

Informatie over X-gebonden Alport syndroom

Wat is X-gebonden Alport syndroom?

De X-gebonden vorm van Alport syndroom wordt veroorzaakt door een DNA variant in het COL4A5-gen. COL4 staat voor 'collageen type 4', een belangrijk bestanddeel van het 'filter' van de nier. Door DNA varianten in het COL4A5-gen is de opbouw van dit filter verstoord, waardoor er rode bloedcellen en eiwit in de urine kunnen lekken (hematurie en proteïnurie). Hierdoor kan verdere schade en verlittekening van het filter optreden en kan de nierfunctie achteruit gaan. Verschijnselen die samengaan met een verslechterde nierfunctie zijn: hoge bloeddruk, bloedarmoede, verstoorde mineraalhuishouding en groeiachterstand. Ongeveer 60% van de mannen met Alport syndroom krijgt eindstadium nierfalen vóór de leeftijd van 30 jaar, en dit percentage stijgt tot 90% vóór de leeftijd van 40 jaar. Vrouwen die draagster zijn van X-gebonden Alport syndroom hebben meestal mildere verschijnselen. Een minderheid krijgt ook een ernstige nierziekte.

Naast de nieren komt collageen type 4 ook voor in de oren en ogen. Jongens/mannen met Alport syndroom krijgen daarom gehoorverlies. Soms komt een specifieke afwijking van de vorm van de ooglenzen voor (anterieure lenticonus), of staar.

Welke medische adviezen zijn er?

Controles

Voor jongens/mannen met (kans op) X-gebonden Alport syndroom geldt onderstaand advies:

- Jaarlijks controle van de bloeddruk en urine (albumine/creatinine ratio) door kinderarts/kidnefroloog of internist/nefroloog vanaf de geboorte of leeftijd van diagnose
- Eens per 2 jaar gehooronderzoek vanaf de leeftijd van 6 à 7 jaar
- Regelmatig controle door de oogarts

Voor meisjes/vrouwen met (kans op) dragerschap van X-gebonden Alport syndroom geldt het advies om vanaf 5-jarige leeftijd jaarlijks de bloeddruk en de urine op eiwit te laten controleren. Op de kinderleeftijd vinden controles plaats bij de kinderarts/kidnefroloog, op volwassen leeftijd bij de huisarts. Als na de leeftijd van 60 jaar bij herhaalde controles geen afwijkingen worden gevonden, dan kunnen controles in overleg met de huisarts worden afgebouwd.

Behandeling

Zowel een hoge bloeddruk als eiwit bij de urine zijn behandelbare risicofactoren voor een achteruitgang van de nierfunctie. Mensen hebben meestal geen last van een hoge bloeddruk of eiwit in de urine. Er zijn aanwijzingen dat een tijdige behandeling met ACE-remmers de achteruitgang van de nierfunctie kan afremmen. Daarom is het belangrijk om de bloeddruk en urine te controleren. Er wordt van uitgegaan dat dit bij vrouwen ook zo is.

Bij jongens/mannen met X-gebonden Alport syndroom gaat de nierfunctie uiteindelijk zo ver achteruit dialyse of een niertransplantatie nodig is. Dit kan ook bij vrouwelijke dragsters gebeuren, maar het hoeft niet.

Als de vormafwijking van de ooglenzen klachten geeft kan een aangepaste bril gedragen worden of een kunstlenzen geplaatst worden. Daarnaast kan een gehoorapparaat nodig zijn.

Wat is de oorzaak?

De X-gebonden vorm van Alport syndroom wordt veroorzaakt door een DNA variant in het COL4A5-gen. Informatie over andere vormen van Alport syndroom (autosomaal dominant en autosomaal

recessieve Alport syndroom, veroorzaakt door varianten in andere collageen type 4 genen) kunt u vinden in de bijlage 'COL4A3/4-gerelateerde aandoening'.

Hoe erft Alport syndroom over?

Het COL4A5-gen ligt op het X-chromosoom. De overerving van Alport syndroom is X-gebonden oftewel geslachtsgebonden. Een vrouw heeft in iedere lichaamscel twee X-chromosomen, een man één X- en één Y-chromosoom. Meisjes/vrouwen met een DNA variant in het COL4A5-gen op één X-chromosoom noemen we draagster. Zij hebben daarnaast nog een 'normaal' COL4A5-gen op het andere X-chromosoom. Meisjes/vrouwen hebben daarom meestal mildere verschijnselen dan jongens/mannen met X-gebonden Alport syndroom, maar een ernstige vorm is mogelijk. Jongens/mannen met een DNA variant in het COL4A5-gen hebben geen tweede kopie en zijn ernstiger aangedaan.

Een vrouw geeft (via de eicel) één van de twee X-chromosomen door aan een kind. Zonen van een draagster hebben een kans van 50% (1 op 2) op de aandoening. Dochters hebben een kans van 50% op dragerschap. Een man geeft (via de zaadcel) een X- of een Y-chromosoom door. Dochters van een man met X-gebonden Alport syndroom zullen altijd draagster zijn. Zonen kunnen de aanleg niet erven, zij krijgen van hun vader het Y-chromosoom.

DNA varianten in twee (verschillende) genen

Wanneer een persoon met een DNA variant in het COL4A5-gen een kind krijgt met een partner die eveneens drager is van een variant in één van de collageen type 4 genen, bestaat er een kans op een ernstigere uiting van de aandoening. Deze kans is zeer klein (<1%) omdat de kans klein is dat de partner ook drager is, maar is verhoogd als in de familie van de partner verschijnselen van een COL4A3-5-gerelateerde aandoening voorkomen of als de ouders bloedverwanten van elkaar zijn. Ter uitsluiting kan bij de partner DNA-onderzoek van de COL4A3-5-genen plaatsvinden.

Wat betekent dit voor familieleden?

Voor personen met een DNA variant in het COL4A5-gen en familieleden met 50% kans op de aanleg (zoals een ouder, broers/zussen, kinderen) geldt het advies hierboven bij "Controles". Als de genetische oorzaak in de familie bekend is komen personen met kans op de aanleg in aanmerking voor voorspellend DNA-onderzoek (vrouwen vanaf volwassen leeftijd). Een DNA variant in het COL4A5-gen is meestal geërfd van één van de ouders. Bij ongeveer 10-15% van de personen is de aanleg nieuw ontstaan, dus niet geërfd van één van de ouders.

Voor erfelijkheidsadvies en genetisch onderzoek kunnen familieleden zich door hun huisarts laten verwijzen naar een klinisch genetisch spreekuur.

Wat zijn de mogelijkheden bij een kinderwens?

Als de genetische oorzaak in de familie bekend is, dan komt een persoon met (dragerschap van) X-gebonden Alport syndroom bij kinderwens in aanmerking voor onderzoek voorafgaand aan of tijdens een zwangerschap (preïmplantatie genetische test of prenatale diagnostiek). Als een draagster van X-gebonden Alport syndroom kiest voor een natuurlijke zwangerschap, dan kan na de geboorte van een zoon onderzoek in navelstrengbloed plaatsvinden om te onderzoeken of de aanleg is geërfd. De verschillende opties bespreekt u van tevoren met een klinisch geneticus.

Preïmplantatie Genetische Test (PGT)

Bij PGT vindt DNA-onderzoek plaats in het embryo, voordat er sprake is van een daadwerkelijke zwangerschap. Hiervoor worden via reageerbuisbevruchting (IVF) meerdere embryo's tot stand gebracht. Alleen embryo's zonder de aanleg komen in aanmerking voor terugplaatsing. Meer informatie over PGT kunt u vinden op de website: www.pgtnederland.nl.

Prenatale diagnostiek (PND)

Prenatale diagnostiek kan plaatsvinden door middel van een vlokentest vanaf de 11^{de} week van de zwangerschap, of een vruchtwaterpunctie vanaf de 16^e week. Hierbij worden cellen afgenomen waarin DNA-onderzoek wordt gedaan. De uitslag is na ongeveer twee tot drie weken bekend. Bij beide onderzoeken is het risico op een miskraam als gevolg van de ingreep ongeveer 0.2% (1 op 500). Als uit het onderzoek blijkt dat een ongeboren kind de aandoening heeft kan worden overwogen om de zwangerschap te beëindigen.

Waar vind ik meer informatie?

Via internet is informatie te vinden over Alport syndroom op de website www.erfelijkheid.nl en de websites van de patiëntenverenigingen:

- de Nierstichting (www.nierstichting.nl) en de NVN (Nierpatiënten Vereniging Nederland) (www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/syndroom-van-alport).
- de website van de Amerikaanse patiëntenvereniging is: www.alportsyndrome.org.

Synoniemen: autosomaal dominant Alport syndroom

Auteur: Marijn Stokman

Controleur: Albertien van Eerde