

Κολλαγονοπάθειες τύπου IV: Νεφροπάθεια λεπτής βασικής μεμβράνης και σύνδρομο ALPORT

Α. Φούντογλου¹
Κ. Στυλιανού²
Κ. Δέλτας³
†Χ. Κασιόνας⁴

¹ Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης
«Nephroxenia Dialysis Center»
Κέρκυρας

² Νεφρολογική κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Ηρακλείου

³ Molecular Medicine Research
Center and Laboratory of
Molecular and Medical
Genetics, Department of
Biological Sciences, University
of Cyprus, Nicosia, Cyprus

⁴ Νεφρολογική Κλινική,
Μποδοσάκειο Νοσοκομείο
Πτολεμαΐδας

Περίληψη

Το Σύνδρομο Alport και η Νεφροπάθεια Λεπτής Βασικής Μεμβράνης (ΝΛΒΜ) αποτελούν τα δυο άκρα της ίδιας γενετικής διαταραχής, που οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων του κολλαγόνου τύπου IV. Κλασικά οι άντρες που φέρουν μεταλλάξεις του X-φυλοσύνδετου γονιδίου COL4A5 αναπτύσσουν το σύνδρομο Alport, το οποίο χαρακτηρίζεται από προοδευτική χρόνια νεφρική νόσο και εξωνεφρικές εκδηλώσεις, ενώ οι γυναίκες ετεροζυγώτες που φέρουν τις ίδιες μεταλλάξεις θεωρούνται φορείς του X-φυλοσύνδετου Συνδρόμου Alport και εμφανίζουν ηπιότερη κλινική εικόνα. Από την άλλη μεριά άντρες και γυναίκες ομοζυγώτες ή σύνθετοι ετεροζυγώτες για μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3 και COL4A4 αναπτύσσουν την αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή του Συνδρόμου Alport ενώ οι αντίστοιχοι ετεροζυγώτες για αυτές τις μεταλλάξεις αναπτύσσουν είτε την αυτοσωματική επικρατούσα μορφή του συνδρόμου ή Νεφροπάθεια Λεπτής Βασικής Μεμβράνης. Εντούτοις στην καθ' ημέρα κλινική πράξη οι γενετικές αυτές οντότητες δεν είναι εύκολα διακριτές ενώ η ύπαρξη σημαντικής αναντιστοιχίας μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου καθιστά πολλές φορές τη διάγνωση προβληματική. Στην περίπτωση μάλιστα της ΝΛΒΜ νεότερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ ενός αυξημένου κινδύνου εγκατάστασης χρόνιας νεφρικής βλάβης, γεγονός το οποίο έρχεται σε αντίθεση με την έως τώρα διαδεδομένη αντίληψη περί της καλοήθους φύσης και πορείας της νοσολογικής αυτής οντότητας. Απαιτείται λοιπόν ένας εννοιολογικός επαναπροσδιορισμός των διαταραχών αυτών σε συνδυασμό με την εισαγωγή και υιοθέτηση συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών, ώστε να βελτιωθεί η φροντίδα των ασθενών και να επιλυθούν διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα που συνήθως ανακύπτουν στην πορεία των νοσημάτων αυτών.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Alport, ΝΛΒΜ, κολλαγόνο τύπου IV, κολλαγονοπάθειες τύπου IV, Χρόνια Νεφρική Νόσος.

Εισαγωγή

Η Νεφροπάθεια Λεπτής Βασικής Μεμβράνης (ΝΛΒΜ) και το Σύνδρομο Alport (ΣΑ) αποτελούν φαινοτυπικές εκφράσεις της ίδιας γονοτυπικής οντότητας, δηλαδή μεταλλάξεων στα γονίδια του κολλαγόνου τύπου IV και συγκεκριμένα των γονιδίων COL4A3, COL4A4 και COL4A5 που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες α3, α4 και α5 αντίστοιχα. Αν και μέχρι πρόσφατα υπήρχε η τάση στη διεθνή βιβλιογραφία ξεχωριστής αναφοράς στα δυο αυτά αιματουρικά

σύνδρομα, με το ΣΑ να αποτελεί τη σοβαρή έκφραση των διαταραχών του Κολλαγόνου IV και την ΝΑΒΜ να σχετίζεται με περισσότερο καλοήγη πορεία, εντούτοις φαίνεται πως οι διαταραχές αυτές αποτελούν τις ακραίες κλινικές εκφράσεις ενός κοινού γονοτύπου με την ύπαρξη πολλών ενδιάμεσων κλινικών μορφών. Ο τύπος της μετάλλαξης, ο τρόπος κληρονομικότητας καθώς και η παρουσία τροποποιητικών γονιδίων καθορίζει τελικά το φαινότυπο του συνδρόμου με τα δυο άκρα της να αντιστοιχούν, από τη μια, στο κλασικό ΣΑ, με πρόωμη εγκατάσταση Χρόνιας Νεφρικής Νόσου Τελικού Σταδίου (ΧΝΝΤΣ), παρουσία εξωνεφρικών εκδηλώσεων και απουσία κολλαγόνου α3α4α5 (IV) στις Σπειραματικές Βασικές Μembrάνες και από την άλλη στην καλοήγη κλινική έκφραση της ΝΑΒΜ, την Καλοήγη Οικογενή Αιματουρία.

Φαίνεται λοιπόν πως ο όρος «Κολλαγονοπάθειες τύπου IV» είναι περισσότερο συμβατός με τη μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια που χαρακτηρίζει τις αιματουρικές αυτές παθήσεις. Συντοίς άλλους νεότερα δεδομένα τα οποία αποκαλύπτουν τον αυξημένο κίνδυνο προοδευτικής Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ) σε ασθενείς με τη διάγνωση της καλοήθους αιματουρίας ή ΝΑΒΜ επιβάλλει τον επανακαθορισμό της ονοματολογίας προκειμένου να απεγκλωβιστεί ο κλινικός γιατρός από στερεότυπα εννοιολογικά σχήματα, τα οποία αφενός δημιουργούν στον ασθενή τη ψευδαίσθηση της μη νόσου και αφετέρου δεν επιτρέπουν τη στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών, την ανάδειξη παραγόντων κινδύνου εξέλιξης της νόσου και εν τέλει την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση στα πρώιμα στάδια της εξελισσόμενης ΧΝΝ, ώστε να επιβραδυνθεί η φυσική της πορεία προς τη ΧΝΝΤΣ.

Κολλαγόνο τύπου IV

Οι βασικές μεμβράνες αποτελούν υψηλής διαφοροποίησης δομές εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε ποικίλες κυτταρικές λειτουργίες, όπως η κυτταρική ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η αύξηση και η μετανάστευση των κυττάρων¹. Η Σπειραματική Βασική Μembrάνη (ΣΒΜ) αποτελεί μια ιδιαίτερη περίπτωση βασικής μεμβράνης καθώς εμφανίζει σημαντικό πάχος (300-350 nm), παρεμβάλλεται μεταξύ του σπειραματικού θυριδωτού ενδοθηλίου και του σπλαγχνικού επιθηλίου της κάψας

του Bowman (ποδοκύτταρα) και αποτελεί το προϊόν της σύντηξης δυο διακριτών βασικών μεμβρανών που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ποδοκύτταρα. Η ΣΒΜ παρέχει μηχανική στήριξη στα δομικά στοιχεία του σπειράματος, συμμετέχει στο σπειραματικό ηθμό διήθησης, μέσω του οποίου πραγματοποιείται η υπερδιήθηση του πλάσματος και η αρχική φάση της παραγωγής των σφρών, και δια των πρωτεϊνικών της συστατικών αλληλεπιδρά με κυτταρικούς υποδοχείς, προσαρμόζοντας τις κυτταρικές λειτουργίες στα εξωτερικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος.

Το κολλαγόνο τύπου IV αποτελεί δομική πρωτεΐνη της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και κύριο συστατικό όλων των βασικών μεμβρανών. Μέσω ενδο- και διαμοριακών αλληλεπιδράσεων σχηματίζει ένα εκτεταμένο εξωκυττάριο δίκτυο το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη δομική και λειτουργική ακεραιότητα της βασικής μεμβράνης καθώς και σε μια σειρά κυτταρικών λειτουργιών (σύνδεση, μετανάστευση, διαφοροποίηση). Μια από τις σημαντικές διαμοριακές συνδέσεις είναι και οι χημικοί δεσμοί σουλφιλιμίνης (S = N) οι οποίοι ενώνουν κατάλοιπα των αμινοξέων μεθειονίνη (Met) και λυσίνη (Lys) μεταξύ των αλυσίδων των ετεροτριμερών και σταθεροποιούν το δίκτυο του κολλαγόνου. Ο σχηματισμός των δεσμών αυτών πραγματοποιείται με τη δράση της περοξειδασίνης η οποία ανευρίσκεται στις βασικές μεμβράνες και καταλύει το σχηματισμό του υποαλογονώδους οξέος ως ενδιάμεσου στην οξειδωση της Met². Νεότερα δεδομένα δείχνουν πως το ένζυμο της περοξειδασίνης ενδέχεται να συμμετέχει στην παθογένεση του ΣΑ μέσω της υπερπαραγωγής του υποαλογονώδους οξέος, ενός ισχυρού οξειδωτικού παράγοντα ο οποίος σε σημαντικές ποσότητες ασκεί διαλυτική δράση στις ΣΒΜ και πιθανώς συμβάλλει στη θραυματοποίηση τους³.

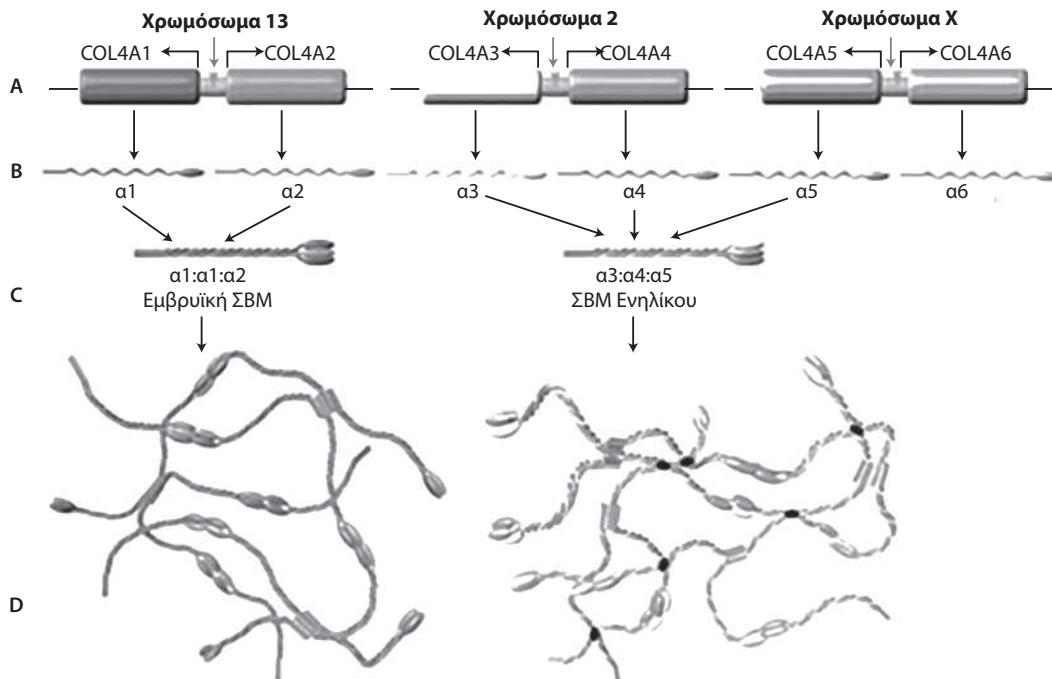
Το Κολλαγόνο IV αποτελείται από 3 αλυσίδες α οι οποίες διαπλέκονται μεταξύ τους σχηματίζοντας μια τριμερή δομή (τριπλή έλικα). Κάθε αλυσίδα περιλαμβάνει τρία τμήματα: ένα μακρύ κολλαγονούχο πεδίο, το οποίο αποτελείται από 1400 περίπου αμινοξέα, ένα αμινοτελικό μικρό σφαιρικό πεδίο 140 αμινοξέων, πλούσιο σε κατάλοιπα αμινοξέων κυστεΐνης και λυσίνης (7S) και ένα μεγαλύτερο καρβοξυτελικό σφαιρικό πεδίο 230 αμινοξέων (NC1), το οποίο συμμετέχει στη συναρμολόγηση των προτομερών του κολλαγόνου⁴. Το κολλαγονού-

χο πεδίο χαρακτηρίζεται από την επανάληψη της χαρακτηριστικής τριπλέτας Γλυκίνη (Gly)-X-Y. Η παρουσία της γλυκίνης ανά 3 αμινοξέα είναι σημαντική, καθώς αποτελεί το μικρότερο σε μέγεθος αμινοξύ, γεγονός που επιτρέπει την τοποθέτηση του στο κέντρο της τριπλής έλικας και την πραγματοποίηση της συναρμολόγησης του μορίου⁵. Μεταλλάξεις που οδηγούν στην αντικατάσταση της γλυκίνης από περισσότερο ευμεγέθη αμινοξέα οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις καθώς διαταράσσεται η φυσιολογική συναρμολόγηση των πρωτομερών⁶.

Υπάρχουν 6 διαφορετικές πρωτεϊνικές αλυσίδες (α1 έως α6) οι οποίες κωδικοποιούνται από 6 διαφορετικά γονίδια (COL4A1 έως COL4A6) και οδηγούν στο σχηματισμό τριών κύριων ελικοειδών πρωτομερών: α1α1α2, α3α4α5 και α5α5α6 (Εικ. 1). Η συναρμολόγηση των ετεροτριμερών αυτών πραγματοποιείται εντός του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ) και στη συνέχεια ακολουθεί διμερισμός των πρωτομερών, μέσω αλληλεπιδράσεων των σφαιρικών πεδίων NC1, και σχηματισμός εξαμερών τα οποία σταθεροποιούνται μέσω ποικίλων υδρόφιλων και υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων^{7,8}. Αυτά τα συμπλέγματα των πρωτομερών στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, διαπλέκονται μεταξύ τους και σχηματίζουν το δίκτυο του κολλαγόνου το οποίο εμφανίζει σημεία σύνδεσης τόσο με άλλα πρωτεϊνικά

συστατικά των βασικών μεμβρανών (π.χ. λαμινίνη) όσο και με διαμεμβρανικές πρωτεΐνες της κυτταρικής επιφάνειας (π.χ. ιντεγκρίνες).

Κατά την εμβρυογένεση τα ετεροτριμερή α1α1α2 του Κολλαγόνου τύπου IV εκφράζονται σε όλες τις βασικές μεμβράνες του οργανισμού, αλλά σταδιακά αντικαθίστανται μερικώς από τα ετεροτριμερή α3α4α5 στις ΣΒΜ, στον κοχλία, στον οφθαλμό, στους όρχεις και στους πνεύμονες και από τα ετεροτριμερή α5α5α6 στην κάψα του Bowman, στο δέρμα, στον οισοφάγο και στα λεία μυϊκά κύτταρα⁹, προσφέροντας μεγαλύτερη δομική σταθερότητα καθώς οι αλυσίδες α1α1α2 είναι περισσότερο ευάλωτες στην ενδοπρωτεόλυση¹⁰. Λόγω της φυσιολογικής αυτής μεταστροφής του τύπου του κολλαγόνου τύπου IV οι ώριμες ΣΒΜ των ενηλίκων περιέχουν δυο διακριτές μοίρες με διαφορετική κολλαγονική σύνθεση: μια λεπτότερη υποενδοθηλιακή μοίρα η οποία αποτελείται κατά βάση από αλυσίδες α1 και α2 και μια παχύτερη υποεπιθηλιακή μοίρα στην οποία επικρατούν οι αλυσίδες α3, α4 και α5¹¹. Η διαφοροποίηση αυτή στην κατανομή των αλυσίδων του κολλαγόνου IV κατά μήκος της ΣΒΜ αντανακλά και τον κυτταρικό τύπο που εμπλέκεται στην παραγωγή τους, καθώς τα ετεροτριμερή α1α1α2 παράγονται και από τους τρεις τύπους πειραματικών κυττάρων (ποδοκύτταρα, εν-



Εικόνα 1. Κολλαγόνο τύπου IV: γονίδια, αλυσίδες, πρωτομερή.

δοθηλιακά και μεσαγγειακά κύτταρα), ενώ τα ετεροτριμερή α3α4α5 παράγονται αποκλειστικά από τα ποδοκύτταρα¹². Εξού και η υποεπιθηλιακή υπερχή των τελευταίων.

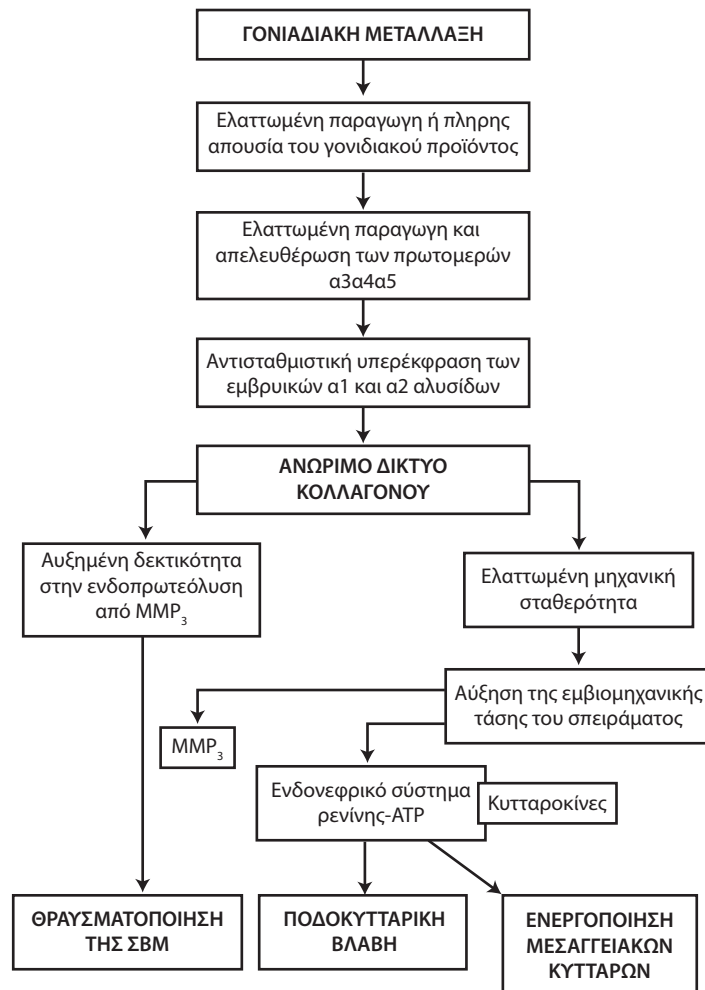
Κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί

Η παθογένεση των Κολλαγονοπαθειών τύπου IV εμπλέκει 3 βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς:

- Την ανεπαρκή σύνθεση των φυσιολογικών ετεροτριμερών α3α4α5 και την αντικατάσταση του δικτύου του κολλαγόνου από τα ετεροτριμερή α1α1α2, γεγονός το οποίο καθιστά τις ΣΒΜ λιγότερο σταθερές και περισσότερο ευάλωτες στην ενδοπρωτεόλυση.
- Την έκτοπη παραγωγή παθολογικής λαμνίνης.
- Τη διαταραχή της επικοινωνίας μεταξύ ποδοκυτάρων και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.

1. Απουσία των ετεροτριμερών α3α4α5

Οι μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3, COL4A4 και COL4A5 αποτελούν το πρωταρχικό παθογενετικό γεγονός στην ανάπτυξη των Κολλαγονοπαθειών τύπου IV (Εικ. 2). Ανάλογα με τον τύπο της μετάλλαξης παρατηρείται πλήρης απουσία ή ελάττωση της παραγωγής των αντίστοιχων γονιδιακών προϊόντων στις βασικές μεμβράνες των σπειραμάτων, των σωληναρίων, του δέρματος, του έσω ωτός και του οφθαλμού. Είναι χαρακτηριστικό πως η ελαττωμένη παραγωγή της μιας αλυσίδας του Κολλαγόνου (π.χ. της αλυσίδας α5 στο Χ-φυλοσύνδετο ΣΑ) οδηγεί στην ελαττωμένη έκφραση ολόκληρου του πρωτομερούς (π.χ. του α3α4α5 στο Χ-φυλοσύνδετο ΣΑ) παρά το γεγονός πως η ενδοκυττάρια έκφραση των υπόλοιπων μη μεταλλαγμένων γονιδίων λαμβάνει χώρα κανονικά. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η συναρμολόγηση των πρωτομερών στο



Εικόνα 2. Κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί στις κολλαγονοπάθειες τύπου IV.

ΕΔ αποτελεί υποχρεωτικό γεγονός για την απελευθέρωση όλων των αλυσίδων στον εξωκυττάριο χώρο και πως η μετάλλαξη του ενός γονιδίου και η επακόλουθη ελάττωση της παραγωγής της αντίστοιχης αλυσίδας αποτρέπει την ενσωμάτωση και των άλλων δυο φυσιολογικών αλυσίδων στην τριπλή έλικα του πρωτομερούς¹³.

Η ελαττωμένη παραγωγή και απελευθέρωση των πρωτομερών α3α4α5 από τα ποδοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την αντισταθμιστική υπερέκφραση των εμβρυικών α1 και α2 αλυσίδων. Το ανώριμο αυτό δίκτυο κολλαγόνου, αν και επιτρέπει στα πρώτα χρόνια της ζωής, κάποιου βαθμού λειτουργική επάρκεια της ΣΒΜ, με την πάροδο του χρόνου πυροδοτεί παθολογικές αντιδράσεις, οι οποίες οδηγούν τελικά στην πάχυνση και θραυσηματοποίηση της ΣΒΜ, στην επέκταση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας και τελικά στη σκλήρυνση ολόκληρου του σπειράματος. Είναι εντυπωσιακό βέβαια το γεγονός πως η έκκριση ετεροτριμερών α3α4α5 από τα ποδοκύτταρα σε μια ήδη σχηματισμένη, παθολογική ΣΒΜ μπορεί να αποκαταστήσει το ώριμο δίκτυο του κολλαγόνου, να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και να επιμηκύνει τη διάρκεια ζωής αναδεικνύοντας την πλαστικότητα που διαθέτει η ΣΒΜ¹⁴.

Έχουν διατυπωθεί διάφορες παθογενετικές θεωρίες προκειμένου να εξηγήσουν τον τρόπο με τον οποίο το ανώριμο δίκτυο κολλαγόνου οδηγεί τελικά στις μείζονες σπειραματικές βλάβες του συνδρόμου. Όλες πάντως οι θεωρίες αναγνωρίζουν το γεγονός πως το δίκτυο αυτό του κολλαγόνου καθιστά τη ΣΒΜ περισσότερο πορώδη και δεκτική στην ενδοπρωτεόλυση από πλασματικές μεταλλοπρωτεάσες (MMPs)¹⁰. Η αυξημένη αυτή δεκτικότητα στην ενδοπρωτεόλυση πιθανώς οφείλεται στον μικρότερο αριθμό διαμοριακών δεσμών (crosslinks) που σχηματίζονται στο δίκτυο του κολλαγόνου α1α1α2¹⁵, γεγονός το οποίο ελαττώνει τη μηχανική σταθερότητα της ΣΒΜ, οδηγώντας στην προοδευτική θραυσηματοποίηση και πάχυνσή της. Οι μεταλλοπρωτεάσες εκφράζονται σημαντικά στις ΣΒΜ των ασθενών με Alport και ο ρόλος τους στην παθογένεση της νεφρικής βλάβης επιβεβαιώθηκε σε μια σειρά μελετών, στις οποίες η χορήγηση αναστολέων των MMPs προκαλούσε επιβράδυνση της σπειραματικής βλάβης^{16,17}. Αξίζει να σημειωθεί πάντως πως η ευεργετική αυτή δράση των αναστολέων παρατηρούνταν στα αρχικά στάδια της νόσου, πριν την εγκατάσταση της πρωτεϊνουρίας, καθώς

μετά την εκδήλωση της τελευταίας η χορήγηση των αναστολέων των MMPs οδηγούσε σε επιτάχυνση της νεφρικής βλάβης. Το παράδοξο αυτό φαινόμενο εξηγείται εν μέρει από το γεγονός πως από ένα σημείο και μετά, όταν η ίνωση αρχίζει να επεκτείνεται στο νεφρικό παρέγχυμα, οι MMPs ασκούν προστατευτική δράση μέσω της αποδόμησης του ινωτικού στοιχείου.

Ένας άλλος μηχανισμός μέσω του οποίου το ανώριμο δίκτυο κολλαγόνου πυροδοτεί παθολογικές αντιδράσεις είναι η λέπτυνση και η απώλεια της μηχανικής σταθερότητας της ΣΒΜ, η οποία οδηγεί στην αύξηση της εμβιομηχανικής τάσης που ασκείται στα σπειραματικά κύτταρα ακόμα και κάτω από συνθήκες φυσιολογικής ενδοσπειραματικής πίεσης. Καθώς η νεφρική βλάβη εξελίσσεται η απώλεια νεφρώνων και η συνακόλουθη αύξηση της ενδοσπειραματικής υδροστατικής πίεσης στους εναπομείναντες νεφρώνες επιτείνει ακόμα περισσότερο την βλαπτική επίδραση της ανώριμης και ελαστικής ΣΒΜ στα σπειραματικά κύτταρα. Η αυξημένη εμβιομηχανική τάση οδηγεί στην αυξημένη έκφραση MMPs και κυτταροκινών από τα ποδοκύτταρα¹⁸, στην ενεργοποίηση των μεσαγγειακών κυττάρων με επέκτασή τους στις τριχοειδικές αγκύλες του σπειραματικού θυσάνου, διαδικασία η οποία διαμεσολαβείται από την ιντεγκρίνη α1β1¹⁹ και την ενδοθηλίνη-1²⁰, και στην ενεργοποίηση του ενδονεφρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης II, το οποίο πέραν των άλλων δράσεων προκαλεί ποδοκυτταρική βλάβη και αύξηση της απόπτωσης των ποδοκυττάρων²¹.

Το ανώριμο δίκτυο κολλαγόνου φαίνεται, επίσης, πως επηρεάζει και τα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια τόσο στα σπειραματικά ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και στα γειτονικά ποδοκύτταρα, μεταβάλλοντας τις κυτταρικές αποκρίσεις στα εξωτερικά ερεθίσματα²². Συγκεκριμένα τα ποδοκύτταρα ανιχνεύουν το ανώριμο αυτό δίκτυο κολλαγόνου, μέσω των ιντεγκρινών και των υποδοχέων DDR1, και αυξάνουν την παραγωγή κυτταροκινών και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.

2. Ο ρόλος της Λαμινίνης

Η λαμινίνη αποτελεί μια από τις κύριες πρωτεΐνες των βασικών μεμβρανών, συμπεριλαμβανομένης και της ΣΒΜ. Σχηματίζει τον πρωτεϊνικό σκελετό γύρω από τον οποίο οργανώνονται οι υπόλοιπες πρωτεΐνες και πέρα από τις στηρικτικές της λειτουργίες, συμμετέχει και στη μετάδοση ενδοκυτ-

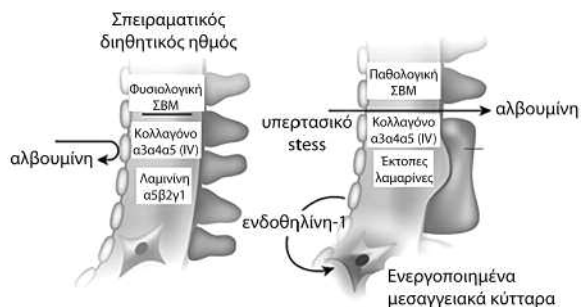
τάριων σημάτων στα υπερκείμενα κύτταρα (π.χ. ποδοκύτταρα στην περίπτωση της ΣΒΜ), μέσω των αλληλεπιδράσεων της με τις ιντεγκρίνες και τις δυστροπογλυκάνες και της αλληλεπίδρασης των τελευταίων με την ακτινίνη του κυτταροσκελετού. Εκκρίνεται ως αβγ ετεροτριμερές και η δομή της σταθεροποιείται από εσωτερικούς δισουλφιδικούς δεσμούς. Υπάρχουν 5 α (LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMA4 και LAMA5), 4 β (LAMB1, LAMB2, LAMB3 και LAMB4) και 3 γ (LAMC1, LAMC2 και LAMC3) πρωτεϊνικές αλυσίδες, οι οποίες διαπλέκονται μεταξύ τους προκειμένου να σχηματίσουν 15 διαφορετικά ετεροτριμερή. Οι λαμινίνες LM-511 ($\alpha 5\beta 1\gamma 1$) και LM-521 ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$) αποτελούν τις βασικές λαμινίνες του οργανισμού με την LM-511 να εκφράζεται κυρίως στις ΒΜ των σωληναρίων και του τοιχωματικού επιθηλίου της κάψας του Bowman καθώς και το μεσάγγειο και την LM-521 να συναντάται κυρίως στις ΣΒΜ και στις ΒΜ των αγγείων. Όπως και στην περίπτωση του κολλαγόνου τύπου IV έτσι και εδώ παρατηρείται μια μεταστροφή τύπου στη ΣΒΜ, κατά τη διάρκεια της σπειραματογένεσης, η οποία αδρά συνίσταται στην αντικατάσταση της LM-111 ($\alpha 1\beta 1\gamma 1$) από την LM-511 ($\alpha 5\beta 1\gamma 1$) και της τελευταίας από την LM-521⁵.

Στους ασθενείς με ΣΑ παρατηρείται διαταραχή στην έκφραση των ετεροτριμερών της λαμινίνης και συγκεκριμένα η αδυναμία αντικατάστασης των ανώριμων ετεροτριμερών LM-111 και LM-511 από την ώριμη LM-521. Ειδικότερα, παρατηρείται ανώμαλη συσσώρευση αλυσίδων λαμινίνης $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 5$ και $\beta 1$ στις ΣΒΜ^{22,23}, εν αντιθέσει με τις φυσιολογικές μεμβράνες, οι οποίες περιέχουν αποκλειστικά την LM-521 ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$). Η έκτοπη αυτή συσσώρευση αλυσίδων λαμινίνης ενδέχεται να αποτελεί μια προσαρμοστική απάντηση των σπειραματικών κυττάρων στην απουσία των αλυσίδων κολλαγόνου $\alpha 3, \alpha 4$ και $\alpha 5$, αλλά οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθολογική αυτή έκφραση της λαμινίνης δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί.

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ΣΑ έδειξαν πως ενώ στα αρχικά στάδια της σπειραματογένεσης λαμβάνει χώρα κανονικά η μειορρυθμική της LM-111, αργότερα στο πλαίσιο της απουσίας των αλυσίδων $\alpha 3, \alpha 4$ και $\alpha 5$ παρατηρείται επανεμφάνιση της σύνθεσής της²⁴. Η πηγή των «έκτοπων» αυτών αλυσίδων είναι τα γειτονικά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ποδοκύτταρα, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγουν τις αλυσίδες αυτές μόνο

κατά τα αρχικά στάδια της σπειραματογένεσης²⁵. Φαίνεται πως η ανώμαλη σύνθεση της ΣΒΜ σε αλυσίδες κολλαγόνου IV γίνεται αισθητή από τα σπειραματικά αυτά κύτταρα τα οποία απαντούν επανεκκρίνοντας LM-111. Παρά τη διάχυτη όμως απουσία των αλυσίδων $\alpha 3, \alpha 4$ και $\alpha 5$ η εναπόθεση των αλυσίδων της LM-111 λαμβάνει χώρα εστιακά στις περιοχές ακανόνιστης πάχυνσης της ΣΒΜ όπου παρατηρείται ταυτόχρονα και διαταραχή των υπερκείμενων ποδοκυττάρων. Πιθανολογείται πως η παραμονή αυτής της εμβρυϊκού τύπου ΣΒΜ με την παραμονή των αλυσίδων $\alpha 1$ και $\alpha 2$ του κολλαγόνου IV και των αλυσίδων της LM-111 οδηγεί στον επαναπρογραμματισμό των ποδοκυττάρων και στη φαινοτυπική τους μεταστροφή προς περισσότερο ανώριμες και αδιαφοροποίητες κυτταρικές μορφές²⁴.

Εκτός από την LM-111, παρατηρείται και ανξημένη εναπόθεση LM-211 η οποία ανευρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στο μεσάγγειο. Η παρουσία της στις περιοχές πάχυνσης των ΣΒΜ υποδηλώνει, είτε κάποια διαταραχή της κυτταρικής σηματοδότησης, ως απάντηση στην ανώμαλη σύσταση της ΣΒΜ, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των γονιδίων των αλυσίδων $\alpha 2$ και $\beta 1$ της λαμινίνης στα ποδοκύτταρα, είτε κάποια παθογενετική διαδικασία, η οποία με κάποιον τρόπο εμπλέκει το μεσάγγειο. Το τελευταίο σενάριο επιβεβαιώνεται από διάφορες μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες μεσαγγειακές προσεκβολές (filopodia) εισβάλλουν στα σπειραματικά τριχοειδή και εναποθέτουν LM-211^{19,26}. Στο σενάριο αυτό το ανώμαλο δίκτυο του Κολλαγόνου έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας λεπτής ΣΒΜ, με μειωμένη μηχανική σταθερότητα και διαταραγμένες τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ποδοκυττάρων και των ιντεγκρινών με την υποκείμενη θεμέλια ουσία. Οι μεταβολές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της εμβιομηχανικής τάσης στα σπειραματικά κύτταρα, η οποία οδηγεί στην επιμήκυνση των μεσαγγειακών κυττάρων²⁷ και την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μονοπατιών, μέσω της $\alpha 1\beta 1$ ιντεγκρίνης, με αποτέλεσμα την εισβολή μεσαγγειακών προσεκβολών στα σπειραματικά τριχοειδή, την εναπόθεση LM-211 και την απελευθέρωση MMPs και κυτταροκινών (TGF- $\beta 1$)^{19,26}. Ο ρόλος της μεσαγγειακής $\alpha 1\beta 1$ ιντεγκρίνης σε όλη αυτή τη διαδικασία επιβεβαιώνεται από το γεγονός πως η απουσία της σε πειραματικά μοντέλα, οδηγεί στην αναστολή της εναπόθεσης της LM-211 στη



Εικόνα 3. Ο ρόλος της ενδοθηλίνης στην ενεργοποίηση των μεσαγγειακών κυττάρων.

ΣΒΜ και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της σπειραματικής βλάβης²⁶. Έχει προταθεί μάλιστα πως η νεφροπροστατευτική δράση της ραμιπρίλης, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο, ασκείται εν μέρει μέσω της ανασταλτικής δράσης των αναστολέων του άξονα στο μεσαγγειακό στοιχείο και στην προβολή του εντός των τριχοειδικών αγκυλών¹⁹. Σημαντικό ρόλο επίσης στην όλη διαδικασία μεσαγγειακής ενεργοποίησης φαίνεται να διαδραματίζει και η ενδοθηλίνη-1, η οποία απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απάντηση στο αυξημένο τοιχωματικό stress. Η αυξορρύθμιση και η αυξημένη ενεργοποίηση των υποδοχέων της ενδοθηλίνης στα μεσαγγειακά κύτταρα οδηγεί στην εμφάνιση μεσαγγειακών προσεκβολών και στην αυξημένη εναπόθεση λαμινίνης α2 στην ΣΒΜ (Εικ. 3). Η συσσώρευση μεσαγγειακών πρωτεϊνών στη ΣΒΜ οδηγεί στην ενεργοποίηση της κινάσης εστιακής προσκόλλησης (FAK) και του NF-κB με αποτέλεσμα την εγκατάσταση μιας προφλεγμονώδους κατάστασης και την απελευθέρωση κυτοκινών, χυμοκινών και μεταλλοπρωτεϊνών²⁰.

3. UPR και ποδοκυτταρική βλάβη

Ιστολογικά το ΣΑ εκδηλώνεται με μορφή εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης, ενώ το ίδιο ιστολογικό πρότυπο συναντάμε και σε ορισμένους ασθενείς με NABM, οι οποίοι εκδηλώνουν προοδευτική ΧΝΝ και τελικά ΧΝΝΤΣ. Παρά τη μεγάλη αιτιολογική ετερόγένεια της σπειραματοσκλήρυνσης, είναι γνωστό από καιρό, πως ο κοινός παρονομαστής τόσο των πρωτοπαθών όσο και των δευτεροπαθών μορφών της είναι η βλάβη του ποδοκυττάρου. Εξωγενή ή ενδογενή στρεσογόνα ερεθίσματα οδηγούν στη διαταραχή της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας των ποδοκυττάρων,

πυροδοτώντας βαθμιαία μια κοινή αλληλουχία γεγονότων, η οποία οδηγεί τελικά στη σκλήρυνση του σπειρώματος. Τα μνημειώδη πειράματα του Kriz σε πολλαπλά ζωικά μοντέλα μας αποκάλυψαν αρκετές πτυχές της παθογενετικής αυτής αλληλουχίας: η αρχική βλάβη των ποδοκυττάρων, με τη σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών, ακολουθείται από την απώλεια των ποδοκυττάρων και το σχηματισμό εστιακών απογυμνωμένων περιοχών, οι οποίες συμφύονται με την παρακείμενη κάψα του Bowman. Η ταυτόχρονη μετανάστευση τοιχωματικών επιθηλιακών κυττάρων στο σημείο της σύμφυσης οδηγεί στη σύμπτωση και απόφραξη των γειτονικών τριχοειδών, μέσω εναπόθεσης υαλίνης ή δημιουργίας μικροθρόμβων και τελικά στην εγκατάσταση της τμηματικής σκληρυντικής βλάβης²⁸.

Η βλάβη του ποδοκυττάρου στις κολλαγονοπάθειες τύπου IV μπορεί να προκληθεί με διάφορους μηχανισμούς, οι οποίοι συνήθως συνυπάρχουν:

1. Διαταραχές της αλληλεπίδρασης ποδοκυττάρων-θεμέλιας ουσίας: οι διαταραχές αυτές προκαλούνται από την παθολογική σύνθεση της ΣΒΜ η οποία γίνεται αισθητή από τα ποδοκύτταρα και οδηγεί σε μια σειρά ποδοκυτταρικών μορφολογικών μεταβολών (βλ. παραπάνω).

2. Αύξηση της ενδοσπειραματικής υδροστατικής πίεσης και αύξηση του τοιχωματικού stress: η αύξηση αυτή, αν και παρατηρείται συνήθως σε όψιμα στάδια της νεφρικής νόσου όταν η σκληρυντική διαδικασία έχει αχρηστέψει αρκετό αριθμό σπειρωμάτων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπερδιήθησης και υπέρτασης στους εναπομείναντες νεφρώνες, στο σύνδρομο Alport ενδέχεται να εκδηλώνεται νωρίς λόγω της λέπτυνσης της ΣΒΜ και της επακόλουθης αυξημένης τοιχωματικής καταπόνησης.

Και στις δυο αυτές περιπτώσεις η βλάβη του ποδοκυττάρου προκαλείται από γεγονότα που συμβαίνουν στον εξωκυτταρικό χώρο, τα οποία πυροδοτούν ενδοκυτταρικές προσαρμοστικές απαντήσεις που σε βάθος χρόνου εξελίσσονται σε βλαπτικές. Τα τελευταία χρόνια η προσοχή των ερευνητών έχει μετατοπιστεί στο εσωτερικό των ποδοκυττάρων, όπου πιθανολογείται πως η διαταραχή per se της σύνθεσης των αλυσίδων του κολλαγόνου πυροδοτεί παρόμοιες ενδοκυτταρικές προσαρμοστικές και εν τέλει βλαπτικές απαντήσεις, οι οποίες είτε ενισχύουν, είτε αποτελούν το πρωταρχικό παθογενετικό γεγονός της ποδοκυτταροπάθειας που συνοδεύει τις κολλαγονοπάθειες τύπου IV. Μια από τις απαντήσεις αυτές είναι και η Απάντηση της Μη

Αναδιπλωμένης Πρωτεΐνης (ΑΜΑΠ) (Unfolded Protein Response) στην οποία κεντρική θέση κατέχει το stress του Ενδοπλασματικού Δικτύου (ΕΔ). Το τελευταίο, ως γνωστόν, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ποιοτικό έλεγχο των πρωτεϊνών μέσω της ρύθμισης της σύνθεσης, της αναδίπλωσης και της ενδοκυττάριας διακίνησής τους. Οποιαδήποτε διαταραχή σε αυτά τα κρίσιμα στάδια της πρωτεϊνοσύνθεσης (π.χ. λόγω μεταλλάξεων που δυσχεραίνουν ή αναστέλλουν την πρωτεϊνική αναδίπλωση), έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της παθολογικής πρωτεΐνης στο εσωτερικό του ΕΔ και τελικά το stress του ΕΔ και την πυροδότηση της ΑΜΑΠ. Η απάντηση αυτή επιτρέπει αρχικά στο κύτταρο να ανακάμψει προσωρινά από το stress, μέσω της αναστολής της μετάφρασης των πρωτεϊνών και την ενεργοποίηση της παραγωγής μοριακών συνοδών, οι οποίες εμπλέκονται στην πρωτεϊνική αναδίπλωση. Όταν όμως το stress είναι παρατεταμένο, η απάντηση αυτή καταλήγει σε βλάβη του ποδοκυττάρου και τελικά στην ενεργοποίηση της αποπτωτικής διαδικασίας και τον κυτταρικό θάνατο²⁹.

Ενδέχεται λοιπόν στην ποδοκυτταροπάθεια των κολλαγονοπαθειών τύπου IV να εμπλέκονται τόσο ενδογενή όσο και εξωγενή βλαπτικά ερεθίσματα, τα οποία συνεργικά προκαλούν βλάβη και τελικά απώλεια των ποδοκυττάρων. Από την άλλη, η εστιακή φύση των ποδοκυτταρικών διαταραχών, τη στιγμή που ο ενδοκυττάριος αυτός μηχανισμός ποδοκυτταρικής βλάβης αφορά θεωρητικά σε όλα τα ποδοκύτταρα, αναδεικνύει τον κυρίαρχο ρόλο που διαδραματίζουν οι μεταβολές της υποκείμενης ΣΒΜ, με την ΑΜΑΠ να αποτελεί ενδεχομένως έναν επικουρικό μηχανισμό που επιτείνει απλά την ποδοκυτταρική παθολογία. Ακόμα και στην περίπτωση όμως αυτή, η ανακάλυψη της εν λόγω απάντησης ανοίγει εναλλακτικούς θεραπευτικούς δρόμους για την αντιμετώπιση των κολλαγονοπαθειών τύπου IV, οι οποίοι θεωρητικά θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη νεφρική βλάβη.

4. Τροποποιητικά γονίδια (*modifier genes*)

Η κλινική ετερογένεια των κολλαγονοπαθειών τύπου IV, η οποία παρατηρείται ακόμα και σε μέλη της ίδιας οικογένειας που φιλοξενούν τον ίδιο τύπο μετάλλαξης, προσανατόλισε το ενδιαφέρον των ερευνητών προς την ανεύρεση τροποποιητικών γονιδίων τα οποία μεταβάλλουν την κλινική έκφραση της νόσου.

Ένα από τα πρώτα γονίδια που μελετήθηκαν σε ασθενείς με ΝΑΒΜ, ως τροποποιητικά της νόσου, ήταν και το γονίδιο της ποδοκίνης (NPHS2), μιας πρωτεΐνης των διαφραγμάτων της λεπτής σχισμής, και συγκεκριμένα το αλληλόμορφο NPHS2-R229Q. Αν και είναι γνωστό από καιρό πως μεταλλάξεις του γονιδίου της ποδοκίνης σχετίζονται με την εμφάνιση αυτοσωματικού υπολειπόμενου κορτικοανθεκτικού νεφρωσικού συνδρόμου με έναρξη στην παιδική ηλικία ή την ενήλικη ζωή (adult onset), εντούτοις υπήρξε αρχικά διχογνωμία σχετικά με το αν το αλληλόμορφο R229Q αποτελεί «φυσιολογικό» ή παθολογικό αλληλόμορφο, το οποίο είτε προκαλεί νόσο (σε ομόζυγη ή σύνθετη ετεροζυγη κατάσταση), είτε λειτουργεί ως τροποποιητικό γονίδιο (σε ετεροζυγη κατάσταση), ενισχύοντας τον κλινικό φαινότυπο μιας άλλης γενετικής μετάλλαξης. Η συχνότητα του εν λόγω πολυμορφισμού υπολογίζεται στο 3,5-4% στο γενικό πληθυσμό και η παρουσία του έχει συσχετιστεί με ασυμπτωματική πρωτεϊνουρία χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (σε ομόζυγη κατάσταση), με νεφρική βλάβη (σε κατάσταση σύνθετης ετεροζυγωτίας με κάποιο άλλο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο της ποδοκίνης)³⁰ και με αυξημένη επίπτωση μικρολευκωματινουρίας ή υψηλής λευκωματινουρίας στο γενικό πληθυσμό³¹.

Η εμπλοκή του R229Q στη ΝΑΒΜ μελετήθηκε αρχικά από τον Tonpa και συν. οι οποίοι, ελέγχοντας γενετικά έναν μικρό αριθμό ασθενών με ΝΑΒΜ ανακοίνωσαν πως το 30% των ασθενών τους με λευκωματουρία >500mg ήταν ετεροζυγοί για το R229Q, ενώ μόλις το 4% των ασθενών τους με μικρότερο βαθμό λευκωματουρίας ήταν ετεροζυγοί για το ίδιο αλληλόμορφο³². Λίγα χρόνια αργότερα ο Voskarides και συν. ελέγχοντας το ίδιο γονίδιο σε έναν μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών με οικογενή αιματουρία (ΝΑΒΜ και CFHR5 νεφροπάθεια) επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση αυτή, αποδεικνύοντας πως το R229Q αποτελεί έναν λειτουργικό γενετικό παράγοντα κινδύνου για πρωτεϊνουρική νεφρική νόσο σε ασθενείς με αιματουρικές σπειραματοπάθειες³³.

Παρόμοια συνεργική δράση στην πρόκληση νεφρικής βλάβης φαίνεται να έχουν και άλλα υπόμορφα αλληλόμορφα γονίδια της ποδοκίνης, όπως το NPHS2-p.Arg229Gln το οποίο όταν συγκληρονομείται με μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3/A4 αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εστιακής και τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (ΕΤΣΣ) και σοβαρού βαθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας³⁴. Ασθενείς με σπειραματική αιματουρία, η ίδια ομάδα

δα ανέδειξε επίσης τον πιθανό επιβαρυντικό τροποποιητικό ρόλο ενός αλληλομόρφου του γονιδίου NERH3 (φιλτρίνη), που προκαλεί αντικατάσταση της βαλίνης σε μεθειονίνη στη θέση 353 της πρωτεΐνης (NERH3-V353M). Η μελέτη περιλάμβανε γενετικές μελέτες συνοδευόμενες από πειράματα και λειτουργικές δοκιμασίες σε κυτταροκαλλιέργειες³⁵.

COL4A5 κολλαγονοπάθειες

1. X-Φυλοσύνδετο Σύνδρομο Alport

Το X-Φυλοσύνδετο Σύνδρομο Alport (XΦΣΑ) αντιστοιχεί στο 80-85% περίπου των συνολικών περιπτώσεων ΣΑ και προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου COL4A5 το οποίο εδράζεται στο X χρωμόσωμα (Xq22) και κωδικοποιεί τη σύνθεση της αλυσίδας α5 του κολλαγόνου IV. Πρόκειται για μια προοδευτικά εξελισσόμενη νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από πρόωμη εμφάνιση σπειραματικής αιματοουρίας στην παιδική ηλικία, σταδιακή εγκατάσταση πρωτεϊνουρικής ΧΝΝ και εμφάνιση εξωνεφρικών εκδηλώσεων, όπως βαρηκοΐας και οφθαλμικών διαταραχών. Έχουν περιγραφεί πάνω από 1900 μεταλλάξεις του COL4A5 με τις 1100 εξ αυτών να αποτελούν μοναδικές γονιδιακές παραλλαγές. Συνεπώς η πλειοψηφία των οικογενειών φιλοξενεί το δικό της, προσωπικό, γονίδιο. Το 40% των μεταλλάξεων αντιστοιχούν σε σημειακές μεταλλάξεις και περίπου το 50% σε μη νοσηματικές μεταλλάξεις με τις αντικαταστάσεις της γλυκίνης να είναι 4 φορές συχνότερες σε σχέση με τις αντικαταστάσεις άλλων αμινοξέων³⁶.

Ως φυλοσύνδετο νόσημα εκφράζεται πλήρως στους άρρενες ημιζυγώτες ασθενείς (καθώς αυτοί διαθέτουν μόνο ένα X χρωμόσωμα) με τις γυναίκες να αποτελούν φορείς της νόσου. Η κληρονομία του παθολογικού γονιδίου είναι αδύνατη από τον πατέρα στον γιό (καθώς ο πρώτος κληρονομεί στον δεύτερο το Y χρωμόσωμα) αλλά βέβαιη και υποχρεωτική από τον πατέρα στις κόρες του. Οι τελευταίες ενδέχεται να μην εμφανίσουν συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ζωής τους και να μεταδώσουν απλά στους γιούς τους το παθολογικό γονίδιο, γεγονός το οποίο εξηγεί το χαρακτηριστικό της φυλοσύνδετης κληρονομικότητας να «προσπερνάει» μια γενιά. Οι περισσότεροι πάντως ασθενείς με X-φυλοσύνδετη νόσο έχουν συνήθως και κάποιο άλλο μέλος της οικογένειάς τους με αιματοουρία επειδή μόλις το 15% των μεταλλάξεων συμβαίνουν de novo και η διεισδυτικότητα του γονιδίου φτάνει το 95%³⁷.

Κλινική εικόνα

Στα αρχικά στάδια του συνδρόμου παρατηρείται μικροσκοπική εμμένουσα αιματοουρία η οποία είναι ιδιαίτερα έκδηλη στην παιδική ηλικία. Συνυπάρχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αρτηριακή πίεση ενώ δεν είναι ασυνήθη και τα επεισόδια μακροσκοπικής αιματοουρίας, συνήθως μετά από κάποια λοίμωξη του αναπνευστικού ή άσκηση, τα οποία είναι περισσότερο συχνά στα παιδιά και λιγότερο συνηθισμένα στους ενήλικες. Με την πρόοδο της νόσου εγκαθίστανται σταδιακά πρωτεϊνουρική ΧΝΝ με προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και αρτηριακή υπέρταση με την ΧΝΝΤΣ να εμφανίζεται συνήθως μεταξύ 16-35 ετών.

Στις εξωνεφρικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνονται η αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήριος βαρηκοΐα και οι οφθαλμικές διαταραχές. Η βαρηκοΐα παρατηρείται σε >80% των ασθενών, αφορά αρχικά στους ήχους υψηλής συχνότητας, για να συμπεριλάβει αργότερα και τους ήχους ενδιάμεσης συχνότητας, ανιχνεύεται συνήθως στην πρώτη δεκαετία της ζωής και σε γενικές γραμμές ο βαθμός της βαίνει παράλληλα με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι οφθαλμικές διαταραχές περιλαμβάνουν την αμφιβληστροειδοπάθεια (dot-and-fleck retinopathy), η οποία αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, τον πρόσθιο φακόκωνο, ο οποίος αποτελεί παθολογικό εύρημα και τις υποτροπιάζουσες διαβρώσεις του κερατοειδούς χιτώνα.

Συσχετίσεις γονότυπου-φαινότυπου

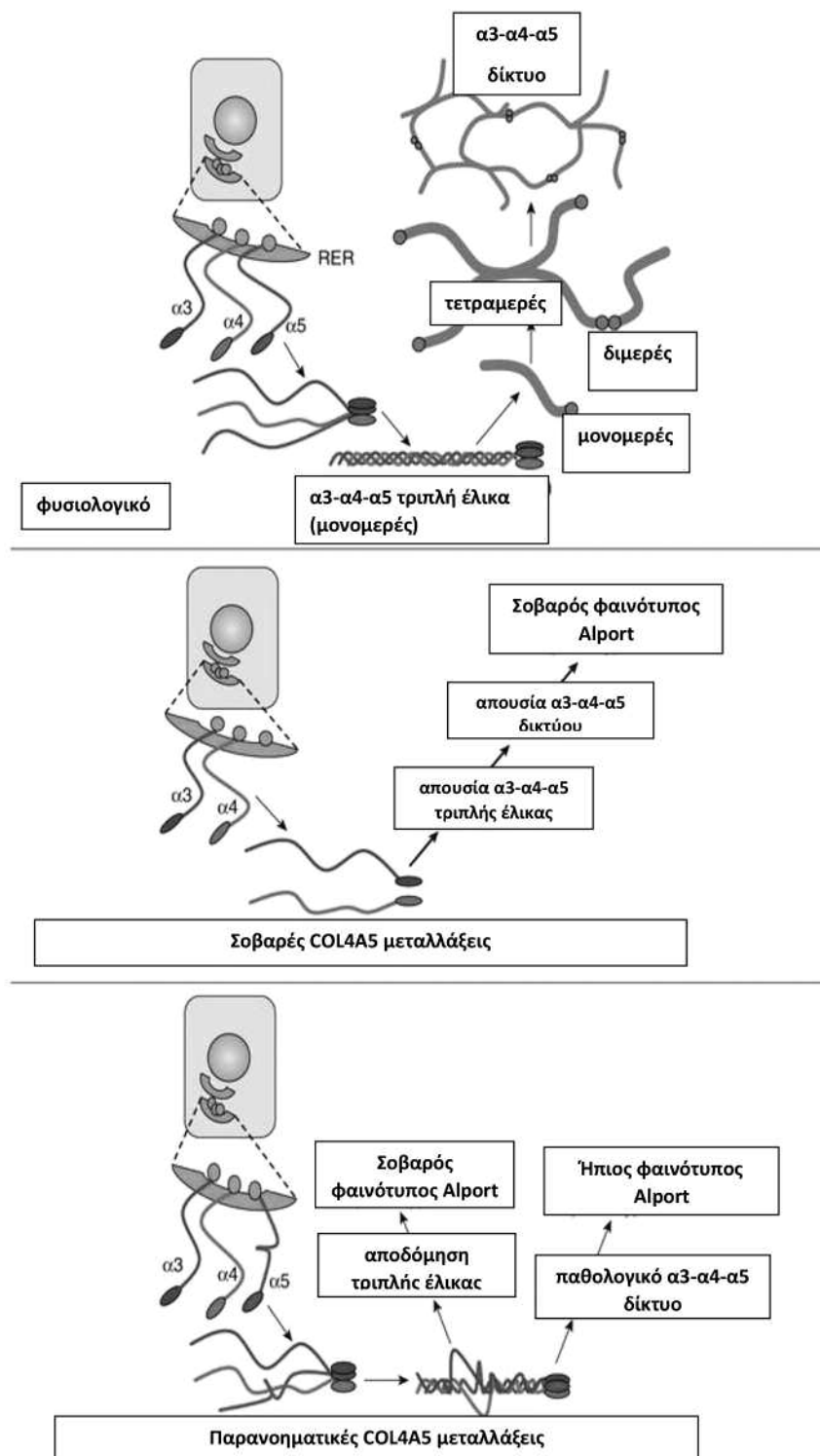
Οι συσχετίσεις γονότυπου και φαινότυπου συνιστούν εξαιρετικά χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία καθώς μας προσφέρουν πολύτιμες προγνωστικές πληροφορίες, οι οποίες καθορίζουν το θεραπευτικό πλάνο και εξατομικεύουν τη φροντίδα των ασθενών. Συν τοις άλλοις προσφέρουν νόημα στο γενετικό έλεγχο και στο κόστος που αυτός συνεπάγεται για μια οικογένεια, αφού οι πληροφορίες που λαμβάνονται δεν περιορίζονται σε μια απλή διάγνωση μιας μετάλλαξης, αλλά υπεισέρχονται και σε ζητήματα θεραπευτικά, προγεννητικού ελέγχου και ηθικά.

Σε γενικές γραμμές οι μεταλλάξεις μπορεί να επηρεάσουν τη συναρμολόγηση ή την αναδίπλωση των τριών αλυσίδων στην τριπλή έλικα καθώς και τη σταθερότητα της ελικοειδούς δομής³⁸, ενώ η θέση και ο τύπος της κάθε μετάλλαξης καθορίζουν, μέχρι ενός σημείου, τη σοβαρότητα του συνδρόμου και το χρόνο επέλευσης της ΧΝΝΤΣ. Οι μεταλ-

λάξεις εκείνες που οδηγούν σε πλήρη απουσία σύνθεσης ώριμων πρωτομερών ή σε αδυναμία έκκρισης των πρωτομερών στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία οδηγούν σε σοβαρότερο φαινότυπο. Οι ηπιότερες μεταλλάξεις αντίθετα είναι εκείνες οι οποίες

οδηγούν στην παραγωγή υπόμορφων γονιδίων τα οποία εμφανίζουν ελαττωμένη δραστηριότητα και παράγουν μικρότερα ποσά των ώριμων πρωτομερών του κολλαγόνου³⁹ (Εικ. 4).

Μεταλλάξεις που οδηγούν σε πρώιμα κωδικό-



Εικόνα 4.

να τερματισμού ή σε αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης (frameshift), καθώς και μεγάλοι γονιδιακοί ανασυνδυασμοί (rearrangements), είναι περισσότερο πιθανό να οδηγήσουν στην παραγωγή μιας κολοβωμένης πρωτεΐνης ή στην πλήρη απουσία της παραγωγής της και να προκαλέσουν έναν σοβαρό φαινότυπο με πρόωμη εμφάνιση πρωτεϊνουρικής ΧΝΝ και πιθανότητα ανάπτυξης ΧΝΝΤΣ πριν την ηλικία των 30 ετών^{40,41}. Αντίθετα οι σημειακές μεταλλάξεις σχετίζονται με συγκριτικά καλύτερη πρόγνωση, με την ΧΝΝΤΣ να αναπτύσσεται κατά μέσο όρο στην ηλικία των 37 ετών⁴². Οι σημειακές μεταλλάξεις, για παράδειγμα, που οδηγούν στην αντικατάσταση της γλυκίνης, αν και επηρεάζουν τη διαμόρφωση της τριπλής έλικας⁴³ εντούτοις φαίνεται να σχετίζονται με ηπιότερο φαινότυπο και όψιμη έναρξη της νόσου.

2. Ετεροζυγώτες φορείς της X-Φυλοσυνδέτης νόσου (γυναίκες)

Οι γυναίκες με ΧΦΣΑ αποτελούν ετεροζυγώτες ή φορείς της νόσου, καθώς μόνο το ένα από τα δυο Χ χρωμοσώματα φιλοξενεί το παθολογικό γονίδιο. Συνήθως τα συμπτώματα στις γυναίκες αυτές εμφανίζουν μικρότερη βαρύτητα σε σχέση με τους άντρες ημιζυγώτες, αν και πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ μιας περισσότερο επιθετικής πορείας της νόσου στις γυναίκες φορείς, καθιστώντας την καλοήγη φύση του ΧΦΣΑ στις γυναίκες μια επισφαλής πρόγνωση⁴⁴.

Η σημαντική αυτή κλινική ετερογένεια στις γυναίκες φορείς της νόσου εξηγείται αφενός από τον τύπο της εμφανιζόμενης μετάλλαξης και την πιθανή ύπαρξη τροποποιητικών γονιδίων και αφετέρου από το φαινόμενο της τυχαίας και ασύμμετρης αδρανοποίησης του Χ χρωμοσώματος (υπόθεση της Lyon), με άλλοτε άλλο βαθμό κυττάρων να εκφράζουν το παθολογικό γονίδιο COL4A5.

Παράγοντες κινδύνου εξέλιξης της νεφρικής βλάβης θεωρούνται η επεισοδιακή μακροσκοπική αιματοουρία στην παιδική ηλικία, η ύπαρξη εξωνεφρικών εκδηλώσεων (βαρηκοΐα), η λευκωματουρία και η πεταλιώδης εμφάνιση της ΣΒΜ στην νεφρική βιοψία^{45,46,47}. Αντίθετα οι γυναίκες που εμφανίζουν μεμονωμένη μικροσκοπική αιματοουρία στην ηλικία των 30 έως 40 ετών εμφανίζουν μικρό κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ.

3. Ήπιες μορφές X-Φυλοσυνδέτης νόσου

Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων του COL4A5 γονιδίου οδηγούν στο κλασικό ΧΦΣΑ με μέτριο έως σοβαρού βαθμού νεφρική νόσο καθώς και με εξωνεφρικές εκδηλώσεις, κατά βάση μεταξύ της 2^{ης} και 3^{ης} δεκαετίας της ζωής. Εντούτοις στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί και ηπιότερες μορφές του X-φυλοσύνδετου συνδρόμου με την ΧΝΝΤΣ να εκδηλώνεται στην 5^η ή ακόμα και στην 6^η δεκαετία της ζωής και τις εξωνεφρικές εκδηλώσεις να παρατηρούνται σε άλλοτε άλλο βαθμό^{42,48,49,50}. Οι μορφές αυτές φαίνεται να σχετίζονται με ηπιότερες γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες δεν οδηγούν στην πλήρη απουσία έκφρασης της α5 αλυσίδας. Σε μια αναφορά των Arup Laboratories του 2011, από τις καταγεγραμμένες 588 παθογενετικές μεταλλάξεις για ΧΦΣΑ, οι 81 (13.8%) σχετίζονταν με ηπιότερες μορφές του συνδρόμου, με την ΧΝΝΤΣ να εμφανίζεται μετά την ηλικία των 30 ετών. Οι μεταλλάξεις αυτές ήταν κατανεμημένες και στα 51 εξόνια του γονιδίου, με μια τάση περισσότερων μεταλλάξεων μεταξύ των εξονίων 25 και 51⁵¹.

Στον ελλαδικό χώρο έχουν μελετηθεί διάφορες υπόμορφες μεταλλάξεις όπως η E228X, η G624D, η P628L και η 2946delT⁵⁰. Από αυτές η G624D (αντικατάσταση μιας γλυκίνης από ασπαρτικό λόγω G > A transition στο εξόνιο 25) έχει περιγραφεί σε δυο οικογένειες από την Αθήνα και τη Θεσσαλονίκη^{50,52} και, μόλις πρόσφατα, σε μια οικογένεια από τη Θεσπρωτία (αδημοσίευτα ακόμα αποτελέσματα των συγγραφέων). Οι προσβεβλημένοι άρρενες των οικογενειών αυτών εμφανίζουν ποικίλους βαθμούς νεφρικής προσβολής και εξωνεφρικών εκδηλώσεων, με χαρακτηριστικό εύρημα την όψιμη εμφάνιση ΧΝΝΤΣ. Είναι αξιοσημείωτο και ενδεικτικό της σημαντικής ετερογένειας του συνδρόμου το γεγονός, πως η ίδια μετάλλαξη σε δυο αδέρφια μιας εκ των οικογενειών αυτών, οδήγησε τον έναν στο τελικό στάδιο ΧΝΝ σε ηλικία 50 ετών, χωρίς βαρηκοΐα και με την διάγνωση της ΕΤΣΣ στη βιοψία νεφρού και τον άλλον σε ήπια πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, με μικρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην ηλικία των 55 ετών.

Η περίπτωση, μάλιστα, της οικογένειας από τη Θεσπρωτία έχει ιδιαίτερη αξία καθώς η αρχική διάγνωση στο πρώτο από τα μέλη της οικογένειας, έναν άνδρα 37 ετών με πρωτεϊνουρία νεφρωσικού τύπου και αδιευκρίνιστο ιστορικό μικροσκοπικής αιματοουρίας, ήταν αυτή της ΕΤΣΣ. Ο εν λόγω ασθε-

νης έλαβε αρχικά ανοσοκατασταλτική αγωγή, ως επί ιδιοπαθούς ΕΤΣΣ, χωρίς όμως ιδιαίτερη ανταπόκριση. Το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, το οποίο εμπλουτίστηκε σύντομα και από άλλα περιστατικά μικροσκοπικής αιματουρίας σε άλλα μέλη της οικογένειάς του, οδήγησε στην υποψία ΕΤΣΣ στο πλαίσιο ΝΑΒΜ. Τελικά ο γενετικός έλεγχος, ο οποίος διενεργήθηκε λίγο καιρό μετά, αποκάλυψε τη μετάλλαξη G624D στο χρωμόσωμα X, αναθεωρώντας πλήρως τη θεραπευτική προσέγγιση και τη συνολικότερη διαγνωστική προσπέλαση της συγκεκριμένης οικογένειας. Επιβεβαιώνεται έτσι η παρατήρηση- σύσταση από αρκετούς συγγραφείς, πως το ΣΑ και η ΝΑΒΜ θα πρέπει να περιλαμβάνονται πάντα στη Δ/Δ μιας ΕΤΣΣ, ιδίως αν υπάρχει και το αντίστοιχο κληρονομικό ιστορικό μικροσκοπικής αιματουρίας^{53,54}

COL4A3/COL4A4 Κολλαγονοπάθειες

Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 300 μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3 και COL4A4 οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση 3 βασικών κλινικών συνδρόμων:

- αυτοσωματικό υπολειπόμενο σύνδρομο Alport
- αυτοσωματικό επικρατούν σύνδρομο Alport
- νεφροπάθεια λεπτής βασικής μεμβράνης

1. Αυτοσωμικό υπολειπόμενο Σύνδρομο Alport

Στο 10-15% των περιπτώσεων ΣΑ ανευρίσκεται αυτοσωματικός υπολειπόμενος τύπος κληρονομικότητας, ο οποίος εμπλέκει ομόζυγες ή σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3 και COL4A4. Για να εκδηλωθεί η νόσος θα πρέπει ο ασθενής να κληρονομήσει δυο παθολογικά γονίδια από τους γονείς του, οι οποίοι εξορισμού είναι ετερόζυγοι φορείς και μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να εμφανίζουν μεμονωμένη μικροαιματουρία στο πλαίσιο της ΝΑΒΜ. Τα βασικά χαρακτηριστικά αυτού του τύπου κληρονομικότητας είναι η ισότιμη προσβολή αντρών και γυναικών και η ύπαρξη νεαρών γυναικών με σοβαρή νόσο, ο εντοπισμός των προσβεβλημένων ατόμων συνήθως σε μια μόνο γενιά χωρίς προηγούμενο ευρύτερο οικογενειακό ιστορικό, η πιθανή ύπαρξη αιμομικτικών σχέσεων σε μια οικογένεια, η απουσία σοβαρής νεφρικής νόσου στους γονείς του ασθενούς και η παρουσία μικροσκοπικής αιματουρίας στον πατέρα ενός προσβεβλημένου άντρα, γεγονός που αποκλείει τη Χ-φυλοσύνδετη κληρονομία⁵⁵.

Επειδή ο κίνδυνος για ένα παιδί να εμφανίσει νόσο, όταν και οι δυο γονείς του είναι φορείς, είναι μόνο 25% και επειδή οι περισσότερες οικογένειες στη Δύση είναι μικρές τα περισσότερα προσβεβλημένα άτομα με ΑΥΣΑ εμφανίζονται ως σποραδικές περιπτώσεις (ένα μόνο προσβεβλημένο μέλος σε μια οικογένεια) και μόνο στην περίπτωση που δυο ή περισσότερα παιδιά εμφανίσουν συμπτώματα η νόσος είναι περισσότερο πιθανό να αναγνωριστεί ως γενετική ανωμαλία. Συνεπώς οι περισσότερες περιπτώσεις ΑΥΣΑ παρουσιάζονται ως σποραδικές περιπτώσεις και είναι σημαντικό η γενετική τους αιτιολογία να μην παραγνωριστεί, επειδή θα λείπει το θετικό γενεαλογικό ιστορικό. Η υποψία μάλιστα ενισχύεται σε περιπτώσεις αιμομικτικών σχέσεων μέσα στην οικογένεια καθώς και οικογενειών που προέρχονται από γεωγραφικά και συνεπώς γενετικά απομονωμένες περιοχές, οπότε είναι και περισσότερο πιθανό δυο φορείς μιας κληρονομικής υπολειπόμενης πάθησης να παντρευτούν και να αποκτήσουν παιδιά.

Τα κλινικά και ιστολογικά γνωρίσματα είναι παρόμοια με αυτά του ΧΦΣΑ: σοβαρή χρόνια νεφρική νόσος, η οποία καταλήγει σε ΧΝΝΤΣ στην παιδική ηλικία ή την ενήλικη ζωή, εξωνεφρικές εκδηλώσεις, πεταλιώδης όψη της ΣΒΜ στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (ΗΜ) και εικόνα ΕΤΣΣ σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος του νεφρού και του δέρματος αποκαλύπτει φυσιολογική παρουσία αλυσίδων α5 στο δέρμα, στην κάψα του Bowman και τις βασικές μεμβράνες των άπω σωληναρίων και απουσία αλυσίδων α3,α4 και α5 από τις ΣΒΜ (η πλήρης απουσία είναι συμβατή μόνο με μεταλλάξεις που εισάγουν κωδικόνια ΣΤΟΠ και άρα προκαλούν πρόωμο τερματισμό της μετάφρασης). Και στην περίπτωση του συνδρόμου αυτού έχουν παρατηρηθεί συσχετίσεις γονότυπου και φαινοτύπου, με τις σημειακές μεταλλάξεις να σχετίζονται με ηπιότερη νόσο και να δικαιολογούν εν μέρει την ύπαρξη ατόμων με ομόζυγες μεταλλάξεις των γονιδίων και φυσιολογική νεφρική λειτουργία⁵⁶.

2. Νεφροπάθεια Λεπτής Βασικής Μεμβράνης/ Αυτοσωμικό επικρατούν Σύνδρομο Alport

Η μάχη της «μαρκίζας»

Οι ετερόζυγες μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3 και COL4A4 προκαλούν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, οι οποίες εκτείνονται από την ασυ-

μπωματική κατάσταση έως το Αυτοσωματικό Επικρατούν Σύνδρομο Alport (ΑΕΣΑ). Η διάγνωση του τελευταίου περιορίζεται στους ασθενείς εκείνους με πεταλιώδη εμφάνιση της ΣΒΜ στο ΗΜ, εξωνεφρικές εκδηλώσεις και αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας³⁷. Στο ενδιάμεσο του φάσματος εκτείνεται η ΝΑΒΜ η οποία, αν και στην πλειοψηφία των ασθενών εκδηλώνεται με μεμονωμένη μικροσκοπική αιματοουρία και έχει εξαιρετική μακροχρόνια πρόγνωση εντούτοις, σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται με προοδευτική ΧΝΝ και πιθανή κατάληξη σε ΧΝΝΤΣ.

Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τη διάγνωση που πρέπει να τίθεται στις περιπτώσεις των ετεροζυγωτών COL4A3-/ + ή COL4A4-/ + οι οποίοι εμφανίζουν σε κάποια φάση της ζωής τους νεφρική συμμετοχή με πρωτεϊνουρία και προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, χωρίς όμως τις εξωνεφρικές εκδηλώσεις του ΣΑ. Ορισμένοι ειδικοί θεωρούν πως η νεφρική αυτή συμμετοχή παραπέμπει στο ΑΕΣΑ, έστω και αν δεν πληρούνται τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια του, ενώ άλλοι ειδικοί υποστηρίζουν πως οι ασθενείς αυτοί εμπίπτουν στην κατηγορία της ΝΑΒΜ και συμπεριφέρονται ως φορείς του ΑΥΣΑ. Για να περιπλέξουμε ακόμα περισσότερο την ήδη πολύπλοκη κατάσταση, αρκεί να σημειώσουμε πως ορισμένα περιστατικά ΑΕΣΑ αντιστοιχούν στην πραγματικότητα σε ΝΑΒΜ με συνυπάρχουσα IgA νεφροπάθεια⁵⁷ ενώ πρόσφατα η ομάδα του Clifford Kashtan προώθησε την ονομασία "Σύνδρομο Alport" για όλους τους ασθενείς με ετερόζυγες μεταλλάξεις! Η αντιπαράθεση αυτή καταλήγει τελικά σε μια μάχη για τη μαρκίζα της νόσου χωρίς ουσιαστικό περιεχόμενο καθώς αυτό που έχει πραγματική αξία για τον κλινικό γιατρό είναι η έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων που φέρουν την υπεύθυνη μετάλλαξη σε κατάσταση ετεροζυγωτίας, ο προσδιορισμός του υπεύθυνου γονιδίου και η συσχέτιση του γονότυπου με τον πιθανό φαινότυπο, βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, καθώς και η εξατομικευμένη προσέγγιση του κάθε αρρώστου.

Το πρόβλημα, άλλωστε, με τους όρους των κολλαγονοπαθειών COL4 αναδεικνύεται με εμφατικό τρόπο στην περίπτωση της ΝΑΒΜ. Η παλαιότερη ονομασία της νόσου ως **Οικογενούς Καλοήθους Αιματοουρίας** αρχίζει σταδιακά να εγκαταλείπεται για τρεις βασικούς λόγους: καταρχάς δεν είναι πάντα οικογενής, δεύτερον δεν είναι πάντα καλοήθης και τρίτον η αιματοουρία μπορεί να

απουσιάζει τη στιγμή του ελέγχου, λόγω της πιθανής διαλείπουσας φύσης της. Αλλά και η ονομασία Νεφροπάθεια Λεπτής Βασικής Μembrάνης δεν εξασφαλίζει νοηματική αντάρχεια, καθώς ταυτίζει έναν κλινικό φαινότυπο με ένα μορφολογικό χαρακτηριστικό το οποίο μπορεί να ανευρεθεί και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα στα αρχικά στάδια του Χ-φυλοσύνδετου Alport καθώς και σε γυναίκες φορείς του Χ-φυλοσύνδετου Alport. Ο όρος όμως αυτός εμφανίζει το βασικό πλεονέκτημα πως δεν υπεισέρχεται σε ζητήματα πρόγνωσης της νόσου και συνεπώς δεν προκαταλαμβάνει και δεν οδηγεί σε εφησυχασμό. Το «καλόηθες» άλλωστε μιας πορείας αποτελεί εκ των υστέρων και αναδρομική παρατήρηση και δεν μπορεί με κανέναν τρόπο να τεθεί ή ακόμα και να υπονοηθεί στην αρχή μιας διάγνωσης. Πόσο μάλλον για μια νόσο η οποία εμφανίζει σημαντική φαινοτυπική ετερόγένεια, ακόμα και εντός των ίδιων των οικογενειών. Είναι γνωστό εξάλλου, πως η ΝΑΒΜ δεν ακολουθεί πάντοτε μια καλοήθη πορεία, γεγονός το οποίο αναδείχτηκε και σε διάφορες σειρές (cohort) ασθενών, τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ. Τα ποσοστά μάλιστα των ασθενών με ΝΑΒΜ οι οποίοι εμφάνισαν σε κάποιο σημείο της ζωής τους σοβαρότερο φαινότυπο, με πρωτεϊνουρία, χρόνια νεφρική νόσο και εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ, ήταν αρκετά εντυπωσιακά και φτάνουν στη μεν κυρίακή σειρά στο 26.6% στο σύνολο των ασθενών (και στο 48.1% μεταξύ των ασθενών > 50 ετών), στη δε ιταλική σειρά το 24.3%.

Όπως φαίνεται λοιπόν είναι προτιμότερο να εγκαταλειφθεί η άγονη αντιπαράθεση σχετικά με τον τίτλο της νόσου και να αρχίσει πλέον να γίνεται λόγος για ετερόζυγες μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3 και COL4A4, οι οποίες στο κλινικό επίπεδο μπορούν να εκφραστούν με ποικίλους τρόπους.

Νεφροπάθεια Λεπτής Βασικής Μembrάνης

Η Νεφροπάθεια Λεπτής Βασικής Μembrάνης (ΝΑΒΜ) αποτελεί τη συχνότερη αιτία μικροσκοπικής αιματοουρίας και περιλαμβάνεται μαζί με την IgA νεφροπάθεια, το Σύνδρομο Alport και τη νεφροπάθεια CFHR5/Complement C3 στη διαφοροδιάγνωση της μικροσκοπικής εμμένουσας αιματοουρίας. Πρόκειται για μια συχνή γενετική διαταραχή, ο επιπολασμός της οποίας στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 1% περίπου^{58,37} αν και υπάρχουν σημαντικά ζητήματα υποεκτίμησης της νόσου, τα οποία σχετίζονται με τη σχετικά καλοήθη και ασυ-

μπωματική πορεία της. Ως εκ τούτου άλλες μελέτες ανεβάζουν τον επιπολασμό της στο 5-9%^{57,59}. Στο 40-50% των περιπτώσεων η ΝΛΒΜ προκαλείται από ετεροζυγες μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3 ή COL4A4 και οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται φορείς του αυτοσωματικού υπολειπόμενου συνδρόμου Alport. Στους υπόλοιπους ασθενείς δεν έχει ταυτοποιηθεί κάποιο υπεύθυνο γονίδιο, γεγονός το οποίο καθιστά την νόσο μια ετερογενή γενετική διαταραχή. Πρόκειται συνελώς για μια διαταραχή με χαρακτηριστικά αυτοσωματικής επικρατούσας νόσου, τουλάχιστον στους ασθενείς που φιλοξενούν κάποια γνωστή μετάλλαξη των γονιδίων του κολλαγόνου IV.

Η νόσος εμφανίζει συνήθως οικογενή κατανομή με το 30-50% των ασθενών να αναφέρει θετικό οικογενειακό ιστορικό μικροσκοπικής αιματουρίας. Υπολογίζεται πως τα 2/3 περίπου των ασθενών με ΝΛΒΜ έχουν έναν τουλάχιστον συγγενή με αιματουρία⁶⁰, ενώ το υπόλοιπο 1/3 των οικογενειών φιλοξενεί de novo μεταλλάξεις ή εμφανίζει χαμηλή διεισδυτικότητα της νόσου στα άλλα μέλη της οικογένειας⁶¹.

Η χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της ΝΛΒΜ είναι η εμμένουσα ή διαλείπουσα μικροσκοπική αιματουρία η οποία συνήθως ανευρίσκεται τυχαία σε κάποιον έλεγχο ρουτίνας. Εντούτοις δεν είναι ασυνήθη και τα επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας, κυρίως μετά από κάποια λοίμωξη του αναπνευστικού ή μετά από έντονη σωματική δραστηριότητα, ενώ έχει περιγραφεί πρόσφατα και η εμφάνιση ενός κλινικού προτύπου παρόμοιου με το σύνδρομο χαμηλής οσφυαλγίας και αιματουρίας. Ασυνήθης αλλά όχι απίθανη εκδήλωση της νόσου είναι και η εγκατάσταση οξείας νεφρικής βλάβης⁶⁰ ενώ περιγράφηκε και η συνύπαρξη πολλαπλών νεφρικών κύστεων σε ασθενείς με ΝΛΒΜ και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, χωρίς να έχουν αποσαφηνιστεί οι παθογενετικοί μηχανισμοί της συσχέτισης αυτής^{62,63}.

Η πρόγνωση της ΝΛΒΜ είναι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, εξαιρετική αν και ένα σχετικά σημαντικό ποσοστό των ασθενών εκδηλώνει τελικά πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, η οποία μπορεί να εξελιχθεί και σε ΧΝΝΤΣ. Η βιοψία νεφρού σε αυτούς τους αρρώστους αποκαλύπτει μια Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση ως υποκείμενη παθολογοανατομική οντότητα και δεν είναι σπάνιες οι φορές στην κλινική πράξη που η διαγνωστική πορεία ξεκινάει από την παθολογοανατομική αυτή διάγνωση και μέσω του κατάλληλου ελέγχου καταλήγει τελικά στη διάγνωση μιας κολλαγονοπά-

θειας τύπου IV. Απαιτείται λοιπόν υψηλός βαθμός εγρήγορσης εκ μέρους του γιατρού προκειμένου να μην τεθεί λανθασμένα η διάγνωση της ιδιοπαθούς ΕΤΣΣ και ο ασθενής υποβληθεί σε αδόκιμη ανοσοκοκατασταλτική αγωγή με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τη συνολικότερη κατάσταση της υγείας του.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η Διαγνωστική Προσπέλαση των κολλαγονοπαθειών COL4 περιλαμβάνει πλήρη έλεγχο για τα παρακάτω:

1. Κλινική εικόνα
2. Θετικό οικογενειακό ιστορικό μικροσκοπικής εμμένουσας αιματουρίας και ίσως ΧΝΝ
3. Ανοσοϊστοχημεία δέρματος
4. Βιοψία νεφρού
5. Γενετικό έλεγχο

Μια βασική διάκριση που πρέπει να γίνει είναι αυτή του ΣΑ από την ΝΛΒΜ. Η διάγνωση του ΣΑ είναι πολύ πιθανή όταν υπάρχουν:

- εμμένουσα μικροσκοπική αιματουρία με έναρξη στην παιδική ηλικία
- οικογενειακό ιστορικό ΣΑ ή ΧΝΝΤΣ
- χαρακτηριστικές εξωνεφρικές εκδηλώσεις (βαρηκοΐα, οφθαλμικές διαταραχές)
- αρνητικός ανοσοϊστοχημικός έλεγχος του δέρματος για τις αλυσίδες α5 στην περίπτωση ΧΦΣΑ και θετικός στην περίπτωση του ΑΥΣΑ
- αρνητικός ανοσοϊστοχημικός έλεγχος της ΣΒΜ για τις αλυσίδες α3,α4 και α5 τόσο στο ΧΦΣΑ όσο και στο ΑΥΣΑ
- πεταλιώδης όψη της ΣΒΜ στο ΗΜ
- παθολογική μετάλλαξη στο γονίδιο COL4A5 στην περίπτωση του ΧΦΣΑ ή δυο παθολογικές μεταλλάξεις στα γονίδια COL4A3 ή COL4A4 στο ΑΥΣΑ

Τα κριτήρια όμως αυτά δεν είναι απόλυτα καθώς:

- η εμμένουσα μικροσκοπική αιματουρία στην παιδική ηλικία μπορεί να οφείλεται σε κάποιο άλλο αίτιο όπως ιδιοπαθή ΕΤΣΣ, IgAN και ΝΛΒΜ
- το θετικό οικογενειακό ιστορικό ΧΝΝΤΣ δεν αποκλείει την περίπτωση της ΝΛΒΜ
- οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις λείπουν σε ένα μικρό, αλλά σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΣΑ
- ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος του δέρματος και των ΣΒΜ μπορεί να αποβεί θετικός στην περίπτωση

μεταλλάξεων που δεν σχετίζονται με πλήρη απουσία παραγωγής των αλυσίδων του κολλαγόνου

- έχουν περιγραφεί περιστατικά ΣΑ με γενικευμένη λέπτυνση των ΣΒΜ, χωρίς τη χαρακτηριστική πεταλωδή όψη, ανεξαρτήτως ηλικίας και τύπου μετάλλαξης

Από την άλλη για να τεθεί η διάγνωση της ΝΑΒΜ απαιτείται:

- παρουσία μικροσκοπικής αιματοουρίας
- θετικό οικογενειακό ιστορικό μικροσκοπικής αιματοουρίας
- αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για ΧΝΝ ή ΧΝΝΤΣ
- παρουσία ομοιόμορφης λέπτυνσης των ΣΒΜ στο ΗΜ
- απουσία πρωτεϊνουρίας, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει μικρού βαθμού λευκωματουρία
- φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- απουσία των εξωνεφρικών εκδηλώσεων του ΣΑ.

Αλλά και στην περίπτωση αυτή τα κριτήρια αυτά δεν είναι απόλυτα καθώς:

- η μικροσκοπική αιματοουρία ενδέχεται να είναι διαλείπουσα και να μην διαγνωστεί
- το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να είναι θετικό για ΧΝΝ ή ΧΝΝΤΣ καθώς ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΝΑΒΜ εμφανίζει κακοήθη πορεία
- ο υπό διερεύνηση ασθενής ενδέχεται να έχει πρωτεϊνουρική ΧΝΝ στο πλαίσιο της ΝΑΒΜ

Η απουσία λοιπόν ασφαλών διαγνωστικών κριτηρίων, για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό των αιματοουρικών αυτών συνδρόμων, καθιστά το γενετικό έλεγχο μια μέθοδο υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας καθώς μας δίνει γρήγορες και ασφαλείς πληροφορίες σχετικά με την υπεύθυνη μετάλλαξη που φέρει ο ασθενής και επιτρέπει στη συνέχεια τον έλεγχο και των υπολοίπων μελών μιας οικογένειας, με τη διενέργεια μιας απλής αιμοληψίας. Επιπρόσθετα ο γενετικός έλεγχος παρέχει χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες για τα προσβεβλημένα μέλη, ενώ επιτρέπει και τη γενετική συμβουλευτική της οικογένειας σχετικά με τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου και τις προσφερόμενες εναλλακτικές δυνατές επιλογές πρόληψης και αντιμετώπισης. Υπάρχει βέβαια και εδώ, η περίπτωση της λανθασμένης διάγνωσης, ιδίως αν ο κλινικός ιατρός βασιστεί μόνο στον γενετικό έλεγχο. Η

ανεύρεση, για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, μιας ετερόζυγης μετάλλαξης στα γονίδια COL4A3 ή COL4A4 μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση μιας σοβαρής μορφής ΝΑΒΜ (με υποκείμενη ΕΤΣΣ), ενώ στην πραγματικότητα η ΝΑΒΜ απλά συνυπάρχει με μια άλλη σπειραματοπάθεια π.χ. IgAN ή ο ασθενής πάσχει από ΑΥΣΑ, με τη δεύτερη μετάλλαξη να μην είναι δυνατόν να ταυτοποιηθεί.

Επιβάλλεται λοιπόν σε όλες τις περιπτώσεις συνδυαστική διαγνωστική προσπέλαση με λεπτομερή λήψη του οικογενειακού ιστορικού προκειμένου να ταυτοποιηθούν: ο τρόπος κληρονομικότητας, η ηλικία εμφάνισης της πρωτεϊνουρίας, της ΧΝΝ και της ΧΝΝΤΣ σε άλλα μέλη της οικογένειας καθώς και η παρουσία εξωνεφρικών εκδηλώσεων όπως η βαρηκοΐα και οι οφθαλμικές διαταραχές⁶⁴.

Abstract

Collagenopathies type IV: Thin basement membrane Nephropathy and Alport syndrome. A. Fountoglou¹, K. Stylianou², K. Deltas³, †Ch. Katsina⁴.

¹ Dialysis Center, «Nephroxenia» Corfu, Greece.

² Department of Nephrology, Heraklion University Hospital, Crete, Greece. ³ Molecular Medicine Research Center and Laboratory of Molecular and Medical Genetics, Department of Biological Sciences, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus.

⁴ Department of Nephrology, Mpodosakeio Hospital, Ptolemaida, Greece. *Hellenic Nephrology 2020; 32 (2): 79-96.*

Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy are the two edges of the same genetic disorder, which is caused by mutations in the genes encoding the alpha3/alpha4/alpha5 network of type IV collagen. From the classical point of view males with mutations in the X-linked COL4A5 gene develop classic Alport syndrome with progressive chronic kidney disease and extra-renal manifestations while females who are heterozygous for a COL4A5 mutation are considered to be carriers for X-linked Alport syndrome, presenting with a milder clinical course. On the other hand males and females who are homozygous or compound heterozygotes for COL4A3 or COL4A4 mutations develop autosomal-recessive Alport syndrome while those who are heterozygous for these mutations usually develop autosomal-dominant Alport syndrome or manifest as thin basement membrane nephropathy (TBMN). Nevertheless, in clinical everyday practice these genetic entities are not very distinct and there is a clear discrepancy between

genotype and phenotype, rendering the diagnosis equivocal. In the case of TBMN for example recent data suggest that despite the benign nature of this disorder, which creates to physicians and patients a sense of non-disease, there is a moderate risk of chronic kidney disease, that gives the diagnosis and the follow-up of these patients a greater complexity. So, there is a need of redefining the concept of these entities and involve a much more detailed diagnostic workup in order to improve the care of these patients.

Key words: *Alport, TBMN, collagen type IV, Chronic kidney disease.*

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων
Δεν αναφέρεται σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest statement
None declared

Βιβλιογραφία

1. *Kruegel J, Miosge N.* Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices. *Cell. Mol. Life. Sci* 2010; 67: 2879-2895.
2. *Bhave G, Cummings CF, Vanacore RM, et al.* Peroxidase forms sulfilimine chemical bonds using hypohalous acids in tissue genesis. *Nat Chem Biol* 2012; 8(9): 784-90.
3. *Fidler AL, Vanacore RM, Chetyrkin SV, et al.* A unique covalent bond in basement membrane is a primordial innovation for tissue evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(1): 331-6.
4. *Zhou J, Hertz JM, Leinonen A, et al.* Complete amino acid sequence of the human alpha 5 (IV) collagen chain and identification of a single-base mutation in exon 23 converting glycine 521 in the collagenous domain to cysteine in an Alport syndrome patient. *J Biol Chem* 1992; 267(18): 12475-81.
5. *Miner JH.* The glomerular basement membrane. *Exp Cell Res* 2012; 318(9): 973-8.
6. *Tsiakkis D, Pieri M, Koupepidou P, et al.* Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome patients carrying missense mutations in the collagenous domain of COL4A5. *Clin Genet* 2012; 82: 297-299.
7. *Sundaramoorthy M, Meiyappan M, Todd P, et al.* Crystal Structure of NC1 Domains. Structural Basis for Type IV Collagen Assembly in Basement Membranes. *J. Biol. Chem* 2002; 277: 1142-31153.
8. *Than ME, Henrich S, Huber R, et al.* The 1.9-A Crystal Structure of the Noncollagenous (NC1) Domain of Human Placenta Collagen IV shows Stabilization Via a Novel Type of Covalent Met-Lys Cross-Link. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2002; 99: 6607-6612.
9. *Kruegel J, Rubel D, Gross O.* Alport syndrome--insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(3): 170-8.
10. *Kalluri R, Shield CF, Todd P, et al.* Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. *J Clin Invest* 1997; 99(10): 2470-8.
11. *Desjardins M, Bendayan M.* Ontogenesis of glomerular basement membrane: structural and functional properties. *J. Cell. Biol* 1991; 113: 689-700.
12. *Abrahamson DR, Hudson BG, Stroganova L, et al.* Cellular origins of glomerular basement membrane type IV collagen networks. *J. Am. Soc. Nephrol* 2009; 20 (7): 1471-1479.
13. *Kalluri R, Cosgrove D.* Assembly of type IV collagen. Insights from alpha3(IV) collagen-deficient mice. *J Biol Chem* 2000; 275(17): 12719-24.
14. *Lin X, Suh JH, Go G, et al.* Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(4): 687-92.
15. *Gunwar S, Ballester F, Noelken ME, et al.* Glomerular basement membrane. Identification of a novel disulfide-cross-linked network of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen and its implications for the pathogenesis of Alport syndrome. *J Biol Chem.* 1998 10; 273(15): 8767-75.
16. *Zeisberg M, Khurana M, Rao VH, et al.* Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease. *PLoS Med*; 3(4): e100. Epub 2006 Mar 7.
17. *Rao VH, Meehan DT, Delimont D, et al.* Role for macrophage metalloelastase in glomerular basement membrane damage associated with alport syndrome. *Am J Pathol.* 2006 Jul; 169(1): 32-46.
18. *Meehan DT, Delimont D, Cheung L, et al.* Biomechanical strain causes maladaptive gene regulation, contributing to Alport glomerular disease. *Kidney Int.* 2009 Nov; 76(9): 968-76.
19. *Zallocchi M, Johnson BM, Meehan DT, et al.* α1β1 integrin/Rac1-dependent mesangial invasion of glomerular capillaries in Alport syndrome. *Am J Pathol* 2013; 183(4): 1269-80.
20. *Delimont D, Dufec BM, Meehan DT, et al.* Laminin alpha2-mediated focal adhesion kinase activation triggers Alport glomerular pathogenesis. *PLoS One* 2014; e99083.
21. *Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, et al.* Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65(1): 30-9.
22. *Abrahamson DR, Isom K, Roach E, et al.* Laminin compensation in collagen alpha3(IV) knockout (Alport) glomeruli contributes to permeability defects. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(9): 2465-72.
23. *Kashtan CE, Kim Y, Lees GE, et al.* Abnormal glomerular basement membrane laminins in murine, canine, and human Alport syndrome: aberrant laminin alpha2 deposition is species independent. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(2): 252-60.
24. *Abrahamson DR, Prettyman AC, Robert B, et al.* Laminin-1 reexpression in Alport mouse glomerular basement membranes. *Kidney Int.* 2003 Mar; 63(3): 826-34.
25. *St John PL, Abrahamson DR.* Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains. *Kidney Int* 2001; 60(3): 1037-46.

26. *Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, et al.* Integrin alpha1-beta1 and transforming growth factor-beta1 play distinct roles in alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy. *Am J Pathol* 2000; 157(5): 1649-59.
27. *Endlich N, Endlich K.* The challenge and response of podocytes to glomerular hypertension. *Semin Nephrol* 2012 Jul; 32(4): 327-41.
28. *Kriz W, LeHir M.* Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67(2): 404-19.
29. *Pieri M, Stefanou C, Zaravinos A.* Evidence for activation of the Unfolded Protein Response in Collagen IV Nephropathies. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 260-275.
30. *Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, et al.* NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest* 2002; 110(11): 1659-66.
31. *Pereira AC, Pereira AB, Mota GF, et al.* NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int* 2004; 65(3): 1026-30.
32. *Tonna S, Wang YY, Wilson D, et al.* The R229Q mutation in NPHS2 may predispose to proteinuria in thin-basement-membrane nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(12): 2201-7.
33. *Voskarides K, Arsali M, Athanasiou Y, et al.* Evidence that NPHS2-R229Q predisposes to proteinuria and renal failure in familial hematuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(4): 675-9.
34. *Stefanou C, Pieri M, Savva I, et al.* Co-Inheritance of Functional Podocin Variants with Heterozygous Collagen IV Mutations Predisposes to Renal Failure. *Nephron* 2015; 130(3): 200-12.
35. *Voskarides K, Stefanou C, Pieri M, et al.* A functional variant in NEPH3 gene confers high risk of renal failure in primary hematuric glomerulopathies. Evidence for predisposition to microalbuminuria in the general population. *PLoS One* 2017; 12(3): e0174274.
36. *Miner JH, Baigent C, Flinter F, et al.* The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. *Kidney Int* 2014; 86(4): 679-84.
37. *Savige J, Gregory M, Gross O, et al.* Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(3): 364-75.
38. *Kobayashi T, Uchiyama M.* Characterization of assembly of recombinant type IV collagen alpha3, alpha4, and alpha5 chains in transfected cell strains. *Kidney Int* 2003; 64(6): 1986-96.
39. *Deltas C, Pierides A, Voskarides K.* Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(12): 2946-60.
40. *Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, et al.* Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 1218-27.
41. *Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al.* X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(4): 649-57.
42. *Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, et al.* Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(5): 876-83.
43. *Raghunath M, Bruckner P, Steinmann B.* Delayed triple helix formation of mutant collagen from patients with osteogenesis imperfecta. *J Mol Biol* 1994; 236(3): 940-9.
44. *Samuel C Allred, Karen E Weck, Adil Gasim, et al.* Phenotypic Heterogeneity in females with X-linked Alport syndrome. *Clin Nephrol* 2015 Nov; 84(5): 296-300.
45. *Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al.* 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; 14: 2603.
46. *Grünfeld JP, Noël LH, Hafez S, Droz D.* Renal prognosis in women with hereditary nephritis. *Clin Nephrol* 1985; 23: 267.
47. *Kashtan CE.* Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1499.
48. *Kobayashi T, Kakiyama T, Uchiyama M.* Mutational analysis of type IV collagen alpha5 chain, with respect to heterotrimer formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, Vol. 366, No. 1, pp. 60-65.
49. *Smeets H, Melenhorst J, Lemmink H, et al.* Different mutations in the COL4A5 collagen gene in two patients with different features of Alport syndrome. *Kidney Int* 1992, Vol. 42, No. 1, pp. 83-88.
50. *Demosthenous P, Voskarides K, Stylianou K, et al.* X-linked Alport syndrome in Hellenic families: phenotypic heterogeneity and mutations near interruptions of the collagen domain in COL4A5. *Clin Genet* 2012 81: 240-248.
51. *Wilson JC, Yoon HS, Walker RJ, et al.* A novel Cys1638Tyr NC1 domain substitution in alpha5 (IV) collagen causes Alport syndrome with late onset renal failure without hearing loss or eye abnormalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May; 22(5): 1338-46.
52. *Pierides A, Voskarides K, Kkolou M, et al.* X-linked, COL4A5 hypomorphic Alport mutations such as G624D and P628L may only exhibit thin basement membrane nephropathy with microhematuria and late onset kidney failure. *Hippokratia* 2013; 17(3): 207-13.
53. *Voskarides K, Damianou L, Neocleous V, et al.* COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 3004-16.
54. *Deltas C, Savva I, Voskarides K, et al.* Carriers of autosomal recessive Alport Syndrome with thin basement membrane nephropathy presenting as focal segmental glomerulosclerosis in later life. *Nephron-Experimental Nephrology & Genet* 2015; 130(4): 271-80.
55. *Gubler MC.* Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1): 24-37.
56. *Storey H, Savige J, Sivakumar V, et al.* COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(12): 1945-54.
57. *Cosio FG, Falkenhain ME, Sedmak DD.* Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies. *Kidney Int* 1994; 46(2): 471-4.

58. *Gregory MC*. The clinical features of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25(3): 140-5.
59. *Dische FE, Anderson VE, Keane SJ, et al*. Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample. *J Clin Pathol* 1990; 43(6): 457-60.
60. *Buzza MI, Wilson D, Savige J*. Segregation of hematuria in thin basement membrane disease with haplotypes at the loci for Alport syndrome. *Kidney Int* 2001; 59(5): 1670-6.
61. *Rana K, Wang YY, Buzza M, et al*. The genetics of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25(3): 163-70.
62. *Pierides A, Voskarides K, Athanasiou Y, et al*. Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(9): 2721-9.
63. *Sevillano AM, Gutierrez E, Morales E, et al*. Multiple kidney cysts in thin basement membrane disease with proteinuria and kidney function impairment. *Clin Kidney J* 2014; 7(3): 251-6.
64. *Deltas C, Pierides A, Voskarides K*. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1221-1231
- .
-
- * Παρελήφθη στις 30/1/2020
Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 21/5/2020
- * Received for publication 30/1/2020
Accepted in revised form 21/5/2020

Αλληλογραφία

Αναστάσιος Χ. Φούντογλου

3^{ης} Σεπτεμβρίου 22

Κοζάνη, Ελλάδα

Τηλ.: 6981 247247, 24610 39392

e-mail: fountoglou@gmail.com