

Zespół Alporta – opis przypadku

Alport's syndrome – case report

Mirosław Słowik¹, Grażyna Popiela¹, Krzysztof Kazmierczak²,
Łukasz Szelepin¹, Marek Szaliński¹

¹Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Hanna Niżankowska

²Z Katedry i Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marian Klingler

Summary: The history and clinical findings of 30-year man with Alport's syndrome are presented. The main features of Alport's syndrome are hereditary chronic nephritis leading to renal failure resulting in death and sensory-neural deafness. Ocular features include anterior lenticonus, macular and peripheral flecks resembling fundus albipunctatus. The etiology of this syndrome is unknown. It has been suggested that there may be a metabolic defect in the biosynthesis of collagen with changes in the glomerular basement membrane, cochlea and capsule of the lens. The retinal flecks may also be related to the different underlying glial cells, Müllers cells producing thick basement membrane. It is concluded that diagnosis of fundus albipunctatus should not be made in the absence of full renal investigation and audiometry.

Słowa kluczowe: zespół Alporta, plamki siatkówki.

Key words: Alport's syndrome, retinal flecks.

Pełnoobjawowy zespół Alporta jest występującą rodzinnie chorobą, którą cechuje przewlekłe zapalenie nerek niepoddające się leczeniu i prowadzące do śmierci z powodu ich niewydolności. W zespole tym stwierdza się również zaburzenia słuchu o typie głuchoty neurogennej, a także rzadziej występujące objawy okulistyczne, takie jak: stożek przedni soczewki, zmiany na dnie oczu o typie plamek siatkówki przypominające *retinitis albipunctata* i zaćmę (6). Opisywano również wady rozwojowe w postaci nadmiernie długich palców, rozszczepienia podniebienia, hipoplazji nerek, nerki podkowiastej. Zaburzenia neurologiczne, które mogą tu występować, to zapalenie wielonerwowe i padaczka fotogenna (5,7).

Zespół Alporta objawia się początkowo krwinkomoczem i zmieni-
nym, niewielkim białkomoczem. Zmiany te mogą występować już w pierwszym tygodniu życia, chociaż zwykle stwierdza się je w 4. -5. roku życia, a w wieku 8-10 lat są już wyraźnie utrwalone. Wtedy też stwierdza się objawy narastającej niewydolności nerek, doprowadzającej do mocznicy i zgonu między 20. a 30. rokiem życia (5,13).

Po kilku latach trwania objawów nefrologicznych u osób z zespołem Alporta pojawia się zwykle obustronna głuchota neurogenna, powodująca upośledzenie słuchu w zakresie wysokich częstotliwości. Natężenie objawów chorobowych u kobiet jest mniejsze, a schorzenie trwa u nich dłużej niż u mężczyzn, u których postęp choroby jest szybszy, a jedynym skutecznym leczeniem jest przeszczep nerki.

Opis przypadku

30-letni mężczyzna, z zawodu tokarz-ślusarz, zgłosił się na badanie okulistyczne z powodu obniżenia ostrości wzroku. Po zastosowaniu korekcji niezborności krótkowzrocznej uzyskano ostrość wzroku

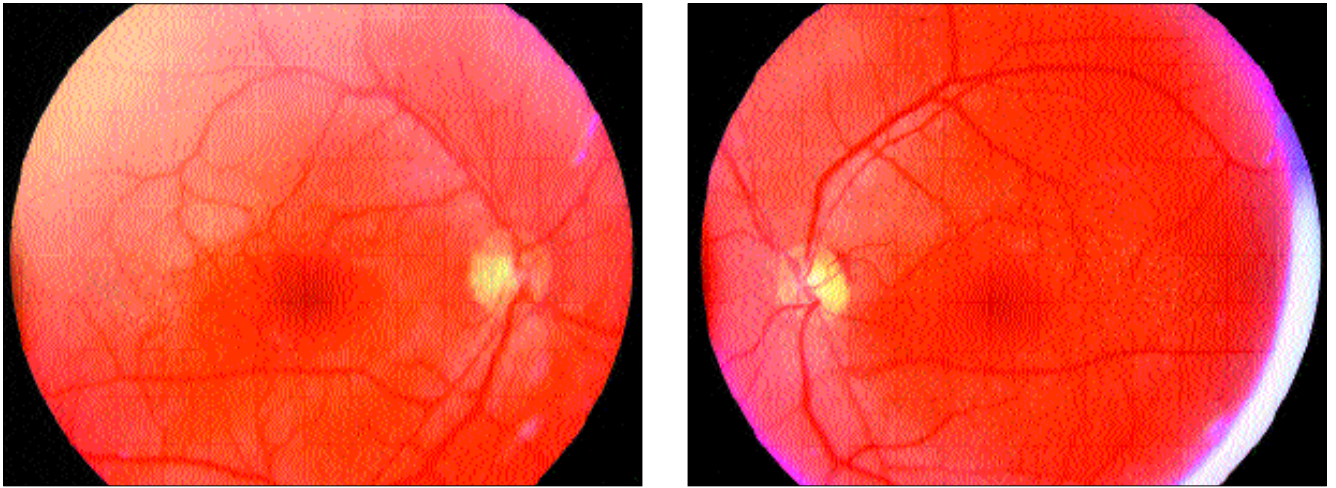
oka prawego = 0,8, a lewego = 0,9 w dal oraz 0,5/30 z bliska. Pozostałe badania funkcji – widzenie barw i pole widzenia były prawidłowe. W badaniu przedmiotowym na dnie oka prawego i lewego stwierdzono w biegunie tylnym blade, punkcikowate żółte plamki o lokalizacji okołodołkowej, widoczne od strony skroniowej (ryc. 1a,b).

Badanie angiograficzne nie wykazywało żadnych odchyień od normy. Przebieg faz wypełniania kontrastem naczyń siatkówki był prawidłowy. Struktura siatkówki w obrazie angiofluorograficznym nie wykazała zmian patologicznych, chociaż plamki siatkówki dobrze uwidaczniały się w świetle bezczerwiennym (ryc. 2a-d).

Z powodu podejrzenia zespołu Alporta wykonano audiogram, w którym stwierdzono symetryczne upośledzenie słuchu typu percepcyjnego. Badany podawał w wywiadzie od 8. roku życia krwinkomocz i białkomocz, z późniejszym rozpoznaniem kłębuszkowego zapalenia nerek. Narastające od około 15. roku życia kłopoty ze słuchem były przyczyną trzykrotnego zwolnienia pacjenta z zasadniczej służby wojskowej przez komisję poborową. W tym czasie chory używał już aparatu słuchowego. Od 24. roku życia z powodu niewydolności nerek był on poddawany dializoterapii, a przeszczep nerki wykonano u niego 2 lata później. Stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi utrzymały się na poziomie górnych granic normy. W wywiadzie ustalono, że u matki i siostry pacjenta stwierdzano w przeszłości podwyższony poziom mocznika i kreatyniny, a także białkomocz. Brat ma kłopoty ze słuchem. Osoby te nie zostały przebadane okulistycznie, ponieważ przebywają za granicą.

Omówienie

Etiologia zespołu Alporta nie jest znana. Obecnie wyróżnia się cztery formy schorzenia: 1) klasyczną, w której dziedziczenie zespołu

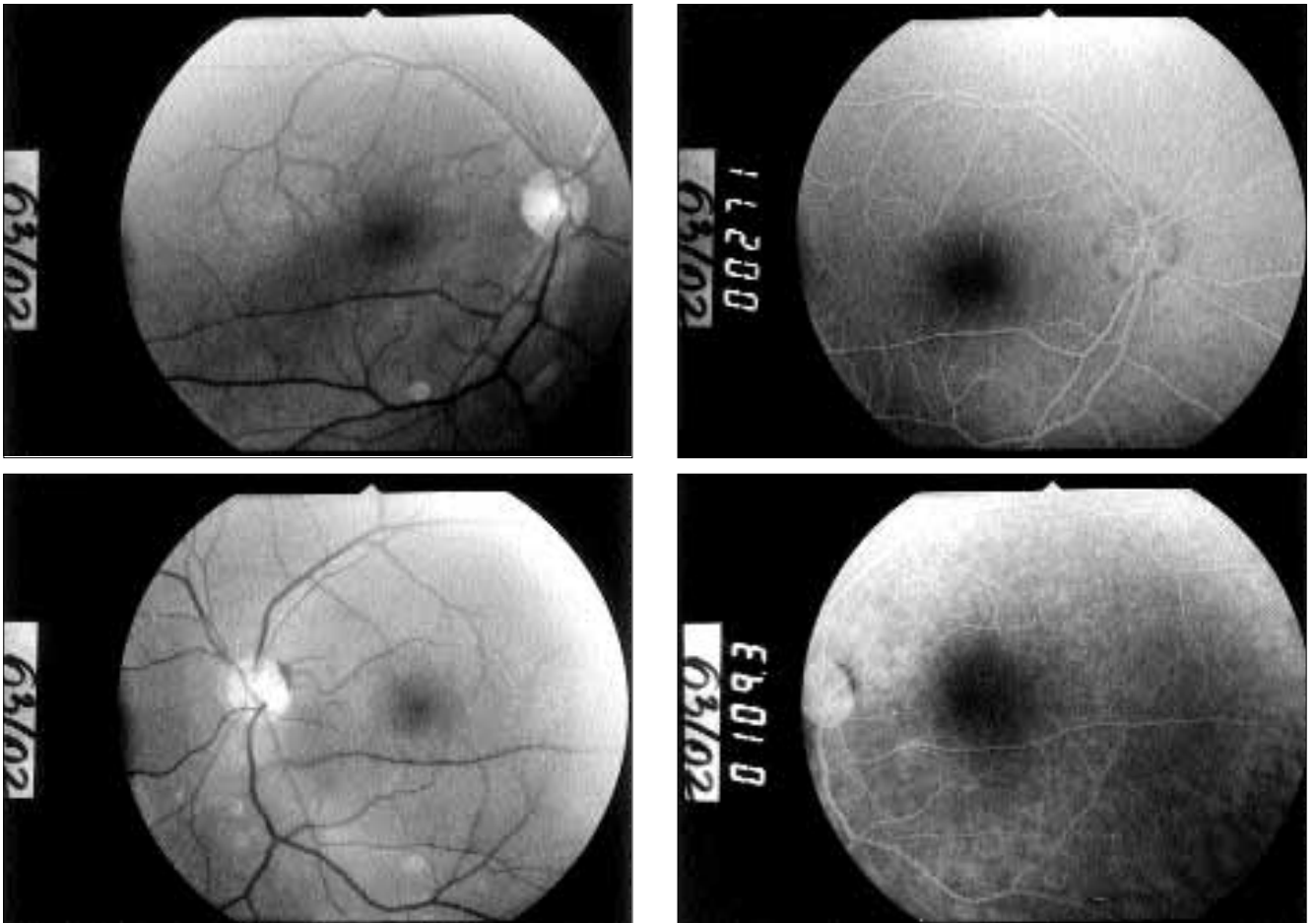


Ryc. 1a, b. Żółte, blade plamki siatkówki umiejscowione skroniowo od dołka plamki na dnie oka prawego i lewego.
Fig. 1a, b. White-yellow macular flecks located in temporal perifoveal macular area in right and left fundus eye.

związane jest z chromosomem X i współistniejącym krwinkomoczem, głuchotą oraz objawami okulistycznymi, 2) związaną również z chromosomem X, w której dominuje mięśniakowatość gładkokomórkowa, 3) autosomalnie recesywną, 4) autosomalnie dominującą (11).

Castelman i Kibbee po raz pierwszy opisali żółte plamki siatkówki w tylnym biegunie, zlokalizowane okołodołkowo (2), które

nie dawały żadnych zmian w angiografii fluoresceinowej (10). Peterson i Albert opisali również plamki na średnim obwodzie dna, których obecność ma związek ze zmianami w nabłonku barwnikowym siatkówki. Zmiany te w angiografii dają efekt okienka. Rozmieszczenie zmian wydaje się mieć związek z grubością błony wewnętrznej granicznej (bgw.) siatkówki. Foos wyka-



Ryc. 2 (a-d). Okołodółkowe plamki siatkówki widoczne od skroni na zdjęciach bezczerwieniowych nie wykazują żadnych zmian w badaniu angiofluorograficznym.

Fig. 2 (a-d). Temporal perifoveal retinal flecks seen in redfree frames do not cause any changes in fluorescein angiography.

zał, że grubość błony granicznej wewnętrznej wzrasta od obwodu do tylnego bieguna (4). Na brzegu dołka, w obszarze o średnicy 1,5 mm, grubość bgw. ulega stopniowemu zmniejszeniu do 0,2 mikrometra lub mniej (14). Plamki siatkówki mogą też być przyczynowo związane ze znajdującymi się pod nimi komórkami glijowymi i komórkami Müllera, które wytwarzają grubą bgw. siatkówki, a także z astrocytami odpowiedzialnymi za powstawanie cienkiej bgw. (3).

Zmiany w zespole Alporta są prawdopodobnie uwarunkowane defektem metabolizmu w biosyntezie kolagenu typu IV, będącego głównym elementem strukturalnym wszystkich błon podstawnych. Gen COL4A5 kodujący powstawanie tego typu kolagenu jest zlokalizowany w chromosomie X (9). Przemawia za tym fakt, że 3 różne mutacje tego genu zostały wykryte u 3 członków rodzeństwa z rozpoznaniem zespołem Alporta (1,7). Tak więc zmiany jakościowe kolagenu typu IV lub niedobór w obrębie błony podstawnej kłębuszków nerkowych, części ślimakowej ucha wewnętrznego, torebki soczewki oraz w obrębie błony podstawnej komórek glijowych, komórek Müllera i bgw. siatkówki mogą być odpowiedzialne za obecność objawów występujących w zespole Alporta.

Ostatnio Shaikh doniósł po raz pierwszy o przypadku zwyrodnienia szklistkowo-siatkówkowego i przedarciowego z odwarstwieniem siatkówki u 49-letniego mężczyzny z rozpoznaniem zespołem Alporta. Nieprawidłowa budowa kolagenu typu IV, który jest głównym elementem strukturalnym bgw. siatkówki i błony Brucha, może na granicy siatkówki i ciała szklistego przyczyniać się do patologicznych trakcji, będących przyczyną przedarciowego odwarstwienia siatkówki i/ lub otworów w plamce (12). Mete, badając pacjentów z zespołem Alporta, opisał przypadek z obustronnym otworem w plamce (8). Uważa on, że zwiększony przepływ płynu tkankowego przez nieprawidłową błonę Brucha i zanikowy nabłonek barwnikowy siatkówki przy nadciśnieniu tętniczym i/ lub zwiększonej przepuszczalności naczyń w niewydolności nerek może powodować tworzenie się mikrotorbieli w warstwie zwojowej zewnętrznej siatkówki. Torbiele te, łącząc się ze sobą, mogą pękać i tworzyć pełnościenny otwór w plamce.

Opisywano również plamki siatkówki u osób z początkowo prawidłową czynnością nerek, u których dopiero po kilku latach dochodziło do ich niewydolności. Yasuzumi zaobserwował u 14-letniej dziewczynki obustronne surowicze odwarstwienie siatkówki w plamce, towarzyszące narastającej niewydolności nerek, które jednak wycofało się po intensywnej hemodializie (15).

Tak więc rozpoznanie zmian o charakterze *fundus albipunctatus* w pierwszych dekadach życia powinno stanowić wskazanie do okresowego badania nefrologicznego i audiometrycznego w celu potwierdzenia lub wykluczenia zespołu Alporta. Postępowanie takie może przesądzić o leczeniu i zdecydować o rokowaniu co do życia chorego.

PIŚMIENNICTWO: 1. Barker D. F., Hostikka S. L., Zhou J. i in.: *Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome*. Science, 1990, 248, 1224-1227. 2. Castelman B., Kibbee B. U.: *Case records of the Massachusetts general hospital*. N. Engl. J. Med., 1957, 257, 1231-1237. 3. Fine B. S., Yanoff M.: *Ocular histology*. New York, Harper and Row, 1972, 11, 235. 4. Foos R. J.: *Vitreoretinal juncture: topographical variations*. Invest. Ophthalmol. Visual Sci., 1972, 11, 801-808. 5. Hanicki Z.: *Zespół Alporta*. W: Choroby nerek pod red. T. Orłowskiego. PZWL, wyd. II, Warszawa, 1983, 363-365. 6. Kański J. J., Nischal K. K.: *Okulistyka. Objawy i różnicowanie*. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław, 2000, 12, 361. 7. Kleppel M. M., Michael A. F.: *Expression of novel basement components in the developing human kidney and eye*. Am. J. Anat., 1990, 187, 165-174. 8. Mete U. O., Karaaslan C., Ozbilgin M. K., Polat S., Tap O., Kaya M.: *Alport's syndrome with bilateral macular hole*. Acta Ophthalmol. Scan., 1996, 74 (1), 77-80. 9. Myers J., Jones T., Pohjolainen E. R. i in.: *Molecular cloning of $\alpha 5(IV)$ collagen and assignment of the gene to the rof the X chromosome containing the Alport Syndrome locus*. Am. J. Hum. Genet., 1990, 46, 1024-1033. 10. Perrin D., Jungers P., Grünfeld J. P., Delous S., Noël L. H., Zenatti C.: *Perimacular changes in Alport's syndrome*. Clin. Nephrol., 1980, 13, 163-167. 11. Prockop D. J., Kuivaniemi H., Tromp G., Ala-Kokko L.: *Inherited Disorders of Connective Tissue w Harrison's Principles of internal Medicine*. 15th edition, McGraw-Hill, New York, 2001, XIII, 2300. 12. Shaikh S., Garrettson B., Williams G. A.: *Vitreoretinal degeneration complicated by retinal detachment in Alport's syndrome*. Retina, 2003, 23 (1), 119-120. 13. Wyszynska T.: *Wrodzone i dziedziczne glomerulopatie*. W: Choroby nerek pod red. T. Orłowskiego. PZWL, wyd. IV, Warszawa, 1997, 393-510. 14. Yamada E.: *Some structural features of the fovea centralis in the human retina*. Arch. Ophthalmol., 1969, 82, 151-159. 15. Yasuzumi K., Futagami S., Kiyosawa M., Mochizuki M.: *Bilateral serous retinal detachment associated with Alport's syndrome*. Ophthalmologica, 2000, 214 (4), 301-304.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2003 r. (266).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Mirosław Słowik
ul. Chałubińskiego 2a
50-368 Wrocław