

A close-up photograph of a man and a young child. The man, on the left, has dark hair and is smiling broadly, showing his teeth. The child, on the right, has blonde hair and is also smiling, showing their teeth. They are both looking towards the right of the frame. The child is wearing a dark, textured sweater. The background is a soft, out-of-focus light blue and white, suggesting an outdoor setting like a beach or a bright sky. A red dotted line runs vertically down the right side of the image, separating the title from the photo.

Syndroom van Alport

The logo consists of a red oval containing a white, bold, sans-serif letter 'N'.

N

Nierpatiënten Vereniging Nederland

Colofon

Uitgave Nierpatiënten Vereniging Nederland

Commissie Erfelijke Nierziekten

November 2009 - Commissie Erfelijke Nierziekten[®]

Nierpatiënten Vereniging Nederland

Redactie Marjolein Bos

Eindredactie Marjolein Storm

Vormgeving BuroDaan grafische vormgeving, Markelo

Druk Manuel Graphics, Vaassen

Inhoudsopgave

Inleiding	5
Wetenswaardigheden	6
Een gezonde nier	6
De normale glomerulus	7
Elementen van overerving	8
Wat is het syndroom van Alport?	10
Klinische kenmerken	10
Historie	10
Afwijkingen van het basaalmembraan en de gevolgen hiervan	10
Erfelijkheid bij het syndroom van Alport	11
Dominant X-chromosomale vorm	12
Autosomaal recessieve vorm van het syndroom van Alport	13
Autosomaal dominante vorm van het syndroom van Alport	14
Ziekteverschijnselen	15
De dominante X-chromosomale vorm	15
Bij jongens	15
Bij meisjes	17
Autosomaal recessieve vorm	18
Autosomaal dominante vorm	18
Andere problemen en behandeling	19
Gehoorproblemen	19
Oogproblemen	21
Verklarende woordenlijst	22
Wat doet de Nierstichting?	23
De Nierpatiënten Vereniging Nederland	23

Inleiding

De Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN) is een vereniging van en voor nierpatiënten. In de NVN is een aantal commissies actief, ieder gericht op een specifieke doelgroep.

De Commissie Erfelijke Nierziekten richt zich op patiënten en familieleden, die te maken hebben met een erfelijke nierziekte of een erfelijke ziekte waarbij nierproblemen kunnen voorkomen. Een van de doelstellingen van deze commissie is het ontwikkelen van ziektespecifieke brochures die voor iedereen te begrijpen zijn.

De brochure die hier voor u ligt, is tot stand gekomen door een samenwerking met AIRG (Association pour l'Information et la recherche sur les maladies Rénales Génétiques, www.airg-france.org). AIRG is een Franse organisatie met dezelfde doelstelling als onze Commissie Erfelijke Nierziekten en zij heeft belangeloos haar brochure ter beschikking gesteld. Dr. Schröder van het Gelre ziekenhuis in Apeldoorn heeft voor ons de uit het Frans vertaalde tekst gecorrigeerd, zodat deze aansluit bij de situatie in Nederland. Wij zijn AIRG en Dr. Schröder zeer erkentelijk, hun hulp heeft de totstandkoming van deze brochure zeer bespoedigd.

Met deze brochure willen we iedereen (patiënten en hun familieleden, maar ook leerkrachten, paramedische zorgverleners e.d.) die te maken krijgt met het syndroom van Alport, op een begrijpelijke manier informeren over de medische achtergronden van deze aandoening.

Mocht u onvolkomenheden constateren of suggesties hebben voor verbeteringen, dan verzoeken wij u vriendelijk dit aan ons door te geven via e-mail: secretariaat@nvn.nl, onder vermelding van 'brochure Alport'.

Advies: Alvorens deze brochure te lezen raden wij u aan om bij uw behandelend arts te vragen met welke erfelijke vorm van het Syndroom van Alport u te maken hebt. Wanneer deze vorm van overerving bekend is, kan u zich bij het lezen van deze brochure beperken tot informatie specifiek voor uw aandoening.

Commissie Erfelijke Nierziekten
Nierpatiënten Vereniging Nederland

*Woorden met een * staan in de
verklarende woordenlijst op pagina 22.*

Wetenswaardigheden

Een gezonde nier

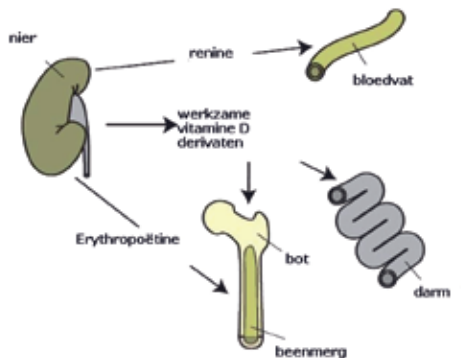
Welke functies hebben de nieren?

Ieder mens heeft twee nieren. Deze bevinden zich aan weerszijden van de wervelkolom achter in de buikholte.

Een van de taken van de nieren is het handhaven van de vocht- en zoutbalans. Daarnaast is het uitscheiden van afvalstoffen een belangrijke functie.

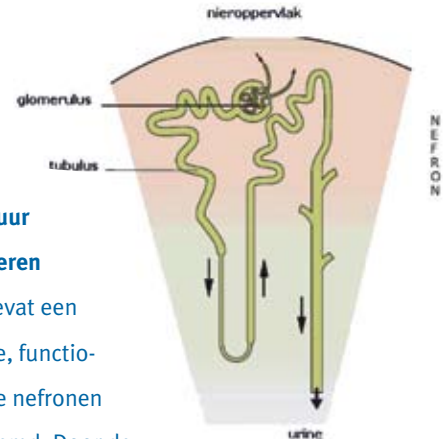
De nieren maken zelf ook stoffen aan, namelijk;

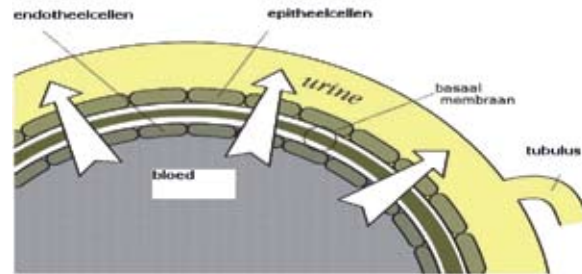
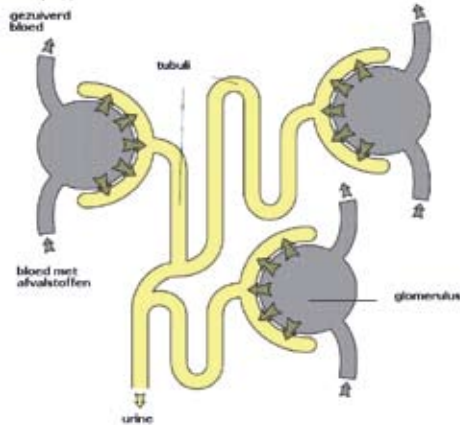
- Erythropoëtine (EPO), een hormoon dat de aanmaak van rode bloedcellen bevordert
- Renine, een stof die een rol speelt bij het regelen van de bloeddruk
- Werkzame vorm van vitamine D. Deze stof is noodzakelijk voor een goede botopbouw en maakt opname van calcium in de darmen mogelijk.



De structuur van de nieren

Iedere nier bevat een miljoen kleine, functionele delen die nefronen worden genoemd. Door de nefronen lopen de bloedvaten die het bloed naar de binnenkant van de nier voeren. Het begin van een nefron heeft een filterfunctie dit wordt de glomerulus genoemd. De glomerulus laat water en een aantal opgeloste stoffen door, deze afscheidingsproducten noemen we de voorurine. De voorurine loopt vervolgens door een lusvormige buis, de tubulus. In de tubulus worden een aantal stoffen weer terug opgenomen in de bloedbaan. Na het passeren van de tubulus heet de vloeistof urine. De tubuli van de verschillende nefronen monden uit in het nierbekken. De urine stroomt dan de ureter in en komt op die manier in de blaas terecht.





De normale glomerulus

Elke glomerulus bestaat uit een kluwen kleine bloedvaatjes. Het bloed met afvalstoffen stroomt de glomerulus binnen via een kleine slagader, die zich vertakt in haarvaten. Vervolgens komen de haarvaten weer samen in een afvoerende ader waarlangs het gezuiverde bloed de nier verlaat. De wand van de haarvaten doet dienst als filter.



Netwerk van alpha-ketens

De wand van de haarvaten

Onderzoek heeft uitgewezen dat de wand van de haarvaten bestaat uit 3 lagen. De middelste laag is het basaal-membraan, deze heeft een filterfunctie.

Onderzoek met een elektronenmicroscop laat zien dat het basaal-membraan bestaat uit een dik en dicht gebied in het midden, met aan weerszijden een helder en dun gebied. De dikte van het basaal-membraan neemt toe met de leeftijd.

Waaruit bestaat het basaal-membraan?

Het belangrijkste bestanddeel van het basaal-membraan is collageen. De collageenmoleculen worden gevormd door het oprollen van drie alfa-ketens. De uiteinden komen bij elkaar en dit leidt tot de vorming van een goed georganiseerd en stevig netwerk. In het basaal-membraan van de glomerulus wordt het collageennetwerk gevormd door alfa-3, alfa-4 en alfa-5 ketens. Deze ketens zijn ook aanwezig in bepaalde structuren van het oor en het oog.

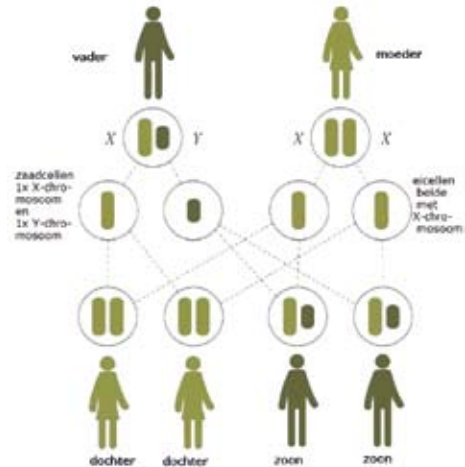
Elementen van overerving

Erfelijke eigenschappen – chromosomen – genen – DNA

Al onze erfelijke eigenschappen zijn in tweevoud aangelegd en zijn gelokaliseerd in de chromosomen. Deze chromosomen liggen in de kernen van onze lichaamscellen. Mensen hebben in iedere cel 23 paren (23×2) chromosomen, behalve in de eicellen en zaadcellen, daar is slechts één keer 23 chromosomen in aanwezig. Wanneer er een eicel en een zaadcel samensmelten, zijn er weer 2×23 chromosomen aanwezig. Iedere erfelijke eigenschap is dus in tweevoud aangelegd en wordt voor een helft bepaald door de vader en voor de andere helft door de moeder. Chromosomen bevatten vele genen. Dit zijn de dragers van de verschillende erfelijke eigenschappen. Zo is er bijvoorbeeld een gen voor de kleur van de ogen en een ander gen voor de lichaamslengte. Elk gen is drager van informatie: het bepaalt de aanmaak van één of meerdere eiwitten.

Verandering in erfelijke eigenschappen noemt men 'mutatie'. Een mutatie kan leiden tot een van de volgende mogelijkheden:

- De afwezigheid van het eiwit dat normaal gemaakt zou worden
- De aanmaak van een slecht functionerend eiwit
- Aanmaak van een eiwit dat normaal niet gemaakt zou worden



Wordt het een jongen of een meisje?

De eicellen van de vrouw bevatten altijd een X-chromosoom. De zaadcellen van de man bevatten of een X-chromosoom of een Y-chromosoom. Wanneer een eicel en een zaadcel samensmelten en er zijn 2 X-chromosomen aanwezig, is het embryo een meisje. Is er een X- en een Y-chromosoom aanwezig, is het embryo een jongen.

Erfelijke ziekte in een familie

Als een familie een erfelijke ziekte heeft, hebben alle zieke familieleden dezelfde mutatie. Toch kunnen de verschijnselen en de ernst van de ziekte per persoon verschillen. De eigenschappen van deze mutatie kunnen in verschillende families anders zijn. Deze verscheidenheid verklaart deels de klinische verschillen en de verschillen in ontwikkeling die tussen de families zijn waargenomen.

Hoe worden erfelijke ziekten in een familie overgedragen?

Erfelijke ziekten kunnen op meerdere manieren worden overgedragen:

- autosomale overerving. Bij deze vorm van overerving bevindt het aangedane (=gemuteerde) gen zich op een van de chromosomen 1 t/m 22. Dit zijn de niet-geslachtsgebonden chromosomen. De erfelijke aandoening kan zowel door de vader als de moeder overgebracht worden en komt bij jongens en bij meisjes even vaak voor.
- geslachtsgebonden overerving. Bij deze overerving bevindt het aangedane (=gemuteerde) gen zich op het X-chromosoom.
- dominante vorm van overerving: de ziekte komt al tot uiting wanneer slechts één van de twee genen de

ziekte-informatie draagt. Iemand met een dominante erfelijke aandoening heeft deze geërfd via een ouder, die zelf ook ziek is. De andere ouder speelt hierbij geen rol.

- recessieve vorm van overerving: de ziekte openbaart zich alleen als de mutatie op beide genen aanwezig is. De ziekte-informatie moet dus zowel van vader als van moeder komen. In deze situatie zijn vader en moeder niet ziek, zij zijn wat men noemt dragers. Draggers zijn zelf niet ziek, maar geven wel een erfelijke ziekte door.

Bij 10 procent van de families treedt de ziekte op zonder dat een van de ouders ziek of drager is. Dan is de mutatie* nieuw (de novo mutatie) en heeft tijdens de bevruchting plaats gevonden. Nu deze mutatie is ontstaan, wordt deze overgeërfd volgens bovenstaande regel.

Wat is het syndroom van Alport?

Klinische kenmerken

Het syndroom van Alport is een zeldzame (1 op de 50.000 pasgeborenen) erfelijke aandoening. Het wordt veroorzaakt door een afwijking in de aanmaak van een bepaald type bindweefsel, nl. collageen IV. Dit collageen IV is aanwezig in de wand van de kleine bloedvaten in de glomerulus. Door dit afwijkende collageen kunnen deze bloedvaatjes het bloed niet meer goed filteren. Omdat dit type bindweefsel ook in oren en ogen zit, kan dit daar ook tot problemen leiden.

De afwijking wordt veroorzaakt door mutaties* in de genen*. Deze mutaties veroorzaken een afwijkende aanmaak van alfacetens van collageen. Deze genen zijn gelegen op chromosoom 2 of op het X-chromosoom.

De ziekte uit zich in:

- een nieraandoening waarbij er bloed in de urine aantoonbaar is (hematurie). De nierfunctie wordt steeds slechter totdat er uiteindelijk een stadium van terminale nierinsufficiëntie* is bereikt. In dit stadium werken de nieren vrijwel helemaal niet meer. Hierna is er dialyse of transplantatie noodzakelijk.
- problemen met het gehoor, welke gedurende het leven toe kunnen nemen.
- oogproblemen

Historie

Dankzij het onderzoek van een familie waarin drie generaties artsen elkaar opvolgden, kon het syndroom in Engeland worden geïdentificeerd. Eind 19de eeuw beschreef een eerste arts een familie waarvan twaalf leden, afkomstig uit twee generaties, aan hematurie leden. Twintig jaar later merkte een tweede arts op dat de ziekte zich bij meerdere leden van deze familie ontwikkelde tot terminale nierinsufficiëntie*. In 1927 merkte de arts Cecil Alport ten slotte op dat meerdere leden van deze familie halfzijdig doof waren en dat de ernstige nierziekte van de mannen in contrast stond met de goedaardige nierziekte bij de vrouwen. De ziekte bleef een raadsel tot de jaren 1970, toen nieronderzoek met een elektronische microscoop aantoonde dat er sprake was van karakteristieke afwijkingen van het basaalmembraan: een onregelmatige verdikking en soms verdunning. Sindsdien kan de diagnose 'syndroom van Alport' worden gesteld, wanneer een van deze afwijkingen in een nier van een patiënt kan worden aangetoond.

Afwijkingen van het basaalmembraan en de gevolgen hiervan

In 1990 kon worden aangetoond dat bij het syndroom van Alport de biochemische samenstelling van het basaalmembraan afwijkingen vertoont.

Het basaalmembraan bestaat hoofdzakelijk uit collageen IV en is samengesteld uit een netwerk van alfa-3, alfa-4 en alfa-5 ketens. Bij het syndroom van Alport is een van deze ketens afwijkend. De afwijking kan betrekking hebben op de alfa-3 keten of de alfa-4 keten of de alfa-5 keten. Wanneer een van deze ketens afwijkend is, is het hele collageennetwerk afwijkend.

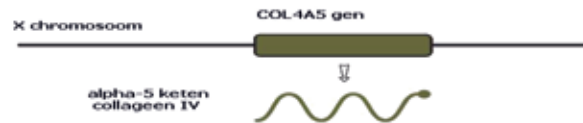
Deze biochemische afwijking heeft tot gevolg dat de filterfunctie van de nier verstoord is. Hierdoor komt er bloed en eiwit in de urine terecht. Deze verschijnselen worden respectievelijk hematurie* en proteïnurie* genoemd. Deze situatie is de oorzaak van een progressieve* verandering van de glomeruli*, waardoor de nierfunctie verslechtert. Uiteindelijk leidt deze ontwikkeling tot nierinsufficiëntie*, waardoor de patiënt dialyse nodig heeft en/of een niertransplantatie moet ondergaan.

De alfa-ketens van het collageen IV zijn ook aanwezig in het binnenoor en in het oog. Dit verklaart waarom veel mensen met het syndroom van Alport naast nierproblemen ook gehoor- en/of oogproblemen hebben.

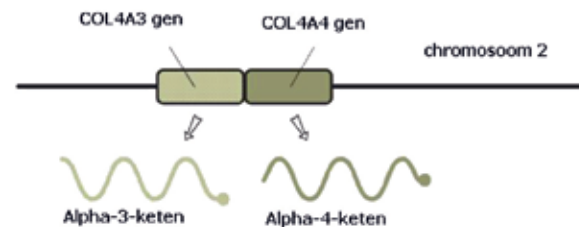
Erfelijkheid bij het syndroom van Alport

Jarenlang werd de overdracht van het syndroom van Alport binnen de families slecht begrepen, totdat genetici aantoonde dat deze aandoening op verschillende manieren kan worden overgedragen. Toen men de genen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van de alfa-3-,

alfa-4- en alfa-5 ketens kon lokaliseren op de chromosomen*, werden de overervingpatronen duidelijk. In 1990 werd het gen, dat de aanmaak van alfa-5-collageenketens bepaalt, gelokaliseerd op het X-chromosoom. Dit gen wordt COL4A5 genoemd (dat wil zeggen collageen IV, alfa 5 keten).



In 1994 zijn de 2 genen die de aanmaak bepalen van respectievelijk de alfa-3- en de alfa-4-keten van collageen IV gelokaliseerd op chromosoom 2. Deze genen zijn COL4A3 en COL4A4 genoemd.



Men kan dus niet volstaan met te zeggen dat iemand aan het syndroom van Alport lijdt. Er moet onderzoek gedaan worden naar de wijze waarop de overerving binnen een familie plaats vindt.

Advies:

Alvorens u de informatie over overerving leest, adviseren wij u om uw behandelend arts te vragen met welke overervingsvorm u te maken hebt, zodat u zich kan beperken tot de voor u belangrijke specifieke uitleg.

Mogelijkheden van overerving

De mogelijkheden van overerving zijn:

- Dominant X-chromosomaal
- Autosomaal recessief
- Autosomaal dominant

De ontwikkeling van de nierziekte verschilt afhankelijk van de wijze waarop de overerving plaats vindt en, bij de dominante X-chromosomale vorm, van het geslacht.

Daarom zijn de behandeling en de te nemen beslissingen niet bij alle vormen gelijk.

Dominant X-chromosomale vorm van het syndroom van Alport

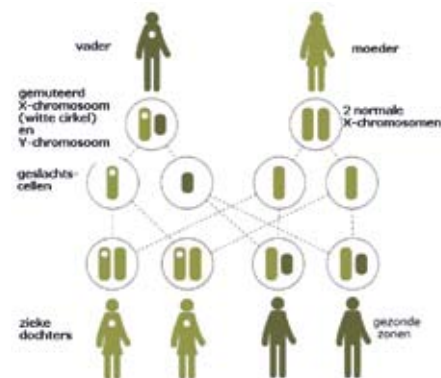
Dit is de meest voorkomende vorm van het syndroom van Alport en wordt bij 85 tot 95 procent van de families gezien. Omdat deze vorm vaak voorkomt zijn de klinische verschijnselen en de ontwikkeling goed bekend. Deze vorm wordt veroorzaakt door mutaties* van het COL4A5 gen, gelegen op het X-chromosoom, die leiden tot de aanmaak van een abnormaal eiwit of tot de afwezigheid hiervan.

Hoe groot is het risico dat deze vorm op kinderen wordt overgedragen?

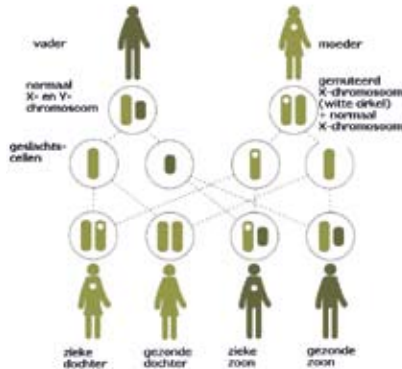
Bij deze vorm hoeft een van de ouders maar drager te zijn van het gemuteerde (aangedane) gen op het X-chromosoom en de ziekte wordt overgedragen.

Er zijn 2 mogelijke combinaties:

- *Een zieke vader en een gezonde moeder:* In dit geval draagt de vader het gemuteerde gen op zijn X-chromosoom. De dochters ontvangen hun X-chromosoom allemaal van de vader en zijn dus ziek. De zonen ontvangen het Y-chromosoom van hun vader en zijn dan ook gezond.



- *Een zieke moeder en een gezonde vader:* Bij de moeder draagt 1 van haar X-chromosomen het gemuteerde (aangedane) gen, het andere X-chromosoom is normaal. De helft van de dochters en de helft van haar zonen erven het X-chromosoom dat normaal is, zij zijn dus gezond. De andere helft van de dochters en de zonen erven het



X-chromosoom met het gemuteerde* gen, zij zijn allemaal ziek. Dit zijn statistische waarden, door toeval kan in een familie met drie kinderen geen enkel kind, maar ook alle drie de kinderen ziek zijn.

Oorzaak van verschil in ziekteverloop bij vrouwen

Omdat veel vrouwen geen ziekteverschijnselen hebben, kan de nierziekte zich bij sommige van hen ongemerkt ontwikkelen tot nierinsufficiëntie*. Deze verschillen worden verklaard door een complex proces, namelijk de inactivering van het X-chromosoom. Bij vrouwen is binnen elke cel slechts één van de 2 X-chromosomen actief. Het tweede X-chromosoom is inactief. Dit houdt in dat de genen van dit chromosoom geen eiwitten aanmaken. Deze inactivering vindt plaats tijdens het embryonale stadium en wordt volledig door het toeval bepaald.

Het aantal cellen dat in een nier normaal collageen IV aanmaakt, varieert van de ene vrouw tot de andere, zelfs bij

vrouwen uit eenzelfde familie. Over het algemeen hebben vrouwen voldoende van deze cellen en zijn er weinig ziekteverschijnselen. Maar als het merendeel van de chromosomen die drager zijn van het normale gen, geïnactiveerd wordt, mondt de ziekte uit in nierinsufficiëntie*.

Samenvattend

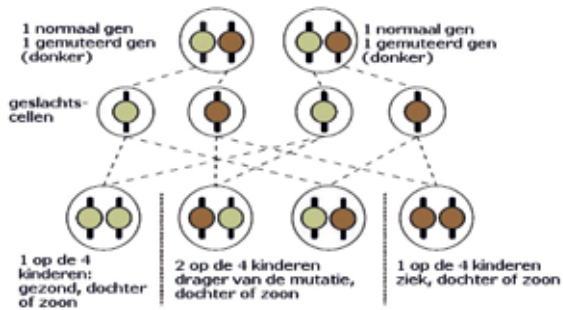
- deze vorm van de ziekte treft zowel jongens als meisjes
- mannen lijden aan een ernstige nierziekte (omdat zij slechts één X-chromosoom hebben)
- vrouwen kunnen slechts weinig ziekteverschijnselen hebben, maar ook een ernstige vorm is mogelijk (door de inactivering van één van de twee X-chromosomen)
- zieke vaders dragen de mutatie over op al hun dochters, ze dragen de mutatie nooit over op hun zonen
- vrouwen met deze vorm van het syndroom van Alport, dragen de ziekte over op 50 procent van hun kinderen, ongeacht het geslacht

Autosomaal recessieve vorm van het syndroom van Alport

Deze vorm is veel zeldzamer en komt bij ongeveer 5 tot 15 procent van de families voor. De klinische verschijnselen en de ontwikkeling zijn bekend. Mutatie* van één van de twee genen COL4A3- of COL4A4 op chromosoom 2, is verantwoordelijk voor deze vorm van het syndroom van Alport.

Hoe groot is het risico dat deze vorm op kinderen wordt overgedragen?

Bij deze vorm krijgt een kind het syndroom van Alport als beide ouders drager zijn van het gemuteerde gen* en dit beiden doorgeven. De ouders zijn zelf niet ziek, maar zijn drager van het gemuteerde gen dat het syndroom van Alport veroorzaakt. De overerving is onafhankelijk van het geslacht. Bij elke geboorte is er een kans van 25 procent dat het kind ziek zal zijn, 25 procent kans op een gezonde baby en 50 procent kans op een kind dat het gemuteerde gen erft, maar dat geen of weinig ziekteverschijnselen zal hebben (het zogenaamde dragerschap).



Samenvattend

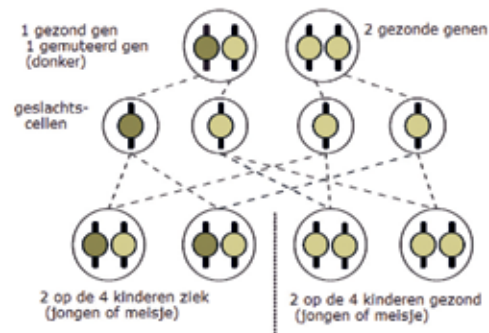
- deze vorm van de ziekte treft zowel mannen als vrouwen
- deze vorm van de ziekte is bij beide groepen even ernstig van aard
- de ouders zijn niet ziek, maar dragers van de ziekte
- bij elke zwangerschap is er een kans van 25 procent op een kind met het syndroom van Alport

Autosomaal dominante vorm van het syndroom van Alport

Deze vorm van het syndroom van Alport is zeer zeldzaam en slechts bij enkele families beschreven, de klinische verschijnselen zijn nog niet goed bekend. Ook hierbij zijn mutaties* van één van de twee COL4A3- of COL4A4-genen op chromosoom 2 verantwoordelijk voor de ziekte.

Hoe groot is het risico dat deze vorm op kinderen wordt overgedragen?

Bij deze vorm is één van beide ouders ziek. Het kind dat het gemuteerde gen* van de zieke ouder erft, zal ziek zijn. Elk kind erft de helft van de genen van de vader en de helft van de genen van de moeder. Er is dan 50 procent kans dat het gemuteerde gen wordt doorgegeven en de baby ziek zal zijn, en er is dus ook 50 procent kans op een gezond kind.



Samenvattend

- deze vorm van de ziekte treft zowel mannen als vrouwen
- de ontwikkeling van de ziekte is wisselend en over het algemeen minder ernstig dan bij de andere vormen
- de kinderen die ziek zijn, hebben dit geërfd van een van hun zieke ouders (vader of moeder)
- de zieke ouder draagt het gemuteerde gen over op 50 procent van de nakomelingen, er is bij iedere zwangerschap 50 procent kans op een zieke baby

Ziekteverschijnselen

De dominante X-chromosomale vorm

Bij jongens

Hematurie

De eerste afwijking die in de urine waargenomen wordt is vaak hematurie (=bloed in de urine). Dit wordt meestal rond het tiende levensjaar vastgesteld, maar soms al veel eerder. Toch is het niet zeldzaam dat de diagnose pas op volwassen leeftijd wordt gesteld. Aanvankelijk is de hematurie eerst alleen microscopisch aantoonbaar, de urine behoudt zijn gewone kleur. De hoeveelheid bloed in de urine varieert, maar is wel blijvend. Er kunnen zich perioden voordoen dat de hematurie duidelijk zichtbaar is, het bloed kleurt de urine dan (donker)rood of bruin. Dit kan spontaan optreden, maar ook na een verkoudheid, infectie van keel of luchtwegen of na zware lichamelijke inspanning. Deze duidelijk zichtbare aanwezigheid van bloed in de urine is zelden blijvend.

Proteinurie (of albuminurie)

Proteinurie (=eiwit in de urine) treedt meestal op na hematurie. De aanwezigheid van albumine (=een soort eiwit) in de urine duidt op een verslechterde glomerulusfiltratie. In het begin is de proteinurie vaak minimaal maar deze kan verergeren. Dit betekent dat de glomeruli* verder aangedaan raken en er is dan een nauwlettende

controle van de nierfunctie noodzakelijk. Wanneer de proteïnurie heel ernstig is, kan dit gepaard gaan met het nefrotisch syndroom*, een mogelijke oorzaak van oedeem.

Oedeem

Oedeem betekent dat er vocht en natrium wordt vastgehouden in het lichaam. Oedeem wordt voorafgegaan door gewichtstoename en wordt daarna zichtbaar in de onderste ledematen zoals de voeten en de enkels. Wanneer de patiënt ligt, is dit ook zichtbaar op de rug en het gezicht. Het oedeem is zelden ernstig.

Bloeddruk

De bloeddruk zal bij patiënten met het syndroom van Alport vaak worden gecontroleerd. Naarmate de nierfunctie achteruit gaat, zal de bloeddruk toenemen.

De bloeddruk is de druk die het bloed op de vaatwanden uitoefent. Door de fluctuatie die veroorzaakt wordt door de hartslag, zien we een hogere waarde die overeenkomt met de fase waarin het hart zich samentrekt (bovendruk of systole), en een lagere waarde die overeenkomt met de fase waarin het hart zich vult (onderdruk of diastole).

De bloeddruk schommelt afhankelijk van de activiteiten: 's nachts wordt de bloeddruk lager, maar bij lichamelijke inspanning of stress neemt deze toe. De bloeddruk moet zittend of liggend worden gemeten, liefst na enkele minuten rust.

Hoge bloeddruk kan veroorzaakt worden door een overmatige afgifte van renine* door de zieke nieren. Het wordt versterkt door een overmatige zoutconsumptie (natriumchloride) en door overgewicht. Bij volwassenen moet de normale bloeddruk lager zijn dan 140/90 millimeter kwikdruk. Bij kinderen en jongvolwassenen (jonger dan 18 jaar) worden de normale waarden bepaald op grond van de lengte en het geslacht.

Hoge bloeddruk(hypertensie) kan lange tijd ongemerkt aanwezig zijn, maar dat betekent niet dat deze aandoening niet ernstig is. Net als bij alle andere patiënten kan onbehandelde hoge bloeddruk bij patiënten met het syndroom van Alport, leiden tot ernstige complicaties met betrekking tot het hart, de hersenen, het netvlies en de nieren. En net als bij elke andere nierziekte kan hoge bloeddruk de afname van de nierfunctie versnellen.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie, het tekort schieten van de nierfunctie, betekent dat de nieren niet goed in staat zijn om hun normale taken te vervullen, zoals;

- het uitscheiden van afvalstoffen in de urine, zoals bijvoorbeeld ureum en creatinine
- het afvoeren van het teveel aan vocht en mineralen, bijvoorbeeld natrium, fosfaat en kalium
- het aanmaken van onmisbare stoffen, bijvoorbeeld: erythropoëtine en werkzame vorm van vitamine D

Nierinsufficiëntie is de ernstigste complicatie bij het syndroom van Alport. Over het algemeen neemt de nierfunctie tijdens het ziekteverloop steeds verder af totdat de nierfunctie onvoldoende capaciteit over heeft. Dit noemt men terminale nierinsufficiëntie. Terminale nierinsufficiëntie wordt behandeld met dialyse of een niertransplantatie.

Creatinine en creatinineklaring

Creatinine is een afvalproduct van de spierstofwisseling en wordt door de nieren uitgescheiden in de urine. De creatinewaarde in het bloed is afhankelijk van de hoeveelheid spiermassa. Wanneer de nierfunctie verslechtert, zijn de nieren niet goed in staat om creatinine uit te scheiden, waardoor de concentratie van deze stof in het bloed toeneemt.

De creatinineklaring is de hoeveelheid bloed die door de nieren per minuut van creatinine wordt ontdaan. Deze waarde is een betere weergave van de nierfunctie dan de creatinewaarde in het bloed en zal tijdens het ziekteproces afnemen.

Wat zijn de klinische gevolgen van chronische nierinsufficiëntie?

- bloedarmoede door een tekort aan erythropoëetine*
- botproblemen door verstoord gehalte van mineralen, zoals calcium, fosfaat, bicarbonaten
- groeiachterstand

- mogelijke hartcomplicaties, deels veroorzaakt door de hoge bloeddruk waarmee het syndroom van Alport gepaard kan gaan
- slechts zeer zeldzaam is de kans op jicht aanwezig, dit wordt veroorzaakt door de toename van de hoeveelheid urinezuur in het bloed
- ook heel zeldzaam is de afname van de afweer

Deze complicaties kunnen grotendeels voorkomen worden door de patiënt goed te controleren en voorzorgsmaatregelen te treffen.

Op welke leeftijd kan terminale nierinsufficiëntie optreden?

De terminale fase kan optreden tussen de leeftijd van 15 en 70 jaar, afhankelijk van de patiënt. Bij circa 75 procent van de patiënten treedt deze fase op voor de leeftijd van 30 jaar. De snelheid waarmee de ziekte zich ontwikkelt, varieert per familie. De leeftijd waarop terminale nierinsufficiëntie optreedt bij mannen die tot dezelfde familie behoren, ligt over het algemeen dicht bij elkaar.

Bij meisjes

De ziekteverschijnselen bij de dominante X-chromosomale vorm van de ziekte van Alport bij meisjes zijn over het algemeen minder ernstig. Afwijkingen van de urine worden over het algemeen later ontdekt. Bij de meeste vrouwen is

de hematurie* alleen microscopisch aantoonbaar en deze kan intermitterend zijn, dat wil zeggen: de ene keer wel en de andere keer niet aanwezig. Proteïnurie* komt bij meisjes minder vaak voor dan bij jongens en is zelden ernstig. Hoge bloeddruk komt bij meisjes minder vaak voor, begint laat en is gematigd van aard. Maar het ziekteverloop kan ook bij vrouwen ernstig zijn. Nierinsufficiëntie treedt op bij 20 procent van de vrouwen, meestal later dan bij mannen, op een gemiddelde leeftijd van ongeveer 40 jaar.

Autosomaal recessieve vorm

Bij deze vorm is de ernst van de ziekteverschijnselen bij jongens en meisjes hetzelfde. De symptomen veroorzaakt door nierinsufficiëntie*, zijn hetzelfde als bij de X-chromosomale vorm, maar treden vaak veel eerder op en zijn ernstiger. De patiënten hebben in hun jeugd al microscopische hematurie*, met perioden van met het oog zichtbare hematurie. De proteïnurie* is aanvankelijk afwezig, maar neemt toe in de tijd en kan gepaard gaan met het nefrotisch syndroom*.

De terminale nierinsufficiëntie* begint over het algemeen al rond de leeftijd van 15, ongeacht het geslacht, maar kan ook later beginnen tot de leeftijd van 30-35 jaar. Bij deze vorm van het syndroom van Alport heeft iedere ouder een gemuteerd gen*, zij zijn drager van het syndroom van Alport maar hebben zelf geen verschijnselen van deze ziekte. In een enkel geval is er bij een drager van het syndroom van Alport microscopische hematurie aantoonbaar, maar slechts in uitzonderingsgevallen ontwikkelt deze nieraandoening zich tot nierinsufficiëntie. Slechts wanneer zowel vader als moeder dit gemuteerde gen overdraagt zal de baby het syndroom van Alport hebben.

Autosomaal dominante vorm

Vanwege het geringe aantal patiënten zijn de klinische gegevens beperkt en is de hoeveelheid kennis nog niet zo groot. De ontwikkeling van de ziekte is bij jongens en meisjes gelijk. Ook is de voortgang minder ernstig dan bij de autosomaal recessieve vorm. De voortgang naar terminale nierinsufficiëntie* is niet-constant en treedt meestal pas op na de leeftijd van 50 jaar.

Andere problemen en behandeling

Oor- en oogproblemen zijn de meest voorkomende, buiten de nier gelegen (extra-renale) aandoeningen. Deze aandoeningen gaan vaak samen met de nierproblemen, ongeacht de wijze van overerving. In sommige families gaat het syndroom van Alport ook gepaard met goedaardige tumoren, de zogenaamde leiomyomen.

Gehoorproblemen

Het syndroom van Alport kan gehoorproblemen tot gevolg hebben. De problemen worden veroorzaakt door een aandoening van het binnenoer, de zogenaamde perceptiedoofheid. Deze vorm van doofheid is tweezijdig en bij beide oren even ernstig. Vooral hoge tonen zijn moeilijk te horen. De doofheid zal in de tijd toenemen.

Bij de geboorte is deze doofheid nog niet aanwezig.

Hoe vaak komt doofheid voor bij het syndroom van Alport?

Deze afname van het gehoor komt bij ongeveer 65 procent van de mensen met het syndroom van Alport voor. De gehoorproblemen zijn niet gerelateerd aan de ernst van de nieraandoening.

Bij de X-chromosomale vorm ontwikkelt de gehoorstoornis zich bij circa 80 procent van de mannen en 10 procent van de vrouwen voor de leeftijd van 40 jaar.

Bij de autosomaal recessieve vorm ontwikkelt zich bij tweederde van de patiënten een gehoorprobleem voor de leeftijd van 40 jaar.

Bij de autosomaal dominante vorm doet de gehoorstoornis zich niet altijd voor. Als deze zich ontwikkelt, is dat meestal in een latere fase van de ziekte.

In bepaalde families komt de gehoorstoornis niet voor.

Ontwikkeling

Bij jongens met de X-chromosomale vorm en bij meisjes en jongens met de recessieve vorm van het syndroom van Alport kan de gehoorstoornis al in de jeugd beginnen, rond het tiende levensjaar of in de puberteit. De gehoorstoornis treedt op na de taalverwerving, maar kan toch de oorzaak zijn van leerproblemen. De problemen met het gehoor kunnen zich voor of na de eerste verschijnselen van nierfunctieverlies voordoen. De afname van het gehoor begint met problemen met het horen van de hoge tonen en breidt zich daarna uit naar het gespreksniveau. Door de tijd nemen de problemen met het gehoor toe. Op termijn kunnen alle soorten van doofheid voorkomen, ook al zijn de meest voorkomende problemen licht tot matig van aard.

In bepaalde gevallen, vooral bij vrouwen met de X-chromosomale vorm, blijft de gehoorstoornis het hele leven latent aanwezig en kan dan bij toeval ontdekt worden.

Bij sommige mensen kan het gehoorverlies gepaard gaan met oorsuizen.

Welke onderzoeken gebruikt men om gehoorproblemen vast te stellen?

De volgende onderzoeken worden gebruikt om gehoorproblemen vast te stellen:

- Tonale drempelaudiometrie. Met dit onderzoek kan men het gehoorverlies in kaart brengen en het verloop volgen
- Impedantiemeting. Dit is een onderzoek om aandoeningen van het middenoor (acute ontsteking e.d.) aan te tonen. Deze aandoeningen zouden de gehoorstoornis verergeren, maar zijn met geneesmiddelen of operatie te verhelpen
- Spraakaudiometrie. Hiermee wordt gemeten hoe de spraakklanken worden onderscheiden. Deze test is een belangrijk criterium bij het voorschrijven van een hoortoestel.
- Identificatie-audiometrie. Dit onderzoek verricht men bij de zussen en broers van mensen met het X-chromosomale type van het syndroom van Alport. Op deze manier kan men de vrouwen die draagster zijn opsporen, sommige van hen lijden aan gedeeltelijk gehoorverlies bij bepaalde gemiddelde frequenties.

Wanneer het syndroom van Alport wordt vermoed, is het aan te raden om vanaf vier à vijf jaar een audiologisch

screeningsonderzoek te doen. Wanneer bij kinderen het gehoorverlies vroegtijdig wordt opgespoord, kan dit leerproblemen voorkomen. Het is aan te raden het audiologisch onderzoek meerdere keren te herhalen, namelijk wanneer de kinderen naar groep 3 gaan, voordat ze naar de brugklas gaan en op de leeftijd van zestien jaar. Bij volwassenen kunnen deze onderzoeken elke vijf tot tien jaar verricht worden. Als gehoorverlies is aangetoond, moet een regelmatige controle plaatsvinden.

Behandeling van gehoorproblemen

Hoortoestel

De KNO-arts stelt de ernst van het gehoorverlies vast. Zodra iemand niet langer in staat is om een gesprek te volgen dan is het voorschrijven van een hoortoestel noodzakelijk, indien nodig in combinatie met logopedie. Perceptiedoofheid kan verbeteren door hoortoestellen met luchtgeleiding. Bij tweezijdige doofheid moet er voor elk oor een hoortoestel worden voorgeschreven. Als de doofheid ernstig is en de gangbare hoortoestellen tekortschieten, dan is een cochleair implantaat een overweging waard.

Welke voorzorgsmaatregelen kun je nemen?

Om verergering van de doofheid te beperken is het verstandig om elke arts te informeren over deze aandoening, zodat er geen medicijnen voorgeschreven worden die giftig voor het oor zijn.

Het is het overwegen waard om in geval van perceptie-doorfheid, bij sporten of activiteiten in een zeer lawaaïge omgeving, hulpmiddelen te gebruiken die bescherming bieden tegen geluid.

Tijdens de schooljaren moeten de leerkrachten geïnformeerd worden over het gehoorverlies.

Oogproblemen

Bij het syndroom van Alport kunnen problemen ontstaan in de verschillende onderdelen van het oog. Zowel aandoeningen van de lens (lenticonus, cataract), van het netvlies (stippeling) als van het hoornvlies (erosie) komen voor.

De oogarts ziet de patiënt meestal als het syndroom van Alport door de nefroloog/internist wordt vermoed. Het aantal controlebezoeken hangt af van de ernst van de oogproblemen, twee controles per jaar kunnen noodzakelijk zijn.

Bij kinderen verdient het de aanbeveling om net als bij gezonde kinderen de ogen te onderzoeken op driejarige leeftijd en vervolgens voordat het kind naar groep 3 gaat.

De oogproblemen die zich voordoen bij het syndroom van Alport zijn meestal goed te behandelen.

De volgende oogaandoeningen kunnen optreden:

Lenticonus anterior

Dit is een afwijking waarbij er sprake is van een kegelvormige uitstulping aan de voorzijde van de lens, waardoor deze de vorm van een druppel krijgt. Lenticonus anterior is een kenmerk van het syndroom van Alport. Wanneer deze aandoening eerst wordt ontdekt kan dit leiden tot de diagnose 'syndroom van Alport'. Deze oogafwijking wordt geconstateerd bij circa 10 procent van de mannen en 4 procent van de vrouwen met een dominante X-chromosomale vorm en bij circa 30 procent van de personen met een recessieve vorm. Lenticonus anterior is niet vastgesteld bij de autosomaal dominante vorm. Lenticonus kan verergeren gedurende het leven, leidt tot bijziendheid en er kan later astigmatisme (een cilinderafwijking van het oog) bij komen.'

Staar (Cataract)

Staar komt bij het syndroom van Alport over het algemeen eerder voor dan bij gezonde mensen, de behandeling is echter hetzelfde. Staar komt bij het syndroom van Alport minder vaak voor dan lenticonus.

Stippeling op het netvlies

Vaak wordt er bij oogonderzoek de aanwezigheid van kleine, witte of geelachtige stippen op het netvlies gezien. Deze aandoening heeft geen gevolgen voor het gezichtsvermogen en is niet kenmerkend voor het syndroom van Alport.

Behandeling van oogproblemen

Behandeling van lenticonus anterior

De eerste behandeling van lenticonus anterior bestaat uit het aanmeten van een aangepaste bril. Het is mogelijk dat het gezichtsvermogen zelfs met deze bril slecht blijft, omdat zowel het veraf als het dichtbij zien aangetast kan zijn. Als een normaal leven erg moeilijk wordt, is chirurgisch

ingrijpen te overwegen. Hierbij wordt de lens vervangen door een kunstlens.

Behandeling van staar

Een mogelijke vorm van behandeling als de gezichtscherpte erg is afgenomen, is vervanging van de lens door een kunstlens.

Verklarende woordenlijst

Albuminurie het voorkomen van het eiwit albumine in de urine

Arteriële bloeddruk de bloeddruk in de bloedvaten

Autosomale overerving vorm van niet-geslachtsgebonden overerving

Cataract staar

Chromosomen dragers van het genetisch materiaal, de genen

Creatinine afbraakproduct van de spierstofwisseling

Dominant overheersend

Erythropoëtine een door de nieren gemaakt hormoon, dat noodzakelijk is voor de aanmaak van rode bloedcellen.

Extrarenale buiten de nieren gelegen

Genen de dragers van de erfelijke eigenschappen

Geslachtsgebonden overerving vorm van overerving wanneer het defect op een van de geslachtschromosomen aanwezig is.

Glomerulus deel van de nieren waar het bloed gefilterd wordt

Hematurie het voorkomen van bloed in de urine

Hypertensie hoge bloeddruk

Mutatie verandering

Nefron een functionele eenheid van de nier bestaande uit een glomerulus en een tubulus

Nefrotisch syndroom combinatie van verschijnselen, zoals eiwit in de urine, laag eiwitgehalte in het bloed, oedeem

Nierinsufficiëntie onvoldoende werking van de nieren

Oedeem het in het lichaam vasthouden van vocht en natrium

Progressief voortschrijdend

Proteïnurie eiwit aanwezig in de urine

Renine stof die door de nieren gemaakt wordt en van invloed is op de bloeddruk

Recessief ondergeschikt

Retina netvlies

Terminale nierinsufficiëntie fase waarin de nierfunctie ontoereikend is en er dialyse en/of transplantatie plaats moet vinden

Tubulus deel van de nieren waar de nog bruikbare bestanddelen van de voorurine, weer opgenomen worden in het bloed.

Ureter urineleider van de nieren naar de blaas

Wat doet de Nierstichting?

De Nierstichting is een charitatieve instelling die fondsen werft en hiermee veel zaken bekostigt op het terrein van onderzoek, dialyse en transplantatie. Dit betreft onder andere wetenschappelijk onderzoek en het verkorten van de wachtlijsten voor orgaandonatie. De Nierstichting biedt ook individuele ondersteuning. Deze ondersteuning ligt meestal op het materiële vlak. Te denken valt aan een tegemoetkoming in de eventuele dieetkosten of reiskosten in geval van ziekenhuisopname. De Nierstichting biedt deze hulp onder voorwaarde dat eerst ondersteuning is gevraagd aan de daarvoor bestemde officiële instanties. De Nierstichting biedt tevens de financiële mogelijkheden voor het werk van de Nierpatiënten Vereniging Nederland. www.nierstichting.nl

De Nierpatiënten

Vereniging Nederland

De Nierpatiënten Vereniging Nederland is opgericht door de betrokken patiënten zelf, met als doel de kwaliteit van leven van nierpatiënten en hun omgeving te bevorderen. De Commissie Erfelijke Nierziekten maakt onderdeel uit van de Nierpatiënten Vereniging Nederland. Hun ervaringsdeskundigheid en de professionele ondersteuning door het bureau van de NVN dienen het hoofddoel van de vereniging: lotgenotenzorg. Verder draagt de vereniging zorg voor voorlichting, informatie en individuele en collectieve belangenbehartiging. Het tweemaandelijkse blad *Wisselwerking* laat lotgenoten aan het woord en houdt de lezers op de hoogte van de actuele ontwikkelingen op het gebied van dialyse en transplantatie. Ook verschijnen er regelmatig artikelen over erfelijke nierziekten in '*Wisselwerking*'. Voor leden van de vereniging is dit blad gratis. De NVN is ook op internet te vinden: www.nvn.nl

Voor vragen over activiteiten, themadagen, of het lidmaatschap kunt u contact opnemen met het secretariaat, per *telefoon* 035 691 21 28 of *e-mail* info@nvn.nl. Op verzoek kunt u via het secretariaat ook in contact worden gebracht met leden van de Commissie Erfelijke Nierziekten.

Nierpatiënten Vereniging Nederland

Secretariaat:

Postbus 284

1400 AG Bussum

T 035 - 691 21 28

F 035 - 691 93 34

E info@nvn.nl

I www.nvn.nl