

**Merke**

Überzeugende Studien haben gezeigt, dass adipöse Patienten mit pathologischem Glukosetoleranztest durch konsequente Änderung der Lebensgewohnheiten mit Gewichtsabnahme von > 5% und regelmäßiger körperlicher Aktivität der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes erfolgreich vorbeugen können.

**► Prävention bei manifestem Diabetes:**

- Präventive Maßnahmen nach Diagnose eines Diabetes mellitus haben die Ziele
  - der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie entgegen zu wirken,
  - bei nachweisbarer Albuminurie das Fortschreiten der Nephropathie und die Entwicklung einer Niereninsuffizienz zu verzögern und
  - das deutlich erhöhte kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zu senken.

## 5.17 Hereditäre Typ-IV-Kollagen-Erkrankungen: Alport-Syndrom und „Thin Basement Membrane Nephropathy“

Oliver Gross

**Aktuelles**

- Jeder Patient und jede Patientin mit Alport-Syndrom sollte nach den veröffentlichten internationalen Expertenempfehlungen diagnostiziert und behandelt werden.
- Das Alport-Syndrom ist eine behandelbare Krankheit: Durch frühzeitige RAAS-Blockade kann das Nierenversagen um viele Jahre herausgezögert und die Lebenserwartung verbessert werden.
- Da die familiäre benigne Hämaturie konträr zu ihrem Namen bei bis zu 40% der Patient\*innen im höheren Alter zur Nierenfunktionseinschränkung führt, wird die Erkrankung unter dem Oberbegriff „Alport-Syndrom“ zusammengefasst.
- Die Therapieempfehlung bei Kindern mit Alport-Syndrom ab 2 Jahren und ab dem Stadium der Mikro-Hämaturie basiert auf den Ergebnissen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril der gerade publizierten EARLY PRO-TECT Alport Phase-3-Studie.
- Bei erwachsenen Patient\*innen mit Alport Syndrom und eingeschränkter Nierenfunktion sollte additiv zur RAAS-Blockade die zusätzliche Gabe eines für die Behandlung der chronischen Nierenerkrankung zugelassenen SGLT 2-Inhibitors erwogen werden.
- Phase-2 und Phase-3-Studien zu neuen Therapien für das Alport-Syndrom können vielen Alport-Patient\*innen in Deutschland angeboten werden.

**Definition**

- Das Alport-Syndrom (AS) ist eine erbliche progressive Nierenkrankheit einhergehend mit
  - Hämaturie und Proteinurie,
  - Innenohrschwerhörigkeit,
  - typischen Augenveränderungen,
  - positiver Familienanamnese bezüglich Hämaturie,
  - elektronenmikroskopisch charakteristischen Aufsplitterungen und Lamellierungen der glomerulären Basalmembran (GBM),
  - Mutationen in einem Typ-IV-Kollagen-Gen *COL 4A3*, *COL 4A4* oder *COL 4A5*.
- Mittel- bis langfristig entwickelt sich eine glomeruläre und interstitielle Fibrose.
- Das Alport-Syndrom kann X-chromosomal (*COL 4A5*-Gen) vererbt werden oder autosomal (*COL 4A3*- oder *COL 4A4*-Gen)

**Praxistipp**

Die Symptome des Alport Syndroms liegen bei jungen Patienten und Patientinnen klassischerweise (noch) nicht alle vor. Leitsymptom ist die isolierte Mikro-Hämaturie mit >5% Akanthozyten. Der Begriff „familiäre benigne Hämaturie“ wiegt Arzt und Patient fälschlicherweise in Sicherheit und hat schon zu Gerichtsprozessen geführt. Die „Thin Basement Membrane Nephropathy“ ist **nicht** benigne. Das Dialyse-Risiko der heterozygoten Anlageträger\*innen beträgt bis zu 40%. Daher fordern weltweit die Selbsthilfegruppen, dass jeder heterozygote Anlageträger und jede Anlageträgerin von Alport-Varianten auf das individuelle Risiko aufmerksam gemacht wird und zeitlebens nephrologisch betreut und nephroprotektiv behandelt wird.

**Epidemiologie**

**Tab. 5.32 • Aktueller Stand der wichtigsten molekulargenetischen Erkenntnisse bei erblichen Typ-IV-Kollagen-Erkrankungen (Alport-Syndrom und familiäre benigne Hämaturie).**

Krankheit	Erbgang	Symptomatik	Genort	Symbol, Genprodukt
Alport-Syndrom	X-chrom.-dominant	Nephritis, Innenohrschwerhörigkeit, Augenveränderungen	Xq22	COL 4A5, α5(IV)-Kollagen
	autosomal-rezessiv		2q35–36	COL 4A3/COL 4A4, α3/4(IV)-Kollagen (homozygot oder compound heterozygot)
Alport-Syndrom mit Leiomyomatose	X-chrom.-dominant		Xq22	COL 4A5 <b>und</b> COL 4A6
Familiäre benigne Hämaturie	autosomal-dominant	Thin basement membrane disease mit Hämaturie, selten Nierenversagen	2q35–36	COL 4A3/COL 4A4, α3/4(IV)-Kollagen (heterozygot)

**Häufigkeit**

- ▶ Das Alport-Syndrom ist die häufigste genetische Nierenkrankheit, ca. 1% der Gesamtbevölkerung tragen heterozygot ein Alport-„Risikogen“.
- ▶ Die Häufigkeit des X-chromosomalen AS wird auf 1:5 000 geschätzt, die Prävalenz des autosomalen AS auf 1:50 000.
- ▶ Damit sind fast 1% der Bevölkerung heterozygote Genträger für Mutationen in den autosomalen Alport-Genen COL 4A3/4 (früher als familiäre benigne Hämaturie (FBH) oder „Thin basement membrane disease“ bezeichnet).
- ▶ Mehr als 1–2% der Patienten und Patientinnen mit dialysepflichtigem Nierenversagen haben ein Alport-Syndrom.
- ▶ Möglicherweise noch höhere Prävalenz, da Patienten und Patientinnen ohne Elektronenmikroskopie als unklare Glomerulonephritis, insbesondere fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS), fehlgedeutet werden.
- ▶ Das Gesundheitsproblem der Überträger\*innen wird angesichts der Heterozygotenhäufigkeit unterschätzt: Durch die hohe Genfrequenz (1% der Gesamtbevölkerung) sind mutmaßlich mehr heterozygote Genträger\*innen für Mutationen in den Alport-Genen (Tab. 5.32), insbesondere X-chromosomale Mütter, an der Dialyse als „normale“ Alport-Patienten.

## Altersgipfel

- ▶ Angeborene Krankheit.

## Geschlechtsverteilung

- ▶ X-chromosomaler Erbgang (COL 4A5-Gen) oder autosomaler Erbgang (COL 4A3 oder COL 4A4-Gen) mit paritätischer Geschlechtsverteilung.

## Prädisponierende Faktoren

- ▶ Angeborene Krankheit.

## Ätiologie und Pathogenese

- ▶ Das Alport-Syndrom (AS) ist eine erbliche progressive Nierenkrankheit einhergehend mit
  - Hämaturie und Proteinurie,
  - Innenohrschwerhörigkeit und
  - typischen Augenveränderungen sowie
  - charakteristischen Aufsplitterungen und Lamellierungen der glomerulären Basalmembran (GBM).
- ▶ Diese Veränderungen werden durch Mutationen im Typ-IV-Kollagen verursacht.
- ▶ Die Vererbung des AS erfolgt in 85 % der Fälle X-chromosomal, autosomal in 10–15 %.
- ▶ Hauptbestandteil aller Gefäß-Basalmembranen ist **Typ-IV-Kollagen**:
  - Typ-IV-Kollagen besteht aus einem sehr langen Kollagenschwanz und einer nicht-kollagenen NC 1-Domäne.
  - Grundbaustein des Typ-IV-Kollagen-Netzwerks ist ein aus jeweils drei  $\alpha$ -Ketten bestehendes Molekül aus  $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ - und  $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ -Ketten.
  - Das  $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ -Netzwerk der GBM wird durch Disulfidbrücken zusätzlich stabilisiert.
  - Die enge Verdrillung des Kollagenschwanzes wird durch Glycin ermöglicht, Glycin passt als jede dritte Aminosäure in die inneren Windungen.
  - Beim Alport-Syndrom führen Glycin-Mutationen zum Abknicken der Tripel-Helix-Struktur, andere Mutationen zum vorzeitigen Kettenabbruch und so zu Aufsplitterungen und Lamellierungen der GBM.
- ▶ Das **Nierenversagen** entwickelt sich beim homozygoten AS innerhalb von 20 Jahren (Median in Europa 22 Jahre), der Phänotyp des AS ist allerdings vom Gendefekt abhängig:
  - Mutationen, die ein verkürztes Kollagenprotein bewirken, führen unbehandelt im Mittel mit < 20 Jahren und damit signifikant früher zum Nierenversagen als Mutationen, die „nur“ die Proteinstruktur verändern (wie „missense“ und „in frame“ Mutationen).
  - Glycin-Mutationen in den Exons 1–20 führen unbehandelt erst mit > 30 Jahren zum Nierenversagen.

## Klassifikation und Risikostratifizierung

- ▶ Man unterscheidet einen X-chromosomalen vom autosomal-rezessiven Erbgang. Umstritten ist, ob es einen autosomal-dominanten Erbgang gibt (Tab. 5.32).
- ▶ Entsprechend gibt es homozygote, hemizygot, compound heterozygote und heterozygote Patienten\*innen bzw. Anlageträger\*innen.
- ▶ Die Stadieneinteilung des Alport-Syndroms umfasst:
  - 0: Isolierte Mikrohämaturie,
  - I: Mikroalbuminurie 30–300 mg Albumin/gCrea,
  - II: Proteinurie > 300 mg Albumin/gCrea bei eGFR > 60 ml/min,
  - III: eGFR < 60 ml/min,
  - IV: Terminale Niereninsuffizienz.

## 5.17 Hereditäre Typ-IV-Kollagen-Erkrankungen

- ▶ Eine Unterform des Alport-Syndroms stellt das AS mit Leiomyomatose (meist des Ösophagus) dar, das durch größere Deletionen im COL 4A5-Gen bis ins COL 4A6-Gen hinein verursacht wird.

### Symptomatik

- ▶ Das typische, oft einzige Symptom des heterozygoten Merkmalträgers oder -trägerin des X-chromosomalen und autosomal-rezessiven AS ist die (Mikro-) Hämaturie, seltener die Proteinurie.
- ▶ Die Mikrohämaturie ist den Konduktoren und Konduktorinnen aufgrund der fehlenden klinischen Symptomatik oft nicht bewusst, bleibt aber ein wichtiges Diagnosekriterium.
- ▶ Heterozygote Anlageträger\*innen sind als Jugendliche und junge Erwachsene vom frühen homozygoten Patienten bzw. Patientinnen klinisch und oft auch histologisch nicht zu unterscheiden.
- ▶ Die typische Klinik und damit auch die Diagnosekriterien sind in Tab. 5.33 zusammengefasst.
- ▶ Alle Symptome entwickeln sich erst nach Geburt im Laufe vieler Lebensjahre: Daher sind bei unklarer Hämaturie immer weitere Familienmitglieder untersuchen.



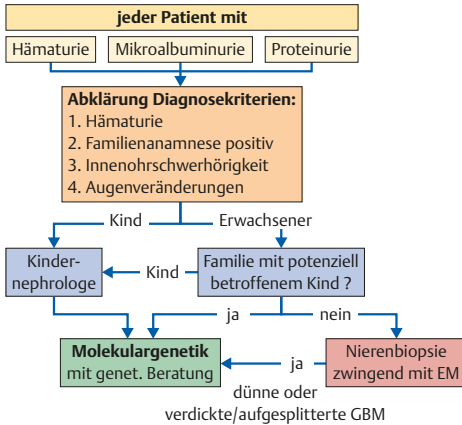
### Praxistipp

Bei jungen Patienten und Patientinnen mit Mikro-Hämaturie, insbesondere Akantozyturie, immer an Alport-Syndrom denken, ausführliche Anamnese machen und weitere Familienmitglieder untersuchen! Viele junge Patienten und Patientinnen werden trotz jahrelanger Symptome nie kindernephrologisch vorgestellt. Die Diagnose „Alport-Syndrom“ ist daher oft eine erwachsenen-nephrologische bei schon eingeschränkter Nierenfunktion. Durch die späte Diagnose lässt sich dann das Nierenversagen kaum noch aufhalten.

### Diagnostik

#### Diagnostisches Vorgehen

- ▶ Die Diagnose des Alport-Syndroms ist und bleibt die Domäne einer gründlichen Anamnese und klinischen Untersuchung (Abb. 5.45).
- ▶ Wenn 3 der 4 Diagnosekriterien erfüllt sind (Tab. 5.33), ist die Diagnose so gut wie sicher. Die Diagnosesicherung erfolgt dann genetisch.
- ▶ Obligat sind
  - Untersuchung auf Mikro-Hämaturie und Proteinurie, insbesondere Akanthozyturie (> 10% Akanthozyten pro Gesichtsfeld),
  - positive Familienanamnese bezüglich Hämaturie oder Nierenversagen: Oft ist den heterozygoten Anlageträgern ihre Mikrohämaturie nicht bewusst.
  - Innenohrschwerhörigkeit,
  - Lentikonus und Makulaflecken am Auge,
  - ggf. Nierenbiopsie mit verdünnter oder aufgesplitteter oder verdickter GBM im EM.



**Abb. 5.45 • Alport-Syndrom.** Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Alport-Syndrom und Thin Basement Membrane Nephropathy.

**Tab. 5.33 • Diagnosekriterien Alport-Syndrom und familiäre benigne Hämaturie.**

Diagnosekriterien		Häufigkeit der Symptome	
<b>Alport-Syndrom</b>			
1	Positive Familienanamnese (Hämaturie) mit/ohne Progression zu terminalem Nierenversagen	Familienanamnese	85 %
		Hämaturie	100 %
2	Progrediente Innenohrschwerhörigkeit		75 %
3	Augenveränderungen (Lentikonus, Fundus albipunctatus)		20–45 %
4	Charakteristische ultrastrukturelle Veränderungen der glomerulären Basalmembran. Aufspaltung/Lamellierung, Verdickung, Verdünnung.		100 %
Neue Kriterien	Diffuse Leiomyomatose des Ösophagus COL 4A5-, COL 4A3/A4-Mutationen	Nachweisbar in	1–2 % 80–90 %
<b>Familiäre benigne Hämaturie</b>			
1	Positive Familienanamnese (Hämaturie)		> 90 %
	Mit Progression zu terminalem Nierenversagen		5–15 %
2	Innenohrschwerhörigkeit		5–15 %
3	Augenveränderungen (Lentikonus, Fundus albipunctatus)		< 5 %
4	Charakteristische ultrastrukturelle Veränderungen der glomerulären Basalmembran. Aufspaltung und Verdünnung		100 %
Neue Kriterien	COL 4A3-, COL 4A4-Mutationen bzw. Linkage		> 80 %

### Anamnese

- ▶ Eingehende Familienanamnese (insbesondere Mütter und Schwestern als Überträgerinnen mit Mikrohämaturie werden gerne "übersehen").

### Körperliche Untersuchung

- ▶ Audiometrie (Innenohrschwerhörigkeit v. a. im Hochtonbereich),
- ▶ augenärztliche Untersuchung (Fundoskopie und Spaltlampenuntersuchung).

### Labor

- ▶ Urinanalyse und Nierenfunktionsdiagnostik. Der Nachweis von > 5 % Akanthozyten pro Gesichtsfeld im Urin ist der wichtigste Frühmarker für das Vorliegen einer glomerulären Nierenerkrankung.

### Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

#### Molekulargenetische Diagnostik

- ▶ Genetische Untersuchung insbesondere bei Kindern nur nach genetischer Beratung durch erfahrenen Humangenetiker oder Kindernephrologe mit entsprechender Zusatzqualifikation.
- ▶ Mutationsanalyse der *COL4A3*-, *COL4A4*- und *COL4A5*-Gene über kommerzielle Anbieter als FSGS-Panel-Untersuchung mittels „Next-Generation-Sequencing“ (NGS) oder als monogenetische Untersuchung.
- ▶ Stellenwert der molekulargenetischen Diagnostik:
  - Direkte, ggf. auch indirekte Gendiagnostik beim X-chromosomal (α5(IV)-Kette) und autosomalen (α3/4(IV)-Kette) möglich.
  - Heterozygote Träger von Mutationen in den autosomalen Alport-Genen haben häufig eine (familiäre) benigne Hämaturie bzw. „thin basement membrane nephropathy“.
  - Diagnosesicherung über genetische Untersuchung.



#### Merke

Wenn die Diagnose gesichert ist, sollte eine umfassende Familienuntersuchung erfolgen, insbesondere von asymptomatischen oder oligosymptomatischen Kindern.

### Nierenbiopsie

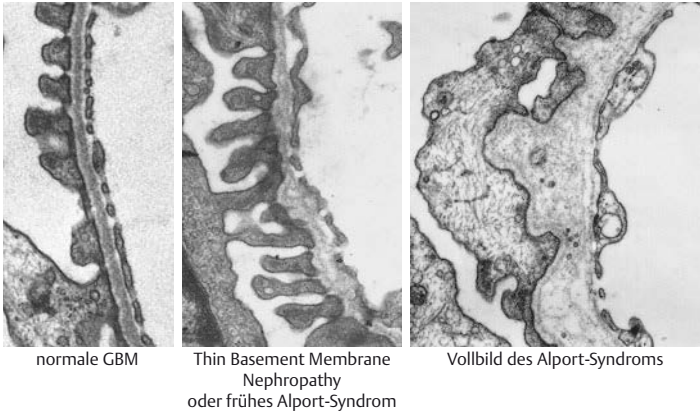
- ▶ Ggf. Nierenbiopsie mit Elektronenmikroskopie und Immunhistologie.
- ▶ Aber: Eine Nierenbiopsie ist zur Diagnosesicherung nicht erforderlich und ändert daher eigentlich auch nicht das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. Daher ersetzt die genetische Untersuchung besonders im kindernephrologischen Bereich die Nierenbiopsie beinahe vollständig.
- ▶ Lichtmikroskopie:
  - Es zeigt sich klassischerweise das Bild einer fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), aber auch einer membranproliferativen oder pauci-immunen oder anderen Glomerulonephritiden.



#### Merke

Der Podozytenschaden beim Alport-Syndrom macht eine sekundäre FSGS. Die FSGS ist beim Alport-Syndrom daher die klassische lichtmikroskopische Fehldiagnose und führt zu unsinnigen und schädlichen Fehltherapien mit Immunsuppressiva.

Spektrum von GBM-Veränderungen bei  
Typ IV-Kollagen-Erkrankungen



normale GBM

Thin Basement Membrane  
Nephropathy  
oder frühes Alport-Syndrom

Vollbild des Alport-Syndroms

**Abb. 5.46 • Alport-Syndrom.** Elektronenmikroskopische Veränderungen der glomerulären Basalmembran bei Alport-Syndrom und Thin Basement Membrane Nephropathy.

#### ▶ Elektronenmikroskopie:

- Bei Nierenbiopsie sollte unbedingt eine EM durchgeführt werden, denn die klassische lichtmikroskopische Fehldiagnose ist eine FSGS oder seltener eine membranproliferative Glomerulonephritis.
- Elektronenmikroskopisch finden sich Veränderungen in der glomerulären Basalmembran (GBM).
- Diese entwickeln sich zunächst von einer verdünnten über eine teils aufgesplitterte bis hin zur verdickten GBM (Abb. 5.46).

### Differenzialdiagnosen

- ▶ Hereditäre Onychoosteodysplasie zeigt ähnliche GBM-Veränderungen, aber zusätzlich Defekte von Patella und Nägeln.
- ▶ Für die FSGS gibt es zahlreiche Differenzialdiagnosen, sowohl erworbene Ursachen, sekundäre Ursachen, idiopathische und genetische.
- ▶ Glomeruläre Erkrankungen mit familiärer Disposition wie z. B. IgA-Nephropathie.
- ▶ Fechtner-/Epstein-Syndrom (Nephropathie, Schwerhörigkeit, Makro-Thrombozytopenie).

### Therapie

#### Therapeutisches Vorgehen

- ▶ Für die hereditären Typ-IV-Kollagen-Erkrankungen gibt es noch keine spezifische Therapie, die Möglichkeiten der Gentherapie rücken aber näher.
- ▶ Unter Berücksichtigung der Pathogenese gibt es dennoch sehr effektive Therapien, die das Nierenversagen bei frühem Therapiebeginn um sehr viele Jahre hinauszögern können und die Gesamtprognose und die Lebenserwartung der Patienten und Patientinnen verbessern.
- ▶ Wesentliche therapeutische Ansatzpunkte in der Pathogenese sind:
  - die Mechanik (defekte, löchrige GBM),
  - die schädliche Hyperfiltration,