

## PAPER DETAILS

TITLE: Alport Sendromu: Histopatolojisi ve Moleküler Patogenezi

AUTHORS: F Sirri ÇAM,Merih Güray

PAGES: 0-0

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/161530>

# Alport Sendromu: Histopatolojisi ve Moleküler Patogenezi

## Alport Syndrome: Histopathology and Molecular Pathogenesis

F. Sırrı ÇAM<sup>1</sup>, Merih GÜRAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Manisa,

<sup>2</sup> İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Yeşilyurt, İzmir

**ÖZET:** Alport sendromu (AS); kalıtsal ve ilerleyici bir böbrek hastalığıdır. Genetik, klinik, immunohistokimyasal ve ultrastrüktürel heterojenitesi nedeniyle halen üzerinde çok fazla araştırma yapılan ve yazı yazılan hastalıklardan birisidir. Olgularda sıklıkla nefrite, sinirsel tipte sağırılık, lens dislokasyonu, posterior katarakt ve kornea distrofisi gibi çeşitli göz hastalıkları eşlik eder. Genellikle, hastalığın tanısı klinik belirtiler yanı sıra aile üyelerinin çok dikkatli incelenmesi ve bazal membran yapısının elektron mikroskopik değerlendirilmesine dayanır. Hastalık primer olarak X'e bağlı dominant geçiş gösterir. Ancak, hastalığın otozomal dominant ve otozomal resesif formları da tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı; AS'nun hem histopatolojisini gözden geçirmek, hem de moleküler düzeydeki son gelişmeleri özetlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Alport sendromu, genetik, histopatoloji, patogenezi.

**ABSTRACT:** Alport syndrome (AS) is a heritable progressive renal disease. Because of its genetic, clinical, immunohistochemical and ultrastructural heterogeneity, despite the large number of published studies, it still remains a diagnostic challenge. Generally, nephritis is accompanied by sensorineural deafness and various ocular disorders, including lens dislocation, posterior cataracts, and corneal dystrophy in patients. Diagnosis of the disease usually depends on careful examination of both the clinical features of the patient and family members, and evaluation of the basal membrane via electron microscopy. AS is usually transmitted as an X-linked dominant trait, however autosomal recessive and autosomal dominant forms of the disease have also been described. The aim of this study is both to evaluate the histopathological features of AS and to summarize the recent developments in molecular aspect of the disease.

**Key Words:** Alport syndrome, genetics, histopathology, pathogenesis.

### GİRİŞ

AS, kalıtsal bir nefrit olup, gelişen durumlarda sensorinöral sağırılığın, bazen farklı oküler değişiklikler ile gözlenen bir sendromdur (1). İlk kez 1900'lerin başında rapor edilmiştir (2). Guthrie 1902'de, anneye bağlı genetik geçiş gösterdiğini ileri sürdüğü idiyopatik nefropati taşıyan aileleri saptadı Arthur Cecil Alport tarafından 1927 yılında (3), "herediter familyal" ya da "konjenital nefrit" olarak tanımlanan bu hastalık, günümüzde daha çok "Alport sendromu" şeklinde adlandırılmaktadır. 1954'de bu hastalarda görme sorunları ve retinal bozuklukların geliştiği Sohar tarafından belirtildi (4). İlerleyen araştırmalarda; AS'lu olduğu anlaşılan hastalarda, kulak ve işitme sorunlarının ortaya çıktığı saptandı (1). Fenotipik ve genotipik olarak heterojen (5) olan hastalık, erkeklerde kadınlara göre daha siktir. Genellikle, çocuk ve genç erişkinlerde tekrarlayan mikroskopik ya da makroskopik hematurî atakları şeklinde kendini gösterir. Proteinüri başlangıçta

hafif düzeyde olmakla birlikte hastalık ilerledikçe şiddetlenir. Hastalık, erkeklerde daha ilerleyici seyreder ve genellikle adolesan dönemde ya da orta yaş öncesi Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) oluşumuna yol açar SDBH'nın oluşum hızına göre AS'nun 2 klinik varyantı bilinmektedir. "Juvenil" tipi, 31 yaşından önce ve "adult" tipi ise 31 yaşından sonra gelişir (5). Hastalığın tanımlanmasından bu yana, AS patogenezinin aydınlatılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve bu konuda oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Özellikle hayvan modellerinin kullanıldığı deneysel çalışmalar, hastalığın hem patogenezinde hem de tedavisinde araştırma imkanlarını sağladığı için çok önemlidir (6). Artık günümüzde, AS'ndaki mutasyonların tümünün, tip IV kollajen  $\alpha$ -zincir subünitelerinin herhangi birisinde meydana geldiği bilinmektedir (7). Bazal membranların temel komponenti olan tip IV kollajen, 6 farklı alfa zincirinden oluşan multimerik bir proteindir. Tip IV kollajen glomerül, kornea ve kokleada eksprese edilir ve hastalığın seyrinde nefrit, korneal anomaliler ve sensorinöral duyma kaybı şeklinde kendini gösterir. Tip IV kollajenin yapısını oluşturan 6 zincirin genleri klonlanmış, tanımlanmış ve lokalize edilmiştir. COL4A1/COL4A2 genleri 13.

kromozomda, COL4A3/COL4A4 2.kromozomda ve COL4A5/COL4A6 X kromozomunda yer almaktadır (8,9). Olguların çoğunda (%80-85) mutasyonlar, tip IV kollajenin  $\alpha$ -5 zincirini kodlayan genin COL4A5 olduğu tanımlanmış ve X'e bağlı AS'na neden olmaktadır (9). X'e bağlı AS'lu hastalarda, tip IV kollajenin alfa-5 geninde bu hastalığa yol açan 300'den fazla mutasyon saptanmıştır (10,11). COL4A5 geni, 250 kb büyüklüğünde, 51 ekzona sahip ve 1685 amino asitten oluşan bir protein kodlamaktadır (9,12). Tip IV kollajenin alfa-3 ve alfa-4 zincirleri, hastalığın otozomal resesif kalıtım şeklinden sorumlu olduğu ve kromozom 2q35-37'de yer aldıkları rapor edildi (13). AS'nin genetik subtiplerinde etkilenen genler ve bu genlerin lokalizasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Alport sendromu subtipleri ve patogenezinde rol oynayan genler.

| Genetik subtip    | Gen    | Gen lokalizasyonu |
|-------------------|--------|-------------------|
| X'e bağlı         | COL4A5 | Xq 22-26          |
| Otozomal resesif  | COL4A3 | 2q 35-37          |
| Otozomal dominant | COL4A4 | 2q 35-37          |

## HİSTOLOJİK BULGULAR

### Işık mikroskobisi

AS'lu böbrek biyopsi örneklerindeki ışık mikroskobik bulgular, taniya çok az katkıda bulunur. Hastalığın erken dönemlerinde genellikle normal görünümde olan böbrekte, ileri dönemlerde nonspesifik değişiklikler gözlenir. Yaşamın ilk yıllarında, nefronların yaklaşık %30'unda, fütuste görülenlere benzer glomerüller izlenebilir ve bu durum, adolesan döneme kadar devam edebilir. Hastalık ilerledikçe, glomerüllerde önce mezengial matriks ve/ya da mezengial hücrelerin artışına bağlı olarak fokal ya da diffüz mezengial genişleme, daha sonra glomerüloskleroz dikkati çeker. Glomerül bazal membranı (GBM), ilerleyici bir şekilde başlangıçta segmental, daha sonra diffüz bir kalınlaşma ve buruşma yanı sıra yer yer yarılmalar gösterir (14-15). Distal tübüller, çocukluk döneminde genellikle normal görünümde iken, glomerüler hyalinizasyonun başlamasıyla birlikte atrofik hale gelirler (16). Bazı böbreklerde ise glomerül ve tübül epitel hücreleri, nötral yağ ve mukopolisakkaritlerin birikimine bağlı olarak köpüksü görünüm alır (köpük hücreleri). Nefrotik-sınırdaki bir proteinürinin yokluğunda interstisyel köpük hücrelerinin izlenmesi, AS için spesifik olmamakla birlikte karakteristiktir (16). Son zamanlarda, böbrek biyopsisi yanı sıra, deri biyopsisi de tanı amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Deri bi-

yopsisinde, epidermal bazal membran yapısındaki tip IV kollajen  $\alpha$ -5 zincirinin boyanmaması X'e bağlı AS için oldukça spesifik, ancak sensitivitesi yaklaşık %75 civarındadır (17). Bu nedenle,  $\alpha$ -5 zincirlerinin varlığı X'e bağlı AS tanısını ekarte ettirmez, hatta otozomal resesif hastalıkta eksprese edildiği de bilinmektedir.

### Immunfloresan mikroskobisi

GBM'larda, genellikle klasik immunofloresan (IF) antikorları ile bir immun boyanma izlenmez. Sağlıklı bireylerin böbreklerinde, GBM, distal tübüllerin bazal membranları ve Bowman kapsülü, tip IV kollajenin  $\alpha$ -3,  $\alpha$ -4 ve  $\alpha$ -5 zincirlerine bağlanan floresein (ya da peroksidaz)-işaretli monoklonal antikorlar ile birleşerek, boyanmış bir şekilde gözlenirler. Oysa X'e bağlı AS'da bazal membran boyanması yoktur (18). Bu zincirlerin renal ekspresyonu, X'e bağlı AS ile otozomal resesif AS'nu ayırtetmede bazen yardımcı olabilir. X'e bağlı AS'lu hastaların çoğunda glomerüler BM'da ve distal tübüler BM'da  $\alpha$ -3,  $\alpha$ -4 ve  $\alpha$ -5 zincirleri bulunmaz iken, otozomal resesif AS'da distal tübüler BM ve Bowman kapsülünde  $\alpha$ -5 zincir ekspresyonu vardır (19). Bazen de AS glomerüllerinde, nonspesifik bir Ig ve C3 boyanması izlenebilir. Kaba segmental IgM ve C3 birikimleri, daha sık hastalığın ileri evrelerinde görülür ve sklerotik ve/ya da hyalinize glomerüler alanlara karşılık gelirler (20). Immunfloresan bulgularının taniya ulaşmada yardımcı bulgular olduğu ve tanının yalnızca bu bulgulara dayandırılmaması gerektiği de unutulmamalıdır.

### Ultrastrüktürel bulgular

Lamina densa reduplikasyonuna bağlı gözlenen karakteristik GBM kalınlaşması, AS tanısı için en önemli bulgu olarak kabul edilmektedir. Kalınlaşmış GBM'da genellikle "sepet örgüsü" görünümü dikkati çekmekle birlikte, bu görünümün normal, hatta ince GBM'da da gözlenebildiği bilinmektedir. Kalınlaşmış GBM'da düzensiz iç ve dış konturlar izlenir, özellikle düzensiz dış kontur varlığının tanısallık önemi büyüktür (9). AS'lu hastaların tüm biyopsileri bu yapısal değişiklikleri içermediği, hatta yetişkin kadın hastalarda ya da çocuklarda, bazal membranın aşırı incelenmesi bazen elektron mikroskobide görülen temel anomali olabildiği için tanıda güçlüklerle karşılaşabilmektedir (21). Ultrastrüktürel tek bulgunun diffüz GBM incelenmesi bulunan hastalarda AS'nu, ince GBM hastalığından ayırtetmek önem kazanır (9,22). Ayrılma ve katman kalınlığında azalma yanı sıra düzensiz dış kontur ya da "sepet örgüsü" görünümünde kısa segmentler içeren ince bir GBM, AS

için tanısal kabul edildiği için bu özelliklerin varlığı daha ileri incelemeyi gerektirir. İnce GBM bulunan hastalar, klinik olarak hemen her zaman mikroskopik hematüri ile gelirler. İnce GBM'ın klinik gidişi genellikle benign olup son derece iyi prognozludur, bu nedenle hastalık klinikte "benign familial hematüri" olarak da bilinmektedir. Benign familial hematüri, AS'nun erken dönemleriyle gösterdiği benzerlikler nedeniyle en azından bazı olgularda otozomal resesif AS'nun taşıyıcı evresini temsil ettiği düşünülmektedir. Yapılan moleküler genetik çalışmalarda da ince GBM'ın patogenetik olarak heterojen bir durum olduğu ve 2. kromozom üzerinde ve otozomal tip IV kollajen gen loküsü ile ilişkili olduğu saptanmıştır (22).

### TARTIŞMA

AS tanısının, özellikle son yıllarda giderek entegre bir yaklaşım ile ele alındığı dikkati çekmektedir. Tanı; klinik, patolojik ve genetik kriterlere dayanmakta olup, bunların bir arada değerlendirilmesi ile konur. Klinik kriterler içersinde; pozitif aile öyküsü, persistan mikrohematüri, göz ve kulakları içeren ekstrarenal anomaliler yer alır. Patolojik tanıya en çok yardımcı olan, ultrastrüktürel bulgulardır. Elektron mikroskobu ile gözlenen GBM anomaliler (lamina densesanın kalınlaşması, ayrılması ve fragmantasyonu) hemen hemen spesifiktir. Genetik tanı ise, gerçekleşen mutasyonun direkt identifikasyonuna ya da "linkage" analizine dayanmaktadır (16). Günümüzde, AS'nun tatmin edici ve iyileştirici bir tedavisi bulunmamakla birlikte, son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalara hemodiyaliz, eğer mümkün olabiliyorsa böbrek nakli uygulanmalıdır. AS patogenezinin aydınlatılması, bu belirsiz hastalık kompleksinin tanı ve tedavisine büyük yarar sağlayan moleküler biyolojinin gücünü göstermesi açısından son derece iyi bir örnektir. Moleküler genetik araştırmalardaki gelişmelerin bir sonucu olarak, gelecekte pek çok kalıtsal hastalığın, özellikle AS'nun tedavisinde gen terapisinin gerçekleştirileceği yüksektir (6).

### KAYNAKLAR

1. Kashtan CE. Alport Syndrome: Phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2000; 14:502-512.
2. McCarty PA, Maino DM. Alport syndrome: A review. *Clinical Eye and Vision Care*, 2000; 12: 139-150.

3. Martin PH. Type IV Collagen: Characterization of the COL4A5 gene, mutations in Alport syndrome, and autoantibodies in Alport and Goodpasture syndromes. Oulu University Library, 2000, Oulu.
4. Sohar E. Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. *Arch Intern Med*, 1956; 97: 627-630.
5. Akhtar M. Alport syndrome: From genes to bedside. *Annals of Saudi Medicine*, 1999; 19 (1): 147-58.
6. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int*, 1996; 50: 1445-63.
7. Kashtan CE. Animal models of Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17: 1359-61.
8. Martin PH. Two novel alternatively spliced 9-bp exons in the COL4A5 gene. *Pediatr Nephrol*, 2001; 16: 41-44.
9. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M. Genetics of classic Alport's syndrome. *The Lancet*, 1988; Oct. 29: 1232-41.
10. Lemmnik HH, Schröder CH, Monnens LAH, Smeets HJM. The clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Human Mutation*, 1997; 9: 477-499.
11. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Verellen C, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schroder C, Sanak M, Krejcova S, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC. X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11: 649-657.
12. Hertz JM, Juncker I, Persson U, Matthijs G, Schmidtke J, Petersen MB, Kjeldsen M, Gregersen N. Detection of mutations in the COL4A5 gene by SSCP in X-linked Alport syndrome. *Human Mutation*, 2001; 18: 141-148.
13. Zhou J, Leinonen A, Tryggvason K. Structure of human type IV collagen COL4A5 gene. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994; 269 (9): 6608-6614.
14. Barker DF, Denison JC, Atkin CL and Gregory MC. Efficient detection of Alport syndrome COL4A5 mutations with multiplex genomic PCR-SSCP. *Am J Med Genet*, 2001; 98: 148-160.
15. Mazzucco G, De Marchi M, Monga G. Renal biopsy interpretation in Alport syndrome. *Semin Diagn Pathol*, 2002; 19(3): 133-45.
16. Nadasdy T, Silva FG. Adult renal diseases. In *Diagnostic Surgical Pathology*. Eds. Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA. Vol 23<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia. 1999; 1733-6.
17. Noel LH. Renal pathology and ultrastructural findings in Alport's syndrome. *Ren fail*, 2000; 22(6): 751-8.

18. Cotran RS, Kumar V, Collins T. The kidney. In Robbins Pathologic Basis of Disease. 6<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders company Philadelphia. 1999; 962-3.
19. Gubler MC. In: Jennette JC (ed) Heptinstall's Pathology of the Kidney, 1998; p. 1207-1230.
20. Grunfeld JP. Contemporary diagnostic approach in Alport's syndrome. Ren Fail, 2000; 22(6): 759-63.
21. Ordonez NG. Urinary tract. In Ackerman's Surgical Pathology. Vol 18<sup>th</sup> ed. Mosby St. Louis Missouri. 1996; 1110-2.
22. Kashtan CE. Alport syndrome. Kidney Int, 1997; 51 (Suppl. 58): 69-71.
23. Meleg-Smith S. Alport disease: a review of the diagnostic difficulties. Ultrastruct Pathol, 2001; 25(3): 193-200.
24. Tryggvason K, Heikkila P, Pettersson E, Tibell A and Thorner P. Can Alport syndrome be treated by gene therapy? Kidney Int, 1997; 51: 1493-9.