

## MODERN PROBLEMS OF ALPORT SYNDROME DIAGNOSIS

YE.I. BRANTOVA

Private higher education institute  
“International academy of ecology and medicine”

### Summary.

**Introduction.** In the practice of adult nephrologists there are cases of rare genetically caused kidney damage, in particular, Alport syndrome. This is due to the availability and improvement of instrumental diagnostic methods, timely approaches to treatment in pediatric practice, and prolongation of the pre-dialysis period.

**Goal.** Analysis and synthesis of new data from domestic and foreign sources on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, types of inheritance, differential diagnosis of Alport syndrome in order to improve the success of students, interns and teachers in the study of nephrological subjects.

**Material and methods.** Review of contemporary and foreign literary sources; techniques – description, analysis, abstracting.

**Results.** Alport syndrome (AS, synonym: hereditary nephritis) is non-immune genetically determined glomerulopathy caused by a mutation of genes that encode collagen type IV of basement membranes, manifested by hematuria and/or proteinuria, a progressive decreased renal function, combined with pathology of hearing and abnormalities affecting the eyes. Alport syndrome inherited type: X-linked dominant (XLAS): 85%, autosomal recessive (ARAS): 15%, autosomal dominant (ADAS): 1%.

**Conclusions.** Family history, electron microscopy, immunochemical analysis of type IV collagen expression are informative for verifying the diagnosis of Alport syndrome. Due to the rarity of this disease, in addition, the fact that patients often refuse kidney biopsy, it is necessary to cooperate more closely with genetic laboratories, to take measures to improve the availability of molecular analysis of mutations of collagen IV genes. In addition, it is a fact that sometimes the family history of the disease is ambiguous, unavailable for genetic analysis, and patients refuse to have a kidney biopsy. It is a motive to encourage doctors to improve their educational work with patients about safety of this analysis and its value.

### Key words:

Alport syndrome, basement membrane, collagen IV, COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes, hereditary, genetics, nephritis, hearing loss.

Introduction. Increasingly, in the practice of adult nephrologists there are cases of rare genetically caused kidney damage, in particular, Alport syndrome. This is due to the availability and improvement of instrumental diagnostic methods, timely approaches to treatment in pediatric practice, and prolongation of the pre-dialysis period.

Goal. Analysis and synthesis of new data from domestic and foreign sources on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, types of inheritance, differential diagnosis of Alport syndrome in order to improve the success of students, interns and teachers in the study of nephrological subjects.

Material and methods. Review of contemporary and foreign literary sources; techniques - description, analysis, abstracting.

Results. Alport syndrome (AS, synonym: hereditary nephritis) is non-immune genetically determined glomerulopathy caused by a mutation of genes that encode collagen type IV of basement membranes,

manifested by hematuria and / or proteinuria, a progressive decreased renal function, combined with pathology of hearing and abnormalities affecting the eyes [1]. Several clinical cases of patients with hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis were published by Arthur C. Alport in 1927. He was the first to recognize the link between nephritis and deafness, and he also noted ocular changes in one of these patients [11].

#### Alport syndrome inherited type:

- X-linked dominant (XLAS): 85%.
- Autosomal recessive (ARAS): 15%.
- Autosomal dominant (ADAS): 1%. [2]

The most common *X-linked form* of Alport syndrome leads to end-stage renal failure in men. Hematuria usually occurs in boys with Alport syndrome in early years of life. Proteinuria is usually absent in childhood, but this condition often develops in men with XLAS and in both sexes with ARAS [5,10,12,13].

Hearing loss and eye damage are never detected at birth - they occur in late childhood or adolescence, shortly before the development of renal failure. The most common type of Alport syndrome is caused by mutations in genes located on a long arm of the X chromosome that are responsible for collagen biosynthesis [6]. Mutations in these genes interfere with the normal synthesis of type IV collagen, which is a very important structural component of basement membranes in kidneys, inner ear and eyes.

In case of impaired synthesis of type IV collagen, the glomerular basement membranes in kidneys are not able to filter toxic products from blood normally by passing proteins (proteinuria) and red blood cells (hematuria) into urine. Anomalies in the synthesis of type IV collagen lead to chronic kidney failure, which is the main reason of death of patients with Alport syndrome [3,4].

**Sensorineural hearing loss** is a characteristic manifestation of Alport syndrome, which is observed quite often, but not always. There are many families with Alport syndrome who suffer from severe nephropathy but have normal hearing. Hearing impairment is never detected at birth. Bilateral high-frequency sensorineural hearing loss is usually manifested in the early years of life or in early adolescence. At an early stage of the disease, hearing impairment is determined only by audiometry. According to disease progression hearing disorder extends to low frequencies, including human speech. After the onset of hearing loss, kidney involvement should be expected. With X-linked Alport syndrome, 50% of males suffer from sensorineural hearing loss by age 25, and by age 40, about 90% [3,4].

The **anterior lenticonus** (protrusion of the central part of the lens of the eye forward) is observed in 25% of patients with X-linked inheritance. There is no lenticonus at birth, but over the years it leads to progressive visual impairment, which causes patients to often change glasses. The condition is not accompanied by pain of eyes, redness or color vision disorders. **Retinopathy** is the most common manifestation of Alport syndrome on the part of the organ of vision, affecting 85% of men with an X-linked form of the disease. The appearance of retinopathy usually precedes renal failure [4].

The **autosomal recessive form** accounts for only 10-15% of cases of the disease. This form is found in children whose parents are carriers of one of the affected genes, the combination of which in the child causes the disease. Parents themselves do not have symptoms or have minor manifestations, and children are seriously ill - their symptoms are similar an X-linked type of inheritance [7,12,13].

The **autosomal dominant form** of Alport syndrome is the rarest form of the syndrome, which affects one generation after another, males and females are equally ill. Renal manifestations and deaf-

ness are similar an X-linked form, but renal failure may occur at a later age. Clinical manifestations of autosomal dominant forms are supplemented by a tendency to bleeding, macrothrombocytopenia, Epstein syndrome, and the presence of neutrophilic inclusions in blood [5,9,12,13].

To date, the diagnosis of Alport syndrome is considered valid in the case of detection of a patient 3 of 4 typical signs:

- presence in each family of at least two patients with nephropathy;
- hematuria as a leading symptom of proband nephropathy;
- presence of deafness in at least one family member;
- development of chronic renal failure in one relative and more.

In the diagnosis of Alport syndrome, if there is doubt after a biopsy of the kidney, genetic analysis is used to obtain a clear answer. Mutations of type IV collagen synthesis genes are determined. For diagnosis of Alport syndrome, genetic analysis is crucial. Mutations of type IV collagen synthesis genes are determined.

Alport syndrome arises from mutations in the COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes. The majority of individuals with Alport syndrome (approximately 60% according to recent studies utilizing next-generation sequencing) have the X-linked form of the disease because of mutations in COL4A5 [1,4]. Autosomal recessive Alport syndrome (ARAS) is caused by mutations in both alleles of COL4A3 or COL4A4, and accounts for about 15% of people with the disease [1,4]. Finally, about 25% of individuals with Alport syndrome have autosomal dominant disease, resulting from mutation in one allele of COL4A3 or COL4A4 [1,4,8].

Dubey S.K. [14], as a specialist in genetic mutations in patients with X-linked Alport syndrome, recommends analysis for the COL4A5 gene mutation if the patient meets at least two diagnostic criteria, and analysis of COL4A3 and COL4A4 if the COL4A5 mutation is not detected or detected inheritance. These analyzes are very important for diagnosis when there is no family history and it is impossible to identify the syndrome by three of the four typical signs of Alport syndrome: presence in each family of at least two patients with nephropathy, hematuria as a leading symptom of proband nephropathy, presence of deafness in at least one family member, development of chronic renal failure in one relative and more. It also matters for the descendants' future family history. If hematuria is combined with deafness or lesions of the eyes and if the ancestral history is sufficiently informative, there is no doubt to establish the type of inheritance. Hematuria may remain presumably sporadic even after screening for hematuria in both parents. The presence of early

hematuria, sensorineural hearing loss, lenticonus can only guide with respect to SA, but the type of inheritance remains uncertain. Sporadic hematuria with proteinuria, detected in the absence of extrarenal manifestations, is the reason for a renal biopsy to exclude other hematuric glomerulopathies, to clarify lesions in SA, as well as to conduct immunochemical analysis of the expression of type IV collagen.

Often, patients refuse kidney biopsy, which also complicates the diagnosis of CA. The determination of mutations in the COL4A5, COL4A3 or COL4A4 genes is crucial for diagnosis of the disease, but molecular analysis is an expensive and time-consuming procedure due to the large size of the type IV collagen gene and a wide variety of mutations. Therefore, other analysis, such as a skin biopsy, are very useful and can guide genetic screening.

**Conclusions.** To date, every report from a practitioner about a clinical case of Alport syndrome is very important. Family history, electron microscopy, immunochemical analysis of type IV collagen expression are informative for verifying the diagnosis of Alport syndrome. Due to the rarity of this disease, in addition, the fact that patients often refuse kidney biopsy, it is necessary to cooperate more closely with genetic laboratories, to take measures to improve the availability of molecular analysis of mutations of collagen IV genes. In addition, it is a fact that sometimes the family history of the disease is ambiguous, unavailable for genetic analysis, and patients refuse to have a kidney biopsy. It is a motive to encourage doctors to improve their educational work with patients about safety of this analysis and its value.

## LITERATURE

1. **Фокеева В.В.** Наследственный нефрит. В кн.: Детская нефрология (руководство для врачей) /Под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева Л.: Медицина, 1989. – с. 244-256.
2. **Kashtan C.E, Ding J., Garosi G. et al.** Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018;93 (5):1045-1051.
3. **Gross O., Netzer K.O., Lamberty R. et al.** Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *Nephrol.Dial. Transp.* 2002;17:1218-1227.
4. **Jais J.P, 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):649-657.
5. **Fallerini C., Dosa L., Tita R., et al.** Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet.* 2014;86(3):252-257.
6. **Bekheirnia M.R., Reed B., Gregory M.C., et al.** Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):876-883.
7. **Storey H., Savige J., Sivakumar V., Abbs S., Flinter F.A.** COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):1945-1954.
8. **Deltas C., Pierides A., Voskarides K.** Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(12):2946-2960.
9. **Kamiyoshi N., Nozu K., Fu X.J. et al.** Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1441-1449.
10. **Rheault M.N., Kren S.M., Hartich L.A.** X-inactivation modifies disease severity in female carriers of murine X-linked Alport syndrome. *Nephrol.Dial. Transp.* 2010;25:764-769
11. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
12. **Abreu-Velez, A.M.** Collagen IV in Normal Skin and in Pathological Processes /A.M. Abreu-Velez, M.S. Howard //N. Am. J. Med. Sci. – 2012. – P. 18.
13. **Alsahli A.A., Alshahwan S.I., Alotaibi A.O., Alsaad K.O., Aloudah N., Farooqui M., Al Sayyari A.A.** Alport's syndrome with focal segmental glomerulosclerosis lesion – Pattern to recognize. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29:167-72
14. **Dubey S.K. et al.** Mutational analysis and genotype-phenotype correlations in southern Indian patients with sporadic and familial aniridia // *Mol. Vis.* – 2015. – 21. – P. 88-97.

## РЕЗЮМЕ

### СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМА АЛЬПОРТА

Брантова О.І.

(Київ)

**Вступ.** Все частіше в практиці дорослих нефрологів зустрічаються випадки рідкісних генетично зумовлених уражень нирок, зокрема, синдрому Альпорта. Це пов'язано з доступністю та покращенням методів інструментальної діагностики, своєчасними підходами до лікування в педіатричній практиці, подовженням додіалізного періоду.

**Мета.** Аналіз та узагальнення нових даних вітчизняних та зарубіжних джерел щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів, типів успадкування, диференціальної діагностики синдрому Альпорта з метою підвищення успішності студентів, інтернів і викладачів при вивченні нефрологічної тематики.

**Матеріал і методи.** Огляд сучасних та зарубіжних літературних джерел; методики – опис, аналіз, реферування.

**Результати.** Синдром Альпорта (СА, синонім: спадковий нефрит) – неімунна генетично детермінована гломерулопатія, обумовлена мутацією генів, що кодуєть колаген IV типу базальних мембран, що виявляється гематурією і/або протеїнурією, прогресуючим зниженням ниркових функцій, що поєднується з патологією слуху і зору [1]. Кілька клінічних випадків пацієнтів із спадковим сімейним вродженим геморагічним нефритом було опубліковано Артуром К. Альпортом у 1927 р. Він першим визнав зв'язок між нефритом та глухотою, а також зазначив зміни функції очей у одного з цих пацієнтів [11].

Типи успадкування синдрому Альпорта:

- Х-зчеплений домінантний (XLAS): 85%.
- Аутосомно-рецесивний (ARAS): 15%.
- Аутосомно-домінантний (ADAS): 1%. [2]

Найбільш поширена Х-зчеплена форма синдрому Альпорта призводить до термінальної стадії ниркової недостатності у чоловіків. Гематурія зазвичай виникає у хлопчиків з синдромом Альпорта в перші роки життя. Протеїнурія зазвичай відсутня в дитинстві, але цей стан часто розвивається у чоловіків з XLAS і у представників обох статей з ARAS [5,10,12,13].

Втрата слуху і ураження очей ніколи не виявляються при народженні – вони виникають в пізньому дитинстві або в юності, незадовго до розвитку ниркової недостатності. Найпоширеніший тип синдрому Альпорта викликаний мутаціями в генах, розташованих на довгому плечі Х-хромосоми, що відповідають за біосинтез колагену [6]. Мутації в цих генах порушують нормальний синтез колагену типу IV, який є дуже важливим структурним компонентом базальних мембран в нирках, внутрішньому вусі і очах. При порушенні синтезу колагену типу IV гломерулярні базальні мембрани в нирках не здатні нормально фільтрувати токсичні продукти з крові, пропускаючи в сечу білки (протеїнурія) і еритроцити (гематурія). Аномалії синтезу колагену типу IV призводять до хронічної ниркової недостатності, що і є головною причиною смерті при синдромі Альпорта [3,4].

Нейросенсорна туговухість – це характерний прояв синдрому Альпорта, яке спостерігається досить часто, але не завжди. Є цілі сім'ї з синдромом Альпорта, які страждають від важкої нефропатії, але мають нормальний слух. Порушення слуху ніколи не виявляється при народженні. Білатеральна високочастотна нейросенсорна туговухість зазвичай проявляється в перші роки життя або в ранньому підлітковому віці. На ранній стадії хвороби порушення слуху визначається тільки при аудіометрії. У міру прогресування, порушення слуху поширюється на низькі частоти, включаючи людську мову. Після появи приглухуватості слід очікувати залучення нирок. При Х-зчепленому синдромі Альпорта 50% чоловіків страждають нейросенсорною приглухуватістю до 25 років, а до 40 років – близько 90% [3,4].

Передній лентіконус (випинання центральної ділянки кришталика ока вперед) спостерігається у 25% пацієнтів з Х-зчепленим типом успадкування. Лентіконусу немає при народженні, але з роками він призводить до прогресуючого погіршення зору, яке змушує хворих часто міняти окуляри. Стан не супроводжується

ся болем в очах, почервонінням або порушеннями колірної зору. Ретинопатія – це найпоширеніший прояв синдрому Альпорта з боку органу зору, вражає 85% чоловіків з Х-зчепленою формою хвороби. Поява ретинопатії зазвичай передує ниркової недостатності. [4]

На аутосомно-рецесивну форму припадає лише 10-15% випадків хвороби. Ця форма зустрічається у дітей, чії батьки є носіями одного з уражених генів, поєднання яких у дитини викликає хворобу. Самі батьки не мають симптомів або мають незначні прояви, а діти тяжко хворі – їх симптоми нагадують такі при Х-зчепленому типу успадкування. [7,12,13]

Аутосомно-домінантна форма синдрому Альпорта – це найрідкісніша форма синдрому, яка зачіпає одне покоління за іншим, причому чоловіки і жінки хворіють однаково важко. Ниркові прояви і глухота нагадують Х-зчеплену форму, але ниркова недостатність може виникати в більш пізньому віці. Клінічні прояви аутосомно-домінантної форми доповнюються схильністю до кровотеч, макротромбоцитопенією, синдромом Епштейна, наявністю нейтрофільних включень в крові [5,9,12,13].

На сьогоднішній день діагноз синдрому Альпорта вважається правомочним у разі виявлення у хворого 3 з 4 типових ознак:

1. наявність в кожній родині не менше двох хворих нефропатією;
2. гематурія як провідний симптом нефропатії у пробанда;
3. наявність приглухуватості хоча б у одного з членів сім'ї;
4. розвиток хронічної ниркової недостатності у одного родича і більш.

У діагностиці синдрому Альпорта, якщо залишаються сумніви після біопсії нирки, генетичний аналіз використовується для отримання однозначної відповіді. Визначаються мутації генів синтезу колагену типу IV.

У діагностиці синдрому Альпорта вирішальне значення має генетичний аналіз. Визначаються мутації генів синтезу колагену типу IV.

Синдром Альпорта виникає внаслідок мутацій генів COL4A3, COL4A4 та COL4A5. Більшість людей із синдромом Альпорта (приблизно 60% згідно з останніми дослідженнями, що використовують послідовність наступного покоління) мають Х-зв'язану форму захворювання через мутації COL4A5 [1,4]. Аутосомно-рецесивний синдром Альпорта (ARAS), викликаний мутаціями в обох алелях COL4A3 або COL4A4, і на них припадає близько 15% людей із захворюванням [1,4]. Нарешті, близько 25% людей із синдромом Альпорта мають аутосомно-домінантне захворювання, що виникає внаслідок мутації одного алеля COL4A3 або COL4A4 [1,4, 8].

Dubey S.K. [14], як фахівець по генетичних мутаціях у пацієнтів з Х-зчепленим синдромом Альпорта, рекомендує аналіз на мутації гену COL4A5, якщо пацієнт відповідає хоча б двом з діагностичних критеріїв, і аналіз COL4A3 і COL4A4, якщо мутація COL4A5 не виявлена або підозрюється аутосомне успадкування. Такі аналізи дуже важливі для діагностики, коли немає

даних сімейного анамнезу і неможливо ідентифікувати синдром за трьома з чотирьох типових ознак синдрому Альпорта: наявність в кожній родині не менше двох хворих нефропатією, гематурія як провідний симптом нефропатії у пробанда, наявність приглухуватості хоча б у одного з членів сім'ї, розвиток хронічної ниркової недостатності у одного родича і більше. Також це має значення для потомственого анамнезу в майбутньому. Якщо гематурія поєднується з глухотою чи поразками очей і якщо спадковий анамнез досить інформативний, нема сумнівів для встановлення типу успадкування. Гематурія може залишатися імовірно спорадичною навіть після скринінгу на гематурію у обох батьків. Наявність ранньої гематурії, нейросенсорної приглухуватості, лентіконусу може лише зорієнтувати щодо СА, але тип успадкування залишається невизначеним. Спорадична гематурія з протеїнурією, що виявляється при відсутності екстраренальних проявів, є приводом до проведення ниркової біопсії, що дозволяє виключити інші гематуричні гломерулопатії, уточнити ураження при СА, а також провести імунохімічний аналіз експресії колагену IV типу.

Не рідко пацієнти відмовляються від біопсії нирок, що теж ускладнює уточнення діагнозу СА. Визначення мутацій в генах COL4A5, COL4A3 або COL4A4 має вирішальне значення для діагностики захворювання, але молекулярний аналіз процедура дорога і вимагає часових витрат через великий розмір гену колагену IV типу і великої різноманітності мутацій. Тому інші дослідження, такі як біопсія шкіри, дуже корисні і можуть зорієнтувати в плані генетичного скринінгу.

**Висновки.** На сьогоднішній день дуже важливим є кожне повідомлення від практикуючого лікаря про клінічний випадок синдрому Альпорта. Сімейний анамнез, електронна мікроскопія, імунохімічний аналіз експресії колагену IV типу є інформативними для верифікації діагнозу «синдром Альпорта». У зв'язку з рідкісністю цього захворювання, крім того, тим фактом, що пацієнти часто відмовляються від біопсії нирок, необхідно більш тісно співпрацювати з генетичними лабораторіями, вжити заходів щодо поліпшення доступності молекулярного аналізу мутацій в генах колагену IV. Крім того, той факт, що у разі неоднозначного анамнезу захворювання, не завжди доступного генетичного методу дослідження, відмови пацієнта від біопсії нирок, є мотивом до спонукання практикуючих лікарів щодо покращення роз'яснювальної роботи з пацієнтами щодо безпеки цього методу дослідження та його цінності.

**Ключові слова:** Синдром Альпорта, базальна мембрана, колаген IV, гени COL4A3, COL4A4, і COL4A5, спадковість, генетика, нефрит, зниження слуху.

## РЕЗЮМЕ

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА АЛЬПОРТА

Брантова Е.И.

(Киев)

**Введение.** В практике взрослых нефрологов встречаются случаи редкого генетически обусловленного повреждения почек, в частности, синдрома Альпорта. Это связано с наличием современных инструментальных методов диагностики, своевременным подходом к лечению в педиатрической практике и продлением додиализного периода.

**Цель.** Анализ и обобщение новых данных из отечественных и зарубежных источников по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, типам наследования, дифференциальной диагностике синдрома Альпорта с целью повышения успеваемости студентов, интернов и преподавателей при изучении нефрологии.

**Материал и методы.** Обзор современных и зарубежных литературных источников; приемы – описание, анализ, реферат.

Полученные результаты. Синдром Альпорта (AS, синоним: наследственный нефрит) представляет собой неиммунную генетически детерминированную гломерулопатию, вызванную мутацией генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран, что проявляется гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением функции почек в сочетании с патологией слуха и нарушения, влияющие на глаза. Наследственный тип синдрома Альпорта: X-сцепленная доминанта (XLAS): 85%, аутосомно-рецессивный (ARAS): 15%, аутосомно-доминантная (ADAS): 1%.

**Выводы.** Семейный анамнез, электронная микроскопия, иммунохимический анализ экспрессии коллагена типа IV являются информативными для подтверждения диагноза синдрома Альпорта. Из-за редкой встречаемости и отказа пациентов от проведения биопсии почек, необходимо более тесно сотрудничать с генетическими лабораториями, чтобы принять меры по улучшению доступности молекулярного анализа мутаций генов коллагена IV.

**Ключевые слова:** синдром Альпорта, базальная мембрана, коллаген IV, гены COL4A3, COL4A4 и COL4A5, наследственность, генетика, нефрит, снижение слуха.

Брантова Елена Іванівна  
elenabrant@ukr.net