



ACADEMY 18. 08. 2018

Alportův syndrom

Alportův syndrom je vrozená neboli dědičně podmíněná skupina projevů. Konkrétně se jedná o vrozenou poruchu kolagenu typu 4. Kolagen je stavební...

Alportův syndrom je geneticky podmíněné onemocnění, které postihuje přibližně 1 dítě na 50 tisíc narozených dětí. Jelikož se nejedná o onemocnění jako takové, ale o syndrom, projevuje se Alportův syndrom kombinací projevů. Onemocnění se typicky projevuje poškozením ledvin, poruchou sluchu a poruchou zraku. Alportův syndrom byl historicky poprvé popsán u britské rodiny lékařem z lékařské fakulty v Edinburghu - Cecilem Alportem v roce 1927.

Onemocnění se kromě Alportova syndromu označovalo také jako **dědičná nebo vrozená nefritida**. Toto označení bylo ale velmi nepřesné, jelikož jak již bylo zmíněno, jde o syndrom s několika typickými projevy, a co se týká vrozené nefritidy, takovýchto existuje velká řada, **bylo nutné jednotlivé nemoci důsledně rozlišit**. Alportův syndrom **postihuje obě pohlaví, častěji pak muže**. Muži mají také obecně vážnější příznaky a horší prognózu. Toto vyplývá z typu dědičnosti onemocnění.

Příčiny vzniku Alportova syndromu

Alportův syndrom je vrozená neboli **dědičně podmíněná skupina projevů**. Konkrétně se jedná o **vrozenou poruchu kolagenu typu 4**. Kolagen je stavební materiál lidského těla, který je velmi důležitý pro normální funkci těchto orgánů. Syndrom je podmíněn **mutací genů COL4A3, COL4A4 a COL4A5**. Jsou to tři z šesti genů, které se podílejí na syntéze basální membrány kolagenu typu 4.

Mutace jen jednoho z výše uvedených genů způsobí to, že se **kolagen nemůže správně tvořit**. Tento kolagen je základní stavební jednotkou důležitou pro správnou funkci ledvin, sluchového orgánu a také zraku. **Kolagen se vyskytuje také v jiných orgánech a to v plicích** nebo jiných tkáních. Co se týká typu dědičnosti, asi **v 85 % je Alportův syndrom vrozen na základě vázané dědičnosti**, to znamená, že závisí na **X chromozomu**. Jelikož muži mají pouze **jeden chromozom X**, při poruše genu jsou automaticky nemocní a většina mužů tak postupem času dojde k selhání ledvin.

Ženy mají chromozomy X dva. To jim dává lepší šanci na mírnější projevy nemoci, pokud jsou geneticky postižené. U žen se setkáváme s krví v moči, ale většinou nedochází k selhání funkce ledvin. Kromě X vázané dědičnosti může být Alportův syndrom podmíněn také **autosomálně recesivně (chromozom 2)**. Ve většině případů má nemocné dítě dva rodiče, kteří jsou nosiči mutace. Velmi výjimečně se nemoc přenáší sutozomálně dominantně.

Projevy a průběh Alportova syndromu

U Alportova syndromu je vlastně **narušena stavba a funkce kolagenu 4. typu**. Kolagen 4. typu nalezneme v různých částech těla a to **v ledvinách, v uších nebo v očích**. Z tohoto se dá pak jednoduše vyvodit, které orgány jsou postižené. Pro Alportův syndrom je typické vážné **oboustranné poškození funkce ledvin**. V moči se objevuje krev a bílkovina a to především při progresi onemocnění. Tento popis je typický pro klasický Alportův syndrom. Onemocnění se poprvé začíná projevovat od pozdního dětství nebo rané dospělosti. Pokud je onemocnění podloženo mírnější mutací genů, pak je možné čekat začátky nemoci až později v dospělosti.

Možné jsou také jen mírnější příznaky. Krev v moči se v některých případech může objevit již **velmi brzy v dětském věku** a to většinou pouze mikroskopická. Viditelná přítomnost krve nastupuje o něco později. **Bílkovina neboli protein v moči** se objevuje až později a to při zhoršování neboli progresi nemoci. Dalším typickým příznakem Alportova syndromu je **postupná ztráta sluchu**. Ztráta sluchu nemusí být v některých případech výrazná nebo dokonce může chybět. Sluch je normální po narození dítěte, ale postupně se zhoršuje. Většinou časově zhoršující se sluch předchází selhání ledvin, ale začíná v době prokazatelné proteinurie-přítomnosti bílkoviny v moči. **Typicky nemocný přestává slyšet tóny o vysoké frekvenci**, porucha se pak označuje jako **vysokotónní hluchota**. Sluch se postupně zhoršuje a postihuje také nižší frekvence. Dobrou zprávou je, že nemocný o sluch nepřichází úplně. Pomocí naslouchátek je dotyčný schopný komunikovat jako zdravá osoba.

Leiomyomatóza

V některých rodinách, kde se Alportův syndrom vyskytuje u více členů, byla popsána také tzv. **leiomyomatóza**. Jde o difúzní změny tkání v oblasti jícnu s tracheobronchiálního stromu. Změny se začnou projevovat v dětství a to dysfagií (obtížným polykáním), **zvracením a bolestí ve střední části hrudníku** a horní části žaludku. K dalším projevům patří **opakované záněty průdušek, dechové potíže**, bolesti při dýchání, kašel a pískoty nebo vrzoty při dýchání.

Postižen může být také zrak. **Porucha zraku** je založena na abnormální stavbě tkání v oblasti oka. Tkáně nemají potřebnou elasticitu a nedrží tvar. Typicky se tedy objevuje například [keratokonus](#) - kuželovité vypoulení rohovky. Nemocný pak pro korekci potřebuje velmi silné brýle nebo v nejhorším případě končí s náhradou rohovky-transplantovanou rohovkou od mrtvého dárce. K dalším abnormalitám v oblasti oka patří **změna tvaru čočky** (lentikonus), zakalení oční čočky (katarakt) nebo změny v oblasti makuly - nejostřejší bod vidění na sítnici. Ačkoliv může být zrak poškozen, nedochází k úplné slepotě a v nejhorších případech je možno operativně nahradit čočku nebo

rohovku. U Alportova syndromu se velmi výjimečně můžeme setkat také s disekcí aorty, nádory hladkého svalstva esofágu a u žen se sliznicí genitálií. **Prognóza onemocnění je velmi individuální.** Muži mají většinou hroší prognózu než ženy v závislosti na genetickém základě. Neexistuje mnoho studií, které by se vyhlídkami do budoucna pro nemocné Alportovým syndromem zabývaly. Většinou bývá prognóza po transplantaci ledvin poměrně dobrá a nemocní se dožívají stejného věku jako nemocní s jiným typem nemoci ledvin.

Diagnostika Alportova syndromu

Diagnostika onemocnění je založena na **kombinaci klinických kritérií, rodinné anamnézy a biopsii tkáně** (nejčastěji ledvin). V rodinách, kde se pravidelně s onemocněním Alportovým syndromem setkávají, je nutno na onemocnění myslet a je možné testovat již nenarozený plod a také oba rodiče dítěte. V případě, že se u nějaké osoby setkáme s podezřelými příznaky jako je krev v moči, selhávání ledvin, porucha sluchu a zraku, je vhodné provést biopsii ledvin a provést genetické vyšetření nemocného. **Biopsie ledvin se provádí tlustou jehlou nejčastěji v místní anestezii** (u dětí v celkové). Pod dohledem ultrazvuku se jehla zavede do ledviny (nejlépe oboustranně) a odebere se tkáň, která se histologicky vyšetří. Nejlepší je, když se tkáň odebere v době, kdy ještě **onemocnění není v pokročilém stádiu.** Mikroskopické vyšetření může být často zavádějící a **může vést patologa k špatné diagnóze.** Běžná světlá mikroskopie nevede k typickým výsledkům, nutná je tzv. **elektronová mikroskopie.** Toto vyšetření se pak doplňuje imunohistochemickým a imunofluorescenčním vyšetřením tkáně. Nejlepším a nejpresnějším vyšetřením k průkazu Alportova syndromu je **genetické testování.** Které přesně prokáže mutaci v jednom ze tří genů.

Léčba Alportova syndromu

V případě jakéhokoliv chronického poškození ledvin se léčba orientuje podobným směrem. V případě Alportova syndromu ale prokázáno, že **ACE inhibitory** (používané často při léčbě onemocnění srdce a vysokého tlaku) viditelně **zpomalují zhoršování funkce ledvin.**

[Tím se časově oddálí hrozící dialýza](#) nebo nutná transplantace ledvin. Mírná přítomnost krve v moči většinou není alarmující, ale léčbu je nutno začít jakmile se objeví proteinurie což je přítomnost bílkoviny v moči. Pokud dojde až ke stavu selhání ledvin, je nutné začít s dialýzou.

Selhání ledvin a dialýza

Ledviny jako párový orgán jsou bohužel vždy postižené obě dvě. Ledviny jsou životně důležitý orgán, který nepřetržitě očisťují krev od škodlivých látek, podílí se také na udržování krevního tlaku, udržování vnitřního prostředí těla (rovnováha minerálů a tekutin) a také samy produkují některé důležité látky. **Bez ledvin jednoduše nelze žít.** Jejich funkci lze dnes dlouhodobě nahradit dialýzou. Jedná se o poměrně složitý přístroj, díky kterému se z těla hadičkou odsává krev, ta míří do přístroje, kde se očisťuje a doplňuje a nezbytné složky a druhou hadičkou se pak vrací zpět do těla. Toto je nutné dělat většinou několikrát týdně.

Přístroj funguje jako dialyzační membrána. Ve většině případů nemocný dochází na dialýzu do nemocnice nebo dialyzačního centra. Existuje ale tzv. **břišní dialýza**, kdy jako dialyzační membrána funguje vlastní pobřišnice nemocného. V takovém případě pak nemocný může krev čistit sám z prostředí domova. **Dialýza je životně důležitý proces**, ale pro především mladé osoby velmi omezující. Nemocný je vázaný na dialyzační centrum a časté návštěvy lékaře, nemůže vykonávat mnoho aktivit (plavání) a **musí dbát na hygienu**, aby nedošlo k zavlečení infekce do dutiny břišní v případě břišní dialýzy nebo zánětu žíly v případě klasické dialýzy.

Dlouhodobě je tedy vhodné uvažovat o **transplantaci ledvin**. Říkáme ledvin, ale k úspěšné funkci stačí pouze jedna ledvina. **Důležité je ale najít vhodného dárce**. Ve většině případů nemocný přijme dárcovskou ledvinu bez větších obtíží. Doživotně ale musí užívat speciální léky - **imunosupresiva**, které pomáhají nové ledvině zůstat funkční po co možná nejdelší dobu. V případě Alportova syndromu se vědci pokoušeli také o tzv. **genovou terapii**, ale tato léčba je velmi složitá a zatím jen v počátcích.

Poškození zraku a sluchu

Jak již bylo zmíněno, Alportův syndrom není pouze onemocnění ledvin, ale **poškozený je také sluch a zrak**. V případě poškození sluchu bývá většinou poměrně rychlým a jednoduchým řešením **používání naslouchátek**. Ty zesilují okolní zvuk a pomáhají nemocnému v rozlišování vysokých frekvencí, které jsou postiženy jako první. U poškození zraku záleží na poškozené struktuře a vážnosti poškození.

V případě zakalení čočky (**katarakta**) je možné čočku operativně odstranit a nahradit ji čočkou novou (silikonovou). V případě keratokonu (**kuželovité vypoulení rohovky**) záleží na stupni poškození. Mírná změna tvaru rohovky se koriguje brýlemi. Vyšší změnu je možné do určitého stupně korigovat kontaktní čočkou, a pokud ani to není možné, je nutné přiklonit se k transplantaci rohovky. **Rohovka se získává od mrtvého dárce**. Poškozená původní rohovka se vyřízne a nahradí dárcovskou rohovkou. Taková to rohovka je schopna navrátit nemocnému zrak téměř v plném rozsahu. Jelikož je rohovka bezcévný orgán, k odloučení dochází jen zřídka a není potřeba doživotní imunosupresivní léčba.

Prevence Alportova syndromu

Jelikož je Alportův syndrom dědičné onemocnění, jedinou možnou prevencí je **prenatální diagnostika a genetické vyšetření budoucích rodičů** v případě, že jeden z nich onemocněním trpí. Genetickým vyšetřením je možné odhadnout pravděpodobnost, s jakou se rodičům může narodit nemocné dítě. Pak je možné odebrat vzorek DNA plodu a **vyšetřit přímo nenarozený plod**. V případě