bazal membran meydana gelir. GBM'nin her iki tarafında da hücreler bulunur ve endotelial ve epitelial bazal membranların füzyonu ile, iki yanında lamina lusidaların yer aldığı çift kalınlıkta bir lamina densa olan üç katlı bir yapı şeklinde oluşur (1,9,10).

Tip IV kollejen molekülü, üç α zincirinden oluşan bir trimerdir. Genetik olarak birbirinden ayrı 6 çeşit tip IV kollajen molekülü tanımlanmış, bu zincirleri kodlayan genler ve dizileri belirlenmiştir (1,11). Her zincirin aminoasit (aa) yapısı ayrı olmakla birlikte, aralarında önemli yapı ve dizi benzerlikleri vardır. α (IV) zincirinde başlıca üç bölge bulunur.

Majir kollajenöz bölge: Yaklaşık 1400 aa'den oluşur. Her 3 aa'de bir glisin vardır. Üçlü heliks oluşumundaki rolünden dolayı glisin tekrarları önemlidir.

Karboksi terminal nonkollajenöz bölge: Yaklaşık 230 aa'den oluşur. Bu bölgede bulunan sistein, üçlü heliks oluşumu ve iki üçlü heliks molekülünün dimer oluşturmasında rol oynar.

Amino terminal nonkollajenöz bölge: 15-20 aa'den oluşur. Buradaki sisteinler 4 tane üçlü heliks molekülünün yanyana gelmesini sağlar (1,12,13).

Tip IV kollajen moleülleri arasındaki bu çeşitli bağlantılar, diğer matris glikoproteinlerinin yerleştiği ve hücrelerin tutunabildiği nonfibriler bir poligonal ağ oluşmasını sağlar (14).

Tip IV kollajen genleri

Tip IV kollejen genleri 3 ayrı kromozom üzerinde çiftler halinde yerleşirler. Kollajen4A1 (COL4a1), COL4A2 genleri 13., COL4A3 ve COL4A4 genleri 2. kromozom ve COL4A5 ve COL4A4 genleri 2. kromozom ve COL4A5 ve COL4A6 genleri de X kromozomu üzerinde bulunur ve herbiri kendisine ait α 1(IV), α 2(IV), α 3(IV), α 4(IV), α 5(IV) ve α 6(IV) zin-

cirlerinin yapılmasını sağlar. Genlerin 5' uçları, aralarında bazı düzenleyici motifler bulunmak üzere yanyana yerleşmiştir ve transkripsiyon birbirine zıt yönlerde gerçekleşir. her genin 3' ucundaki 5 ekzon, zincirin karbosi terminal nonkollajenöz bölgesini kodlar (1,11).

Tip IV kollajen dağılımı

Monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılarak tip IV kollajen zincirlerinin dağılımı incelenmiştir (15). α 1 (IV) ve α 2(IV) zincirleri bütün bazal membranlarda bulunur. α 3(IV) ve α 4(IV) zincirleri ise daha sınırlı bir şekilde, AS'da etkilenen veya etkilenebilecek olan GBM, anterior lens kapsülü ve iç kulaktaki çeşitli bazal membranlarda bulunur. α 1(IV) ve α 2(IV) zincirleri ile α 3(IV) ve α 4(IV) zincirlerin birlikte dağılımı, bunların bazal membranda birbirlerinden ayrı iki ağ oluşturduğunu düşündürmektedir. α 3(IV) ve α 4 (IV)'ün bulunduğu bütün bazal membranlarda aynı zamanda α 5(IV) zinciri de bulunur. α 3(IV), α 4(IV), α 5(IV) ağının selektif filtrasyonda rol oynayabileceği düşüncesi cazip olsa da, AS'da proteinürinin erken bir bulgu olmaması bunun aleyhindedir (1).

AS'da tip IV kollajen gen ve protein anormallikleri
Moleküler genetik olarak AS'nun iki şekli tanımlanmıştır.

1. COL4A5 loküsünde, başlıca α 5(IV) zincirin etkileyen mutasyonlar ile oluşan X'e bağlı dominant form (4-6, 16).
2. COL4A3 veya COL4A4 loküsündeki mutasyonlar ile oluşan otozomal resesif form (Tablo I) (1)

X'e bağlı dominant AS

COL4A5 geninin Xq22'de olduğu bulunmuştur (4-6). AS vakalarının % 85 kadarı X'e bağlı dominant kalımlı oluşur (10). COL4A5 mutasyonları yaklaşık % 50 vakada gösterilebilmiştir. Xq22 bölgesinde AS ile ilgili başka bir genin olup olmadığı ya da COL4A5 geni içerisinde kriptik mutasyonların olabileceği yer-

Tablo I: Alport sendromunun moleküler genetiği.

Kalıtım	Loküs	Etkilenen gen ürünü
X'e bağlı dominant	COL4A5	α 5(IV)
X'e bağlı dominant + leiomyomatozis	COL4A5 + COL4A6	α 5(IV) + α 6(IV)
Otozomal resesif	COL4A3 COL4A4	α 3(IV) α 4(IV)

lerin bulunup bulunmadığı belli değildir (1).

Delesyon ve diğer majör değişimler: COL4A5 loküsünde, çoğu delesyon olan majör değişiklikler %8-10 arasındadır. delesyonlar genin tamamı veya bir kısmında olabilir. Delesyon COL4A5 geninin ilk iki eksonunu da içine alırsa, AS ile birlikte diffüz leimiyomatozis gelişmektedir (17). Bunun sebebi henüz anlaşılamamıştır.

Missense ve diğer küçük mutasyonlar: AS ile birlikte olan COL4A5 mutasyonlarının çoğunluğunu küçük mutasyonlar (missense mutasyonlar, splice site mutasyonlar ve 10 baz çiftinden az delesyonlar) oluşturur (11).

Otomozal resesif AS

İkinci kromozom üzerindeki COL4A3 ve COL4A4 loküslerindeki mutasyonlar AS'lu ailelerde gösterilmiştir. Bugüne kadar bildirilen COL4A3 mutasyonları, genin 3' ucunda bulunmuştur.

Aile hikayesi yokluğunda tipik klinik ve patolojik bulgular varsa, özellikle genç bir kadında sağırılık, nefrotik sendrom veya böbrek yetmezliği gibi ağır hastalık belirtileri varsa, otomozal resesif AS'dan şüphelenilmelidir (1,11).

AS'da fenotip-genotip ilişkileri

X'e bağlı AS: Bildirilen mutasyonların çoğunda sensörinöral işitme kaybı ve jüvenil (31 yaşından önce) son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) vardır. (Tablo). COL4A5 delesyonu olan erkeklerde daima sağırılık ve erken dönemlerde böbrek yetmezliği olur. AS ile diffüz leimiyomatozis beraberliği, COL4A5 ve COL4A6 genlerinin her ikisinin de 5' uçlarının delesyonu durumunda olmaktadır. COL4A5 genindeki küçük mutasyonların doğunda da jüvenil SDBY ve

sağırılık vardır. Tek aminoasit değişiklikleri bile ağır bir fenotip ile sonuçlanabilir. Değişen aminoasit kadar, yerine gelen aminoasit de fenotip üzerine etkili olabilmektedir.

Bugüne kadar 5 ayrı COL4A5 mutasyonunu adulp tipi (31 yaşından sonra) SDBY ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bunlardan bazısında işitme normal olabilir (9,11).

Otomozal resesif AS: Fenotiplik bilgiler henüz çok fazla değildir. Ama COL4A3 mutasyonlarının cinsine bağlı olmaksızın jüvenil SDBY ve işitme kaybına yol açtığı görülmektedir (Tablo II).

AS'da bazal membran kollajenekspressyonu

X'e bağlı AS'lu erkeklerin GBM'da $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5(IV)$ zincirleri çoğunlukla bulunmaz ama $\alpha 1$ ve $\alpha 2(IV)$ zincirleri bulunur. X'e bağlı AS'lu heterozigot kadınlarda sıklıkla GBM'da $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5(IV)$ zincirleri bulunmazken, $\alpha 1$ ve $\alpha 2(IV)$ vardır. Bu gözlemler de bazal membranda iki ayrı tip IV kollajen ağı varlığını desteklemektedir.

Epidermal bazal membranlar normalde $\alpha 5(IV)$ zinciri içerirken, $\alpha 3$ ve $\alpha 4(IV)$ bulundurmazlar. X'e bağlı AS olan çoğu erkekte epidermal bazal membranlarda $\alpha 5$ bulunmaz, heterozigot kadınlarda ise mozaik bir durum vardır. X'e bağlı hastalığı olan erkeklerde lens kapsülünde $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5(IV)$ yokken, bazı hastalarda bulunur.

Otomozal resesif AS olan hastalarda GBM'da $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5(IV)$ bulunmaz, fakat Bowman kapsülü, distal tubuler bazal membran ve epidermal bazal membranda $\alpha 5(IV)$ bulunur. Bu boyanma paternleri X'e bağlı AS ve otomozal resesif AS ayırımında yardımcı olabilir.

Tablo II : Alport sendromunda fenotip-genotip ilişkileri

	X'e bağlı AS		Otomozal resesif AS	
	COL4A5(Majör)	COL'A(Mimör)		
SDBY				
Jüvenil	Hepsi	Çoğu	Hepsi	
Adult	Hiçberi	Bazen	Hiçbiri	
Sağırılık				
<30 yaş	Hepsi	Çoğu	Hepsi	
Göz defektleri	Çoğu	Nadir	?	

Bu gözlemler, varolduğu düşünülen $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ (IV) ağının içindeki zincirlerden birisini etkileyen mutasyon sonucunda sadece $\alpha 5$ zincirin değil, diğer iki zincirin dekspresyonunun önlenebileceğini göstermekle birlikte, kesin mekanizmalar henüz bilinmemektedir.

AS'da bazal membran lezyonlarının patogenezi

Bugün artık AS'daki bazal membran patolojisinin $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ (IV) zincirlerinden oluşan tip IV kollajen ağındaki anormalliklerden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu ağ, AS'lu hastaların bazal membranlarında çoğunlukla bulunmaz, olsa bile muhtemelen yapı ve fonksiyon olarak defektiftir. Tip IV kollajen ağındaki anormalliğin en belirgin göstergesi AS için spesifik olan anterior lentikonüstür. Bu, anterior lens kapsülünün inceltme ve frajilitesine bağlı olarak gelişir.

Hastalığın ilk renal belirtisi olan hematurü GBM'nin frajilitesini gösterir. Kollajen ağının yokluğu GBM'da incelmelere ve erken dönemde fokal yırtılmalara yol açabilir. Sonunda gelişen GBM kalınlaşması proteinüri ve böbrek yetmezliğinin açıklaması daha zordur. Tip IV kollajenin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirleri ile tip V ve tip VI kollajenin birikmesi bazal membran kalınlaşmasından sorumlu olabilir. Glomerullerde skleroz geliştikçe, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ (IV) zincirleri kaybolur ama tip V ve tip VI kollajen sebat eder, hatta birikebilir (1).

KLİNİK BULGULAR

AS çocuklukçağında her yaşta, hatta yenidoğan döneminde bile görülebilir. Ama daha çok 2. ve 3. dekatlarda kendini belli eder. Tekrarlayan hematurili çocukların %13-15 kadarında AS vardır. çocuklardaki kronik böbrek yetmezliğinin % 3'ü ve tüm yaşlarda transplantasyon yapılanların % 2-3'ünü AS vakaları oluşturmaktadır. Erkeklerde daha erken ve daha ağır bulgularla seyrederken, kızlarda mikroskopik hematurü ya da sadece sağırılık bulunabilir. % 85 vaka aile hikayesi pozitif olup, % 15 vaka yeni mutasyonlara bağlıdır (2, 10).

Renal bulgular

Hematurü: AS'un kadinal bulgusudur. Hasta erkeklerde devamlı mikroskopik hematurü vardır. Çoğunda ilk 20 yaş içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonlarının presipite ettiği makroskopik hematurü atakları olur. Hematurü muhtemelen doğumdan itibaren bulunur. İlk 10 yıl içinde hematurisi olmayan

erkek çocukların hasta olma ihtimali zayıftır. X'e bağlı AS için heterozigot olan kızlarda aralıklı hematurü bulunabilir, bunların % 10 kadarında ise hiç hematurü olmayabilir. Ototomal resesif AS olan hem erkek hem de kızlarda hematurü kalıcıdır. Ototomal AS için heterozigot olanlarda hematurinin insidans ve seyri bilinmemektedir (1).

Proteinüri: İlk birkaç yılda görülmez ama X'e bağlı AS'lu erkeklerde ve otosomal AS olan hem erkek hem de kızlarda sonunda kaçınılmaz olarak proteinüri gelişir. Yaşla birlikte giderek artar, nefrotik sendrom bile oluşabilir. X'e bağlı AS için heterozigot olan kızlarda ciddi proteinüri pek görülmez.

Hipertansiyon: Yaşla birlikte sıklık ve şiddeti giderek artar. Ototomal formda cinsiyet farkı yokken X'e bağlı olanda erkeklerde daha fazla görülür.

SDBY: İlerleme hızı değişken olmakla birlikte, X'e bağlı AS olan bütün erkeklerde sonunda SDBY gelişir. Aynı aile içinde benzer seyir bildirmişse de, bunun aksine bulgular da vardır. SDBY'nin geliştiği ortalama yaşın 31 yaşından önce ve sonra olmasına göre vakalar, juvenil ve adult tip olarak isimlendirilir. X'e bağlı AS olan kızlarda prognoz genellikle benignidir.

İleri yaşlara kadar sadece minimal böbrek hastalığı belirtileri ile gelebilirler. Çocukluk çağında gros hematurü, nefrotik sendrom ve elektron mikroskopide diffüz bazal membran kalınlaşması, ayrıca sensörinöral sağırılık ve anterior lentikonusun kadın hastalarda ilerleyici nefritin göstergeleri olduğu bildirilmiştir. İlerleyici nefriti olan kadınların çoğunda 50-75 yaşlarına kadar böbrek fonksiyonları yeterli olarak devam edebilir. Hafif hastalığı olanlarda gebeliğin olumsuz bir etkisi olmaz. Ancak daha ağır hastalarda gebelik, böbrek fonksiyonlarının kaybını hızlandırabilir. Resesif AS olan hem erkek hem de kızlarda ikinci ya da üçüncü on yılda SDBY gelişir (1,2).

İşitme kaybı

AS olan erkeklerde %55, kızlarda % 45 oranında bulunur. Çok geç ortaya çıkıp, yavaş ilerleyici olabilir. Konjenital değildir. X'e bağlı hastalığı olan erkeklerde geç çocukluk veya erken adolesan döneminde ortaya çıkabilir. AS'lu bir ailenin bir üyesinde işitme kaybı varsa, renal tutulum da vardır. X'e bağlı hasta kızlarda işitme kaybı daha az ve daha geç görülür. Ototomal hastalıkta ise, işitme kaybının sıklığı ve ilerleme hızında cins farklılığı yoktur. Beyinsapı

uyarılmış işitme potansiyeli çalışmaları, kohleanın etkilediğini göstermektedir (1).

Göz bozuklukları

Hastaların %15-30 kadarında görülür. Anterior lentikonus AS için patognomonik bir bulgudur. Lensin merkezi kısmının ön kapsül içine koni şeklinde çıkıntı yapmasıyla oluşur. Pupiller bölgenin merkezinde koyu bir disk olarak görülür ve "su içinde bir yağ damlası" diye nitelendirilir. % 75 oranında iki taraflıdır. Erkeklerde daha sık olmakla birlikte, kızlarda da görülebilir. Doğumda yoktur, çoğunlukla ikinci veya üçüncü dekatlarda ortaya çıkar. Anterior lentikonustan başka, perimaküler pigment değişiklikleri, korneada posterior polimorf distrofi denilen endotelial veziküller de görülebilir. Katarakt ve miyopide gelişebilir (1,2,18).

Diğer belirtiler

Yaygın leiomyomatozis: Düz kas dokusuna ait tümörlerdir. Bu güne kadar AS'lu 20 ailede bildirilmiştir. Özefagus, trakea, bronşlar ve hasta kadınlarda hemen daima genital sistem tutulumu vardır. Bilateral posterior subkapsüler katarakta bildirilmiştir. Disfaji, postprandial kusma, retrosternal veya epigastrik ağrı, tekrarlayan bronşit, dispne, öksürük ve stridor gibi belirtilerle daha çok geç çocukluk çağında ortaya çıkar. COL4A5 ve COL4A6 genlerinin her ikisinin 5' uçlarının delesyonu durumunda olmaktadır. Heterozigot kadınlarda leiomyomatozis, böbrek tutulumundan daha sabit bir bulgudur (1).

Hematolojik bozukluklar: Herediter nefrit ve sağırılık ile birlikte meagtrombositopeni daha çok X'e bağlı AS olan ailelerde görülmektedir. bazen aile hikayesi bulunmayabilir. Sebebi tam olarak açıklanamamıştır (19).

Penal Patolojik Bulgular

Işık mikroskopisi ve direkt immünfloresan incelemede patognomonik bir lezyon bulunmaz. İndirekt immünfloresan incelemede deri veya böbrek bulguları diagnostik olabilir. Elektron mikroskopideki esas bulgu, GBM'da değişken incelmeler, kalınlaşmalar ve katlanmalardır. Özellikle lamina densa düzensizliği, kalınlaşma, incelmeleri ve ayrılmaları görülür. AS'da esas değişikliğin lamina densa incelmeleri olduğu, ayrılmaların ise sekonder lezyon olduğu öne sürülmüştür (20). Epitelial hücrelerin ayaksı çıkıntılarında birleşmeler görülebilir. GBM kalınlığı

1200 nm'ye kadar çıkabilir. GBM değişiklikleri erkeklerde daha çok görülür. GBM'daki ayrılmaların postinfeksiyöz glomerulonefrit, fokal segmental glomerulosklerozis ve hyalinozis, IgA nefropatisi ve nefrotik sendromla birlikte olan mezengioproliferatif glomerulonefritte de görülebileceği unutulmamalıdır (1).

TANI

AS tanısı için çeşitli yaklaşımlar vardır. 1988 yılında yapılan bir çalışmada, belirlenen 4 kriterden 3'ünün bulunması tanı için yeterli sayılmıştır (9):

1. Ailede hematüri hikayesi; çoğunda, özellikle erkeklerde SDBY'ne gidiş.
2. Elektron mikroskopide GBM'da kalınlaşma ayrılmaları.
3. Çoğunlukla ilerleyici yüksek tonlarda sensörinöral sağırılık.
4. Anterior lentikonus ve perimaküler benekler.

Daha yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada da, 10 kriterden 4'ü varsa AS tanısı konulabileceği bildirilmiştir (Tablo III) (10).

AS'UN TEDAVİSİ

Halen AS'daki nefropatinin ilerlemesini yavaşlatacak etkin bir tedavi yoktur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) kullanılarak kontrollü, prospektif çalışmalar yapılmamıştır. Kan basıncı normal olup, belirgin proteinürisi olmayan, hematüri ile erken dönemdeki hastalar ile bariz proteinüri, hipertansiyonlu, ilerlemiş hastalığı olanlarda ACEİ ile çok merkezli bir çalışma düşünülebilir. Mezengial artma ve interstisyel fibrozisin önlenmesi, temel bozukluk devam etse bile hastalar için faydalı olabilir (1).

AS'da gen tedavisi hakkında çalışmalar sürdürülmektedir. Adenovirüs vektör olarak kullanılarak domuz glomerullerine % 85'e varan oranlarda gen transferi sağlanabilmiştir. Samoyed cinsi köpeklerde tanımlanan, AS'nun hem X'e bağlı, hem de otozomal şekilleri, deneysel çalışmalar için uygun bir hayvan modeli oluşturmaktadır. Böbreğin ayrı bir dolaşımının olması, hedef dokunun en azından şimdilik sadece glomeruller olması, tip IV kollajenin dönüşüm (turnover) hızının yaklaşık 1 yıl gibi uzun bir süre olması gen tedavisinin gelecekte etkin bir tedavi yolu olacağı hakkındaki ümitleri artırmaktadır (10).

AS'da renal transplantasyon

AS'lu hastalarda nakledilen böbrekte anti-GBM nefriti gelişmesi nadir ama ciddi bir durumdur. %3-4

Tablo III : Alport sendromu tanı kriterleri

1. 1. derece bir akraba veya herhangi bir erkek akrabada nerit varlığı.
2. IgA nefropatisi veya ince GBM hastalığı, polikistik böbrek hastalığı gibi muhtemelen kalıtsal bir nefropati yokluğunda persisten hematüri olması.
3. 2000-8000 Hz aralığında bilateral sensörinöral işitme kaybı. Tedricen gelişir, erken çocuklukta yoktur, çoğunlukla 30 yaşından önce bulunur.
4. COL4A3, 4 veya 5'te bir mutasyon bulunması.
5. Glomeruler veya epidermal bazam membranda Alport te epitoplalarının kısmı veya tam yokluğu.
6. GBM'da yaygın ince yapı değişiklikleri, özellikle kalınlaşma, incelleme ve ayrılmalar.
7. Anterior lentikonus, posterior subkasüler katarakt, posterior polimort distrofi ve retinal beneklenme gibi göz lezyonları.
8. İndeks vakanın en az iki aile üyesinde SDBY'ne gidiş.
9. Makrotrombositopeni veya granülositik inklüzyonlar.
10. Özefagus veya dışı genital sistemde yaygın leiomyomatozis.

oranında görüldüğü bildirilmektedir. Vakaların %75'inde ilk yıl içinde ortaya çıkar ve bunların yaklaşık dörtte üçünde irreversible graft kaybı olur. Plazmaferez ve siklofosfamidin biraz faydası olabilir. Anti-GBMN nefritinin daha çok erkeklerde, işitme kaybı olanlarda ve 30 yaşından önce SDBY gelişenlerde olduğu gösterilmiştir. Ancak bunlar zaten renal transplant gerektiren vakaların özellikleri olduğu için, anti-GBM nefritin itahmin değeri sınırlıdır. Yine de işitmesi normal olanlarda, SDBY geç dönemde ortaya çıkanlarda ve kadınlarda riskin az olduğu söylenebilir. Yeniden nakil yapılanlarda ise anti-GBM nefriti tekrarlama riski çok yüksektir.

Anti-GBM antikollarının hedefinin $\alpha 5(IV)$ zincirinin karboksi terminal nonkollajenöz bölgesi olduğu bulunmuştur. AS'lu hastalarda en çok %16 olan COL4A5 mutasyon oranı, nakil sonrası anti-GBM nefriti oluşan hastalar arasında %50'ye kadar

çıkılmaktadır. Yine de COL4A5 mutasyonu olması, renal transplantasyona bir kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir (1).

Anti-GBM nefriti gelişen iki kadın hastada COL4A3 mutasyonu olduğu gösterilmiştir (23).

Verici seçimi: İlk nakilde canlı böbreği tercih edilmelidir. Ancak anti-GBM nefritine bağlı graft kaybı olmuşsa, bir daha canlıdan böbrek nakli yapılmamalıdır. Heterozigot COL4A5 mutasyonu olan kadınlarda, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği varsa, bu kişilerden böbrek alınmamalıdır. İşitme ve böbrek fonksiyonları normal olup, hematürisi olanlarda ise tek taraflı nefroktominin uzun süredeki etkileri bilinmemektedir. Ancak böbrek yetmezliği gelişme riskinin, olağan vericilere göre daha yüksek olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (1).

KAYNAKLAR

1. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;50: 1445-63.
2. Kissane JM, bernstein J. Hereditary nephritis. Edelman CM (editor). *Pediatric kidney disease*. Little Brown and Company, Boston, 1992. p. 1159-70.
3. Spear GS. Alprt's syndrome: a consideration of pathogenesis. *Clin Nephrol* 1973;1:336-7.
4. Atkin CL, Hassdedt SJ, Menlove L, Mapping of Alport syndrome to the long arm of the X chromosome. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 249-55.
5. Brunner H, Schroder C, Van-Bennekom C, Localisation of the gene for X-linked Alport's syndrome. *Kidney Int* 1988; 34: 507-10.
6. Flinten FA, Cameron JS, Chantler C, Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 1988; 2: 1005-7.
7. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Identification of mutations the COL4A5 collağen gene in Alport syndrome. *Science* 1990; 248: 1224-7.
8. Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Identification of a distinct type IV collagen α chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosomelinked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1606-10.
9. Smeets HJ, Knoers VV, van de Heuvel LP, Hereditary disorders of the glomerular basement membrane. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 779-88.

10. Tryggvason K, Heikkila P, Petterson E, Can Alport syndrome be treated by gene therapy? *Kidney Int* 1997; 51: 1493-9.
11. Gautrier B, Kashtan CH. Hereditary nephropathies. Gonnick HC (editor). *Current Nephrology*. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc, 1996. p. 127-67.
12. Leinonen A, Maryama M, Mochizuki T, Complete primary structure of the human type IV collagen $\alpha 4(\text{IV})$ chain. *J Biol Chem* 1994; 269: 26172-7.
13. Tsilibary E, Charonis A. The role of the main non-collagenous domain (NC1) in type IV collagen self-assembly. *J Cell Biol* 1986; 103: 2467-73.
14. Aumailley M, Timpl R. Attachment of cells to basement membrane collagen type IV. *J Cell Biol* 1986; 103: 1569-75.
15. Butkowski RJ, Wieslander J, Kleppel M, Basement membrane collagen in the kidney: Regional localization of novel chains related to collagen IV. *Kidney Int* 1989; 35: 1195-202.
16. Netzer KO, Renders L, Zhou J, Deletions of the COL4A5 gene in patients with Alport syndrome. *Kidney Int* 1992; 42: 1336-44.
17. Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, Deletion of the paired $\alpha 5(\text{IV})$ and $\alpha 6(\text{IV})$ collagen genes in inherited smooth muscle tumors. *Science* 1993; 261: 1167-9.
18. Thompson SM, Deady JP, Willshaw HE, Ocular signs in Alport's syndrome. *Eye* 1987; 1: 146-53.
19. Brivet F, Girot R, Barbanel C, Hereditary nephritis associated with May-Hegglin anomaly. *Nephron* 1981; 29: 59-62.
20. Rumpelt HJ. Alport's syndrome: Specificity and pathogenesis of glomerular basement membrane alterations. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 422-7.
21. Kohaut EC, Singer DB, Nevels BK, The specificity of split renal membranes in hereditary nephritis. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100: 475-9.
22. Gobel J, Olbricht CJ, Offner G, Kidney transplantation in Alport's syndrome: Longterm outcome and allograft anti-GBM nephritis. *Clin Nephrol* 1992; 38: 299-304.
23. Ding J, Stitzel J, Berry P, Autosomal recessive Alport syndrome: Mutation in the COL4A3 gene in a woman with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1714-7.