

Fall X

Sven Ullmann

Anamnese

- 41 Jährige Patientin
- Rezidivierende Urozystitiden
- Seit ~20 Jahren Mikrohämaturie
- Urinmenge unauffällig
- Familienanamnese:
 - 2 Kinder
 - Sohn 22J: persistierende Mikrohämaturie und höhergradige Visuseinschränkung
 - Sohn 10J: Schwerhörigkeit mit Hörgeräteversorgung
 - Vater mit CKDx (Dialysepflichtigkeit)
 - Großmutter (vs) CKDx, verstorben

Anamnese

- Vorerkrankungen

- Chronische Niereninsuffizienz G1A3
- Arterielle Hypertonie
- Migräne
- Z.n. Appendektomie
- Z.n. Tonsillektomie
- Z.n. Sectio caesarea

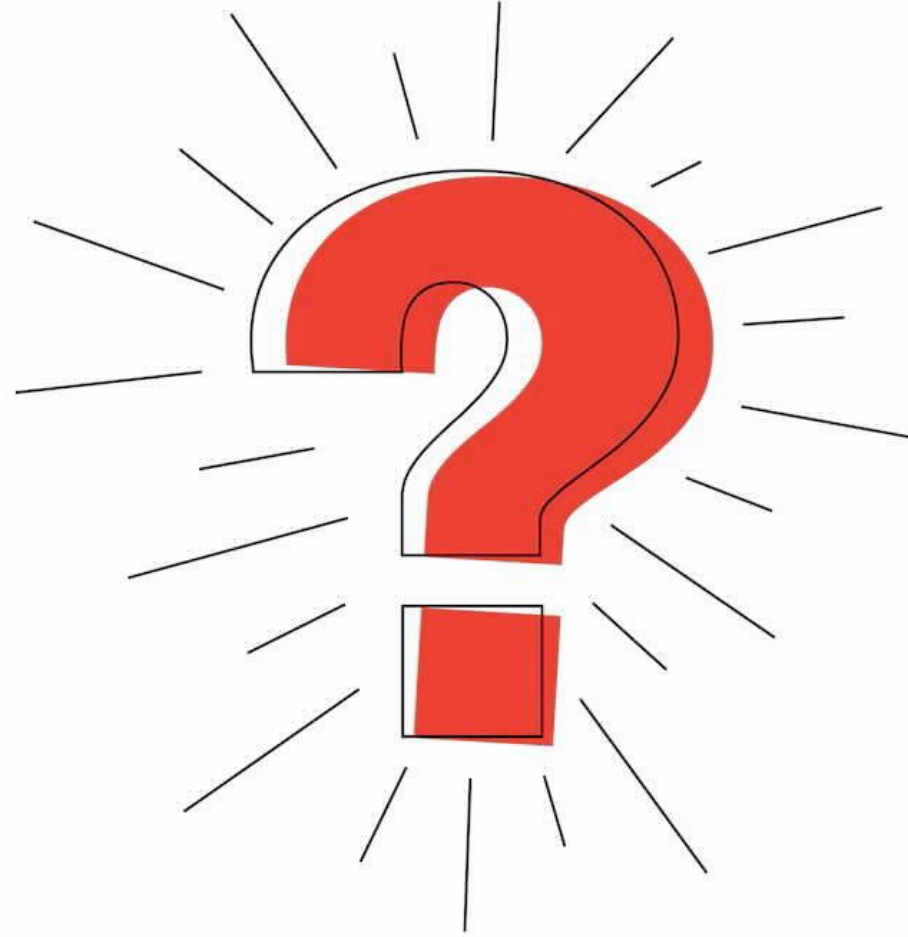
- Medikation

- Candesartan 16mg 1-0-1
- Dekristol 1000IE 1-0-0
- Dienogest 2mg 1-0-0 (Antibabypille)
- Elvanse 30mg 1-0-0 (bei ADHS)
- Medikinet 10mg 1-0-0 (bei ADHS)

Laborparameter

- Kreatinin 70 μ mol/l; GFR n. CKD EPI 93ml/min/1,73m²
- uACR 1904mg/g Crea; uPCR 2102mg/g Crea
- Autoantikörper unauffällig
- Elektrophorese unauffällig
 - Immunfixation und freie Leichtketten unauffällig
- Kein Komplementverbrauch

Nierenbiopsie



Nierenbiopsie

- Mittelschwere, herdförmige globale Glomerulosklerose, geringgradige kleinherdige Tubulusathrophie und interstitielle Fibros der Rinde, Hyperthrophie der übrigen Nephrone, mittelschwere Hyalinose der Vasa recta im Mark, in Mark und Rinde geringgradige kleinherdige tubulointerstitielle Mikrokalkablagerungen von Calciumphosphat-Typ;
 - IFTA 10%
- Alport-Glomerulopathie

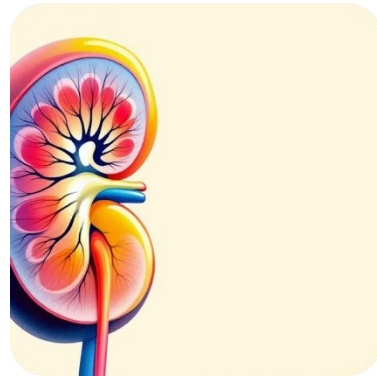
Alport-Syndrom

Ein Überblick über die seltene Erberkrankung



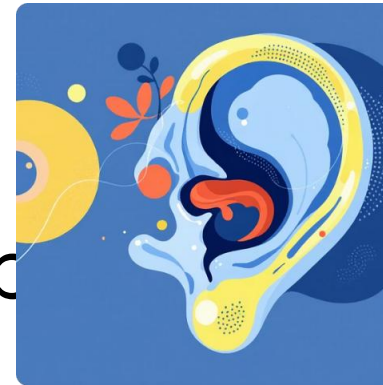
Typ-IV-Kollagen-Mutation

Das Typ-IV-Kollagen ist ein unverzichtbarer Strukturbaustein der Basalmembranen in Niere, Innenohr und Augen.



Nierenbefall

Die glomeruläre Basalmembran in den Nieren ist primär betroffen.
Kollagendefekt -> Verlust Filterfunktion -> Hämaturie, Proteinurie -> Terminale Niereninsuffizienz.



Sensorineurale Innenohrschwerhörigkeit

Hörverlust beim Alport-Syndrom entsteht durch strukturelle Schwächung der Basalmembran in der Cochlea. Führt zu einer progressiven, bilateralen Schwerhörigkeit, Beginnt im Hochtonbereich und breitet sich auf tiefere Frequenzen aus.

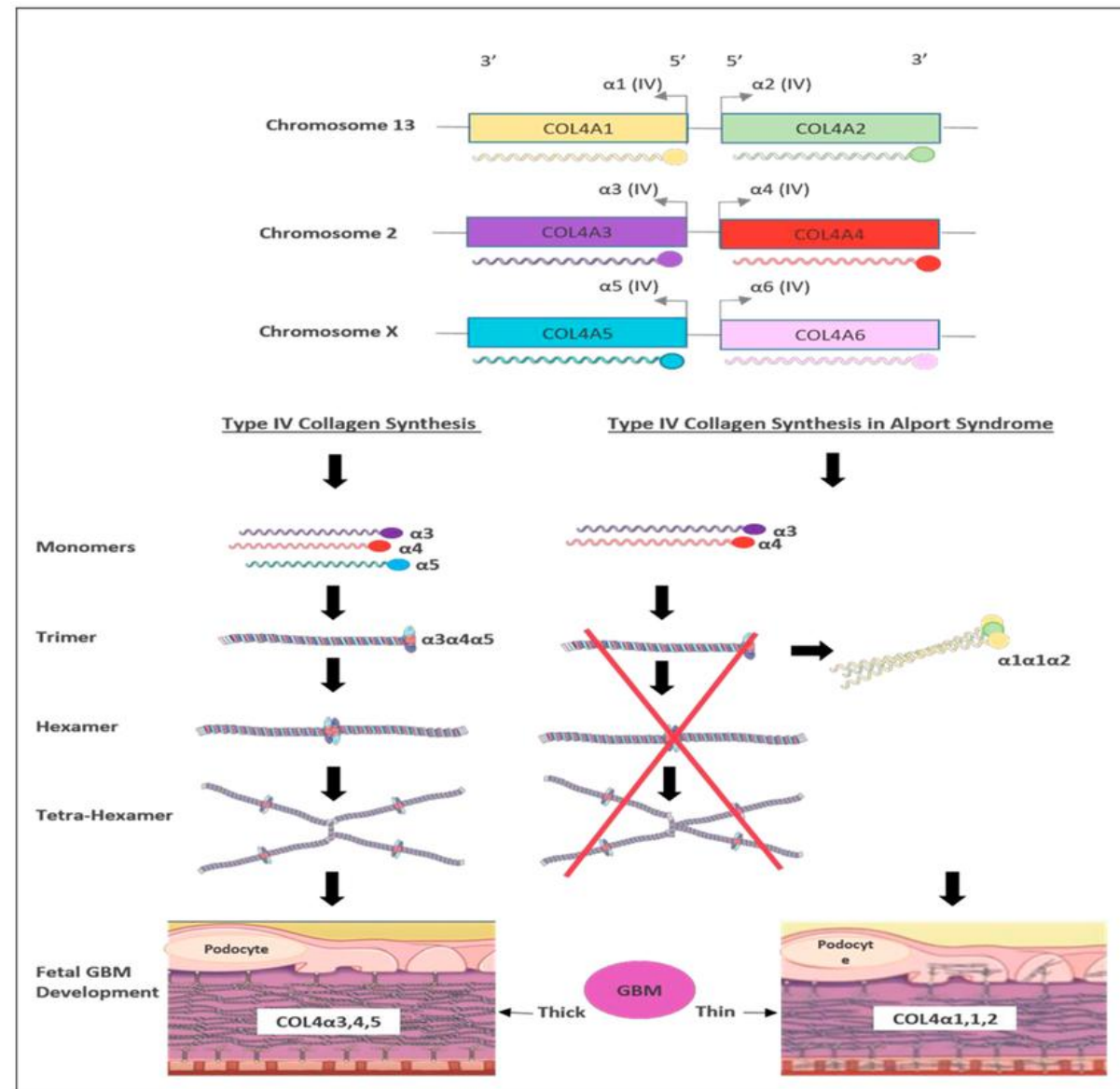


Augenveränderungen

Die Augen zeigen charakteristische Veränderungen wie den anterioren Lenticonus (Wölbung der Linse) und progressive Retinopathie. Diese Befunde sind hochspezifisch für das Alport-Syndrom und können zur Diagnose beitragen.

das Alport-Syndrom?

Genetische Ursachen

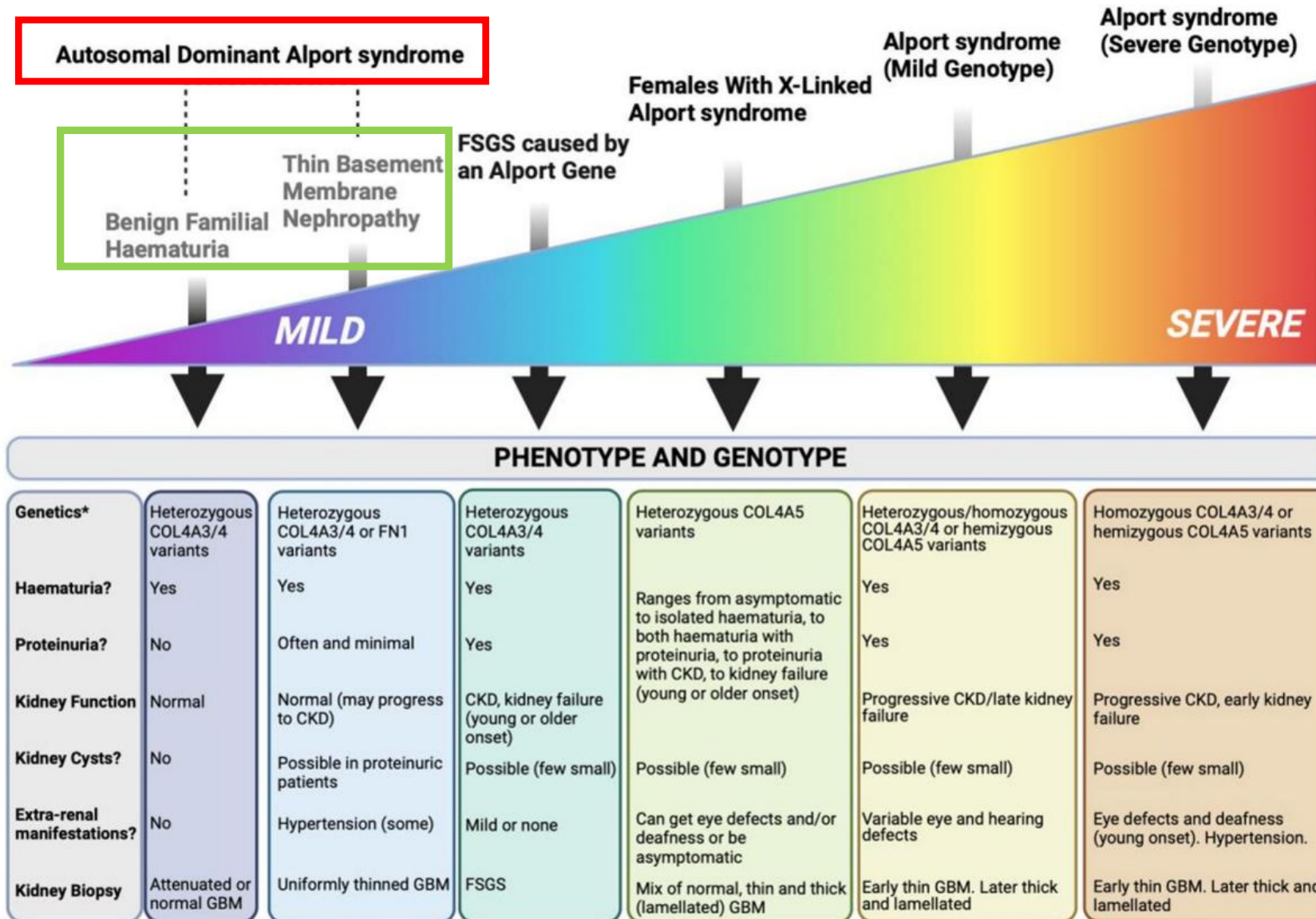


Genetische Ursachen und Vererbung

Formen

- X-chromosomal dominante Variante (häufigste Form)
 - COL4A5-Gen mutiert auf X-Chromosom
 - Ca. 80% aller Fälle
 - Männer deutlich schwerer betroffen als Frauen
 - Frauen als Trägerin meist milde Verläufe, können auch progrediente CKD entwickeln
- Autosomal rezessive Form
 - COL4A3 oder COL4A4-Gen betroffen
 - Erfordert zwei mutierte Allele zur vollständigen Ausprägung
 - Beide Geschlechter gleichermaßen betroffen
- Autosomal dominante Form
 - Selten vorliegend
 - Verläuft oft milder
- Neumutationen
 - In ca. 10% de novo Mutation

Genetische Phänotypen



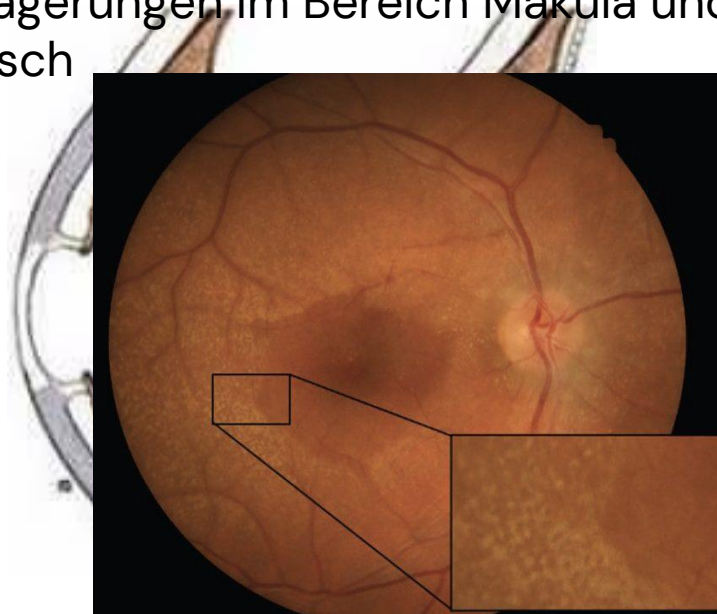
Frühe renale Symptome

Proteinurie

- Meist im Jugend und frühen Erwachsenenalter
- Zeichen zunehmender glomerulärer Schädigung
- Prognostischer Marker
- Korreliert mit Geschwindigkeit der CKD

Augenveränderungen

- Anteriorer Lenticonus
 - Konische Vorwölbung der vorderen Linsenkapsel
 - Tritt bei 25% der Patienten auf
 - Fast ausschließlich männliche Patienten der X-chromosomalen Form
 - Kann zu Kurzsichtigkeit und Astigmatismus führen
- Dot-and-Fleck-Retinopathie
 - In fortgeschrittenen Fällen Linsenoperation notwendig
 - Charakteristische Veränderung der Netzhaut
 - Hauptgrund für Visusminderung
 - Findet sich bei bis zu 85% der männlichen Alport-Patienten
 - Gelblich-weiße Ablagerungen im Bereich Makula und peripherer Netzhaut
 - Meist asymptomatisch



Sensorineurale Innenohrschwerhörigkeit

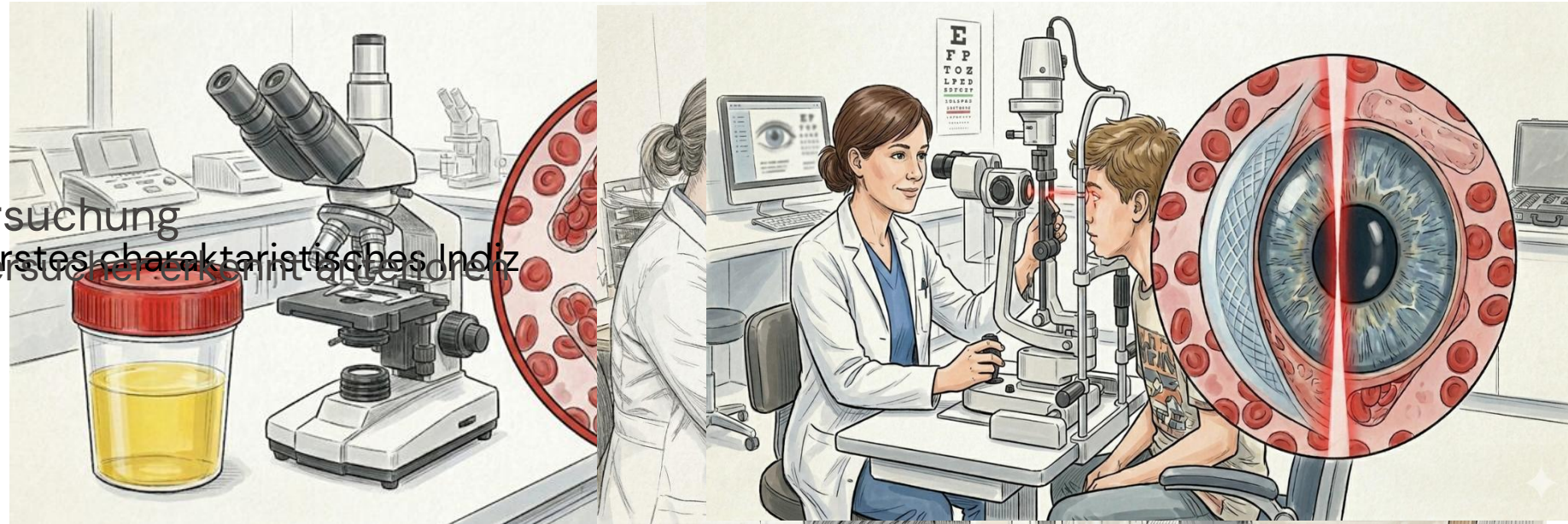
- Epidemiologie
 - Männliche Patienten früher und häufiger betroffen
 - Ca. 50% bis zum 25. Lebensjahr
 - Ca. 90% relevanter Hörverlust bis zum 40. Lebensjahr
 - Frauen seltener betroffen, meist mit milderem Verlauf
- Pathophysiologie
 - Entsteht durch strukturelle Schwächung der Cochlea-Basalmembran
 - Kollagen IV spielt entscheidende Rolle bei Stabilität der Haarzellen
- Verlauf
 - Beginnt meist im späten Kindes- bzw. Jugendalter
 - Niemals bereits bei Geburt vorhanden
 - Zuerst hohe Frequenzen, im Verlauf alle Frequenzbereiche beeinträchtigt
 - Nicht heilbar
 - Regelmäßige audiometrische Kontrollen (ab Schulalter) und Hörgeräteanpassung

Diagnostik

- Urindiagnostik
 - Der erste diagnostische Schritt
 - Persistierende Mikrohämaturie ist klassisches Frühzeichen → weitere Abklärung
 - Speziell bei positiver Familienanamnese.
 - Urinsediment
 - dysmorphe Erythrozyten und Erythrozytenzylinder

- Ophthalmologie

- Ab dem Schulalter
 - Spaltlampenuntersuchung
 - Hochtensioke erstes charakteristisches Indiz
 - Erkrankter untersucht mit Spaltlampe
 - Lenticonus



Diagnostik

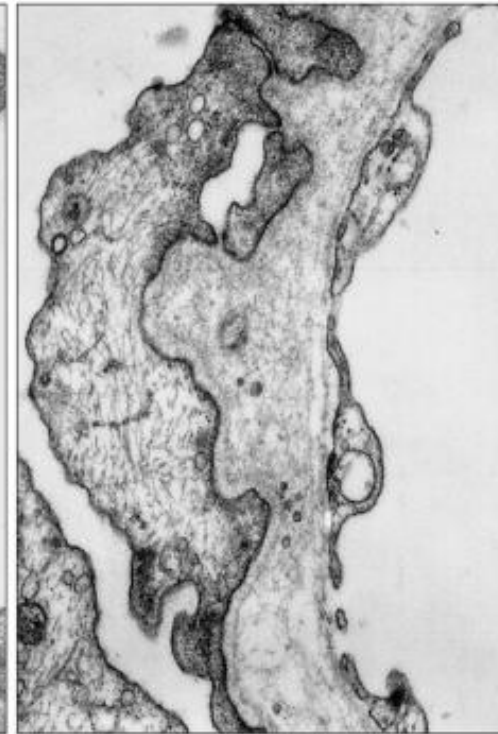
- Nierenbiopsie
 - Elektronenmikroskopisch charakteristische „**Basket-Weave**“-Muster



Normale GBM



Thin Basement Membrane
Nephropathy oder
frühes Alport Syndrom



Vollbild des Alport Syndroms

Therapie

- Keine Heilung möglich
- Ziel: Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz
- Medikamentös:

- ACE-Inhibitoren (Early-Protect-Alport)
 - Am Besten belegte Evidenz

- SGLT2 Inhibitor (Double-Protect-Alport)
 - 40% Verringerung des Urinprotein-Kreatinin-Verhältnisses (uPCR) in einer kleinen und kurzen prospektiven Fallserie mit 6 Patienten.

- Finerenon
 - Dreifachtherapie mit einem ACE-Hemmer, einem SGLT2-Hemmer und einem Mineralokortikoidrezeptor-Hemmer wie Finerenon bei COL4A3 pos. Mäusen.
 - Für Kinder aktuell laufende FIONA-Studie rekrutiert, (Finerenon + ACE-Hemmer)

- Endothelin-Typ A Antagonist (AFFINITY-Trail)
 - Laufende Phase-2-Studie zu Artrasentan
 - An Mäusen bereits positive Ergebnisse erzielt (verringerte Proteinurie, Marker der Nierenfunktion und verbessertes Erscheinungsbild der Nierenbiopsie)

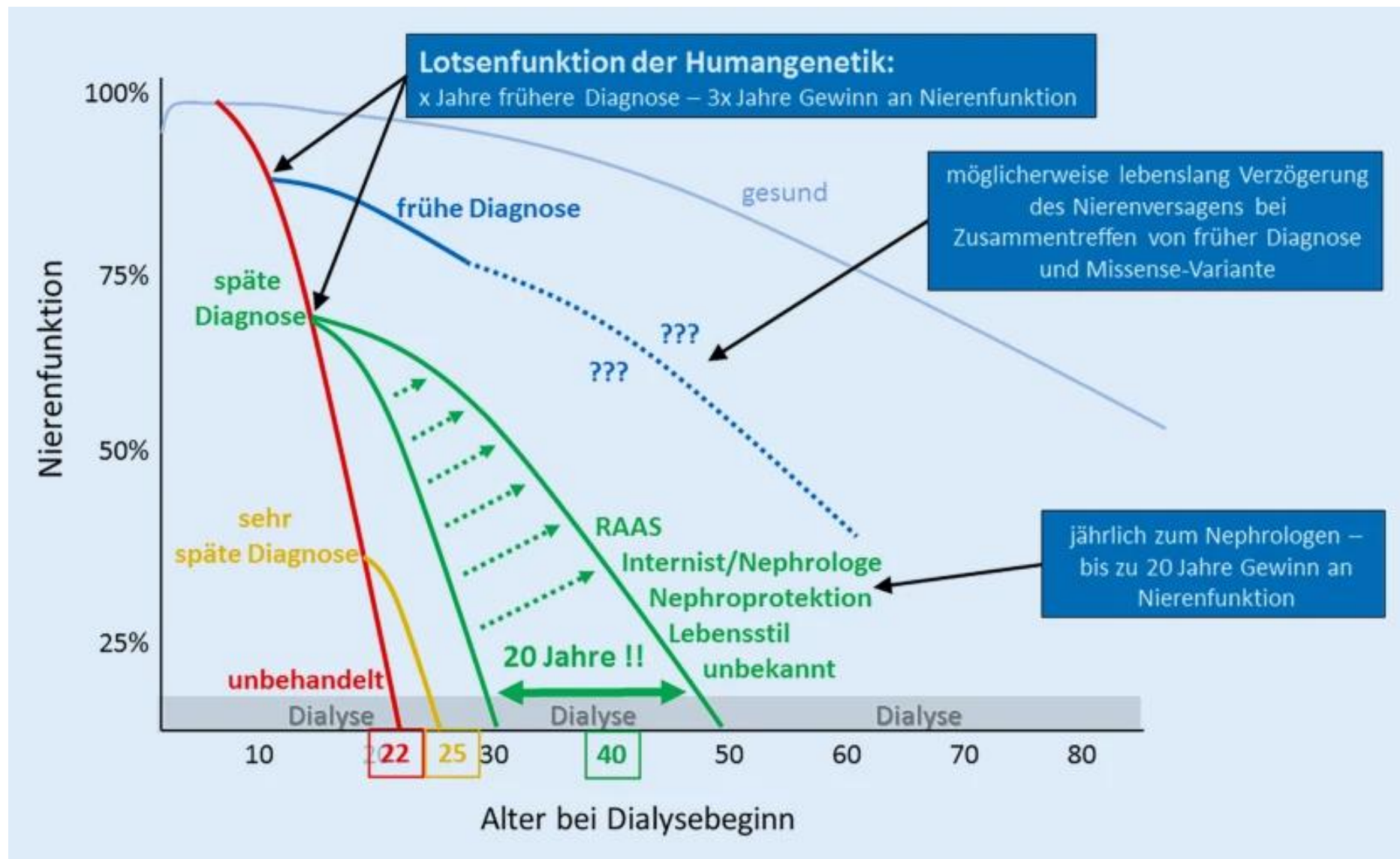
- Hydroxychloroquin (CHXLAS-Trail)
 - Phase-2-Studien zum X-chromosomalen Alport-Syndrom,
 - Unterdrückt Entzündungswege und soll fibrotischen Umbau verzögern

- Lipid-modifying drugs (Study to R3R01)
 - Beim Alport-Syndrom wurde eine Lipidakkumulation nachgewiesen,
 - Medikamente die Cholesterin binden, in Studien an Mäusen als vielversprechend
 - Derzeit laufende Phase-2-Studie

- Gensatztherapie
 - Studie an Mäusen in Japan zeigte vielversprechende Ergebnisse für Exon-Skipping-Therapie
 - Weitere Studie, in der ein Transgen an Mäuse, ebenfalls vielversprechen
 - Die CRISPR/Cas9-Geneditierung muss noch weiterentwickelt werden
 - Berichte zeigen einige positive Korrekturen an zugrunde liegenden Genvarianten aber auch unerwünschte Effekte

- Aminoglycosid-Analoga
 - In kurze und kleine Phase-1-Studie mit ELX-O2 (einem Aminoglykosid-Analogon)
 - und eine Phase-2-Studie für das X-chromosomale und autosomal-rezessive Alport-Syndrom mit Nonsense-Varianten ist derzeit im Gange.
 - bewirkt ein Read-Through des Stoppcodons, um die Nonsense-Variante zu korrigieren und eine vorzeitige Termination des Peptids zu verhindern

Prognose



Wie hätten Sie entschieden?

- 41 Jährige Patientin
- Rezidivierende Urozystitis
- Seit ~20 Jahren Mikrohämaturie
- Urinmenge unauffällig
- Familienanamnese
 - 2 Kinder
 - Sohn 22J: persistierende Mikrohämaturie und hohe Visuseinschränkung
 - Sohn 10J: Schwerhörigkeit mit Hörgerätevers
 - Vater mit CKDx (Dialysepflichtigkeit)

Genetik?

Nierenbiopsie?