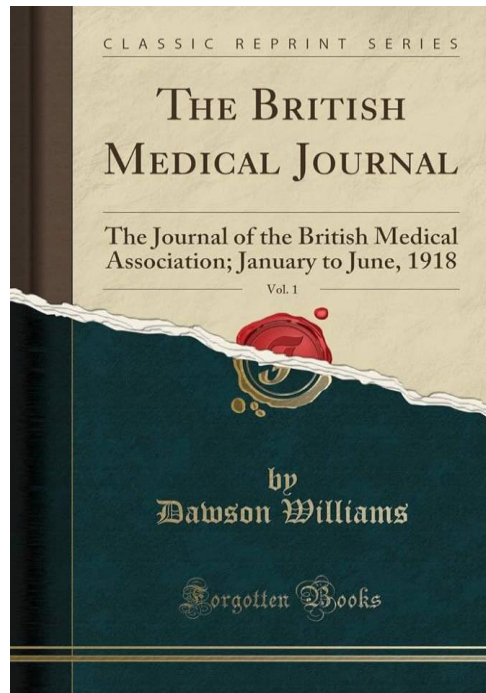


# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ALPORT



**ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Χ. ΦΟΥΝΤΟΓΛΟΥ**  
**ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ, MD, MSc, PhD (c)**  
**ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ ΠΓΝΙ**

In 1924, Dr. Alport saw a 14-year-old boy in the third generation of the one of these families. In reviewing the family history, he found that almost all affected children in three generations of this family had hematuria, nephritis and deafness.



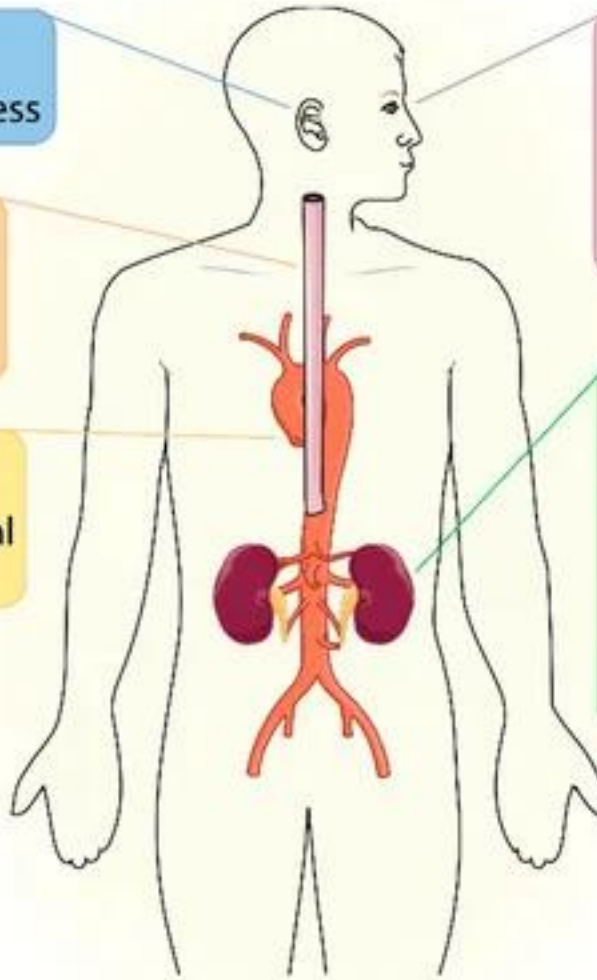
In March 1927, Dr. Alport published his findings in the British Medical Journal. He called the condition “hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis” and noted the members of these families were more susceptible than other people to kidney damage.

**NEXT STEP**

**EAR**  
Sensorineural deafness

**ESOPHAGUS**  
Diffuse esophageal  
leiomyomatosis

**AORTA**  
Toracic and abdominal  
aorta aneurism



**EYE**  
Anterior lenticonus  
(pathognomonic)  
Fleck retinopathies  
Temporal retinal thinning

**KIDNEY**  
Microhematuria  
Proteinuria  
Fibrosis  
ESRD  
Bilateral cysts

# NEXT STEP

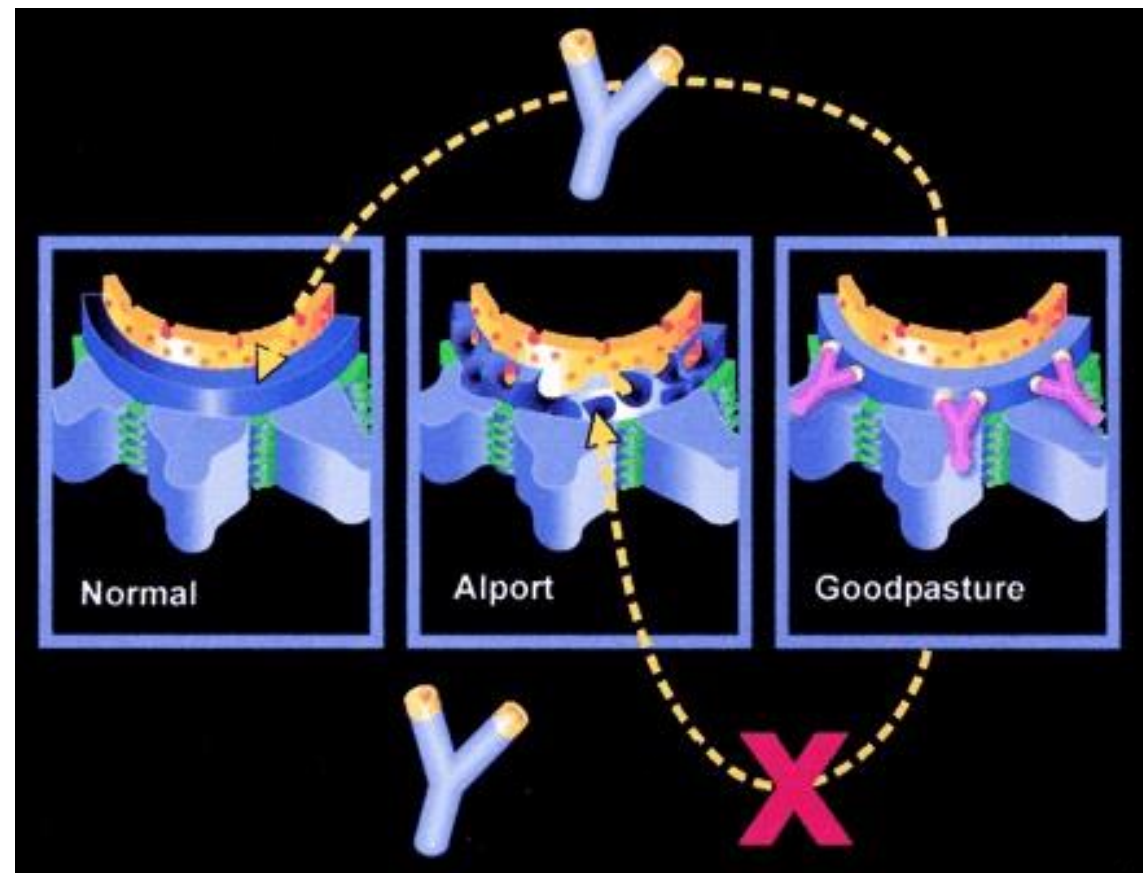
1 (1982), pp. 642-652

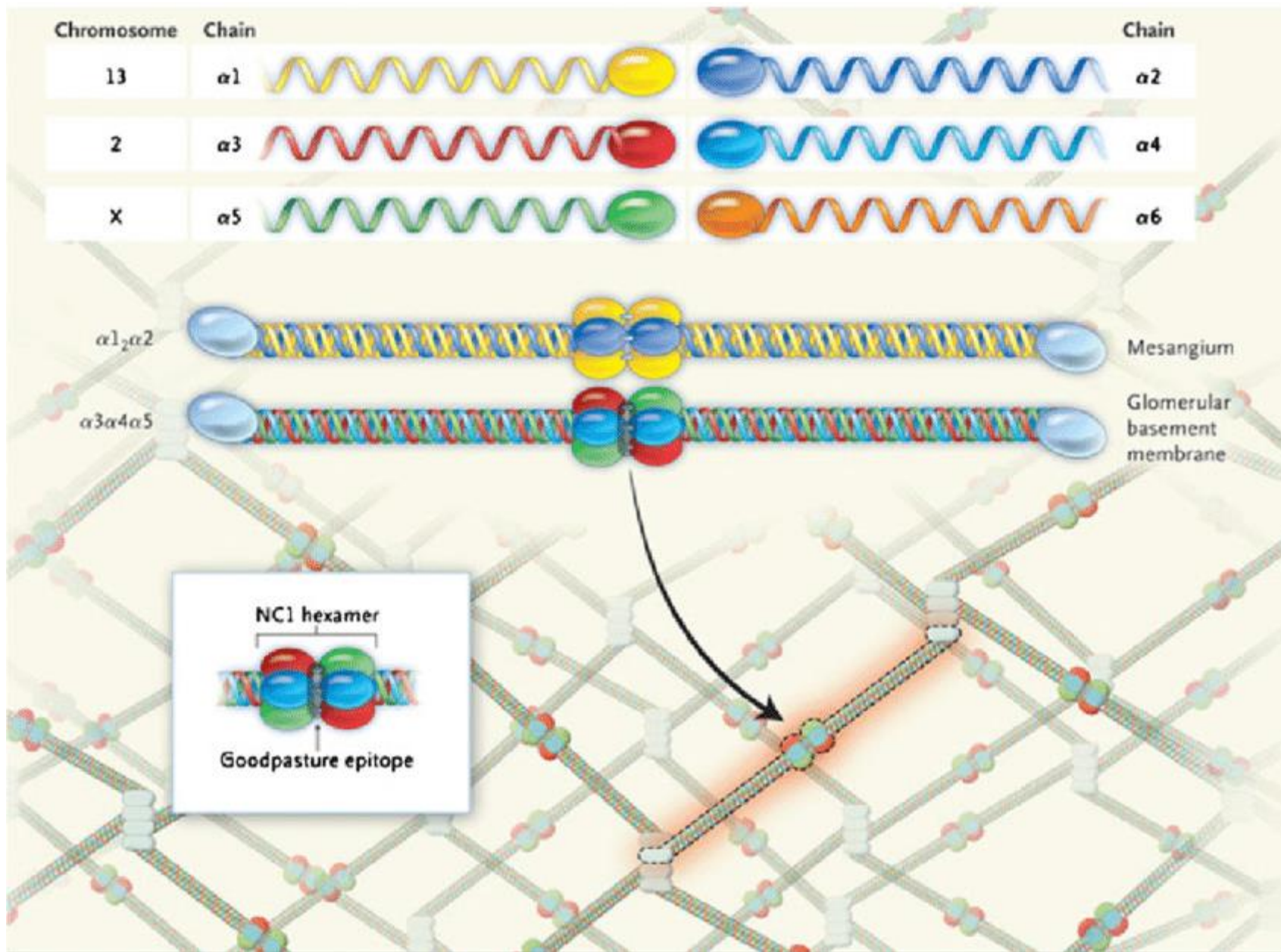
## Absence of nephritogenic GBM antigen(s) in some patients with hereditary nephritis

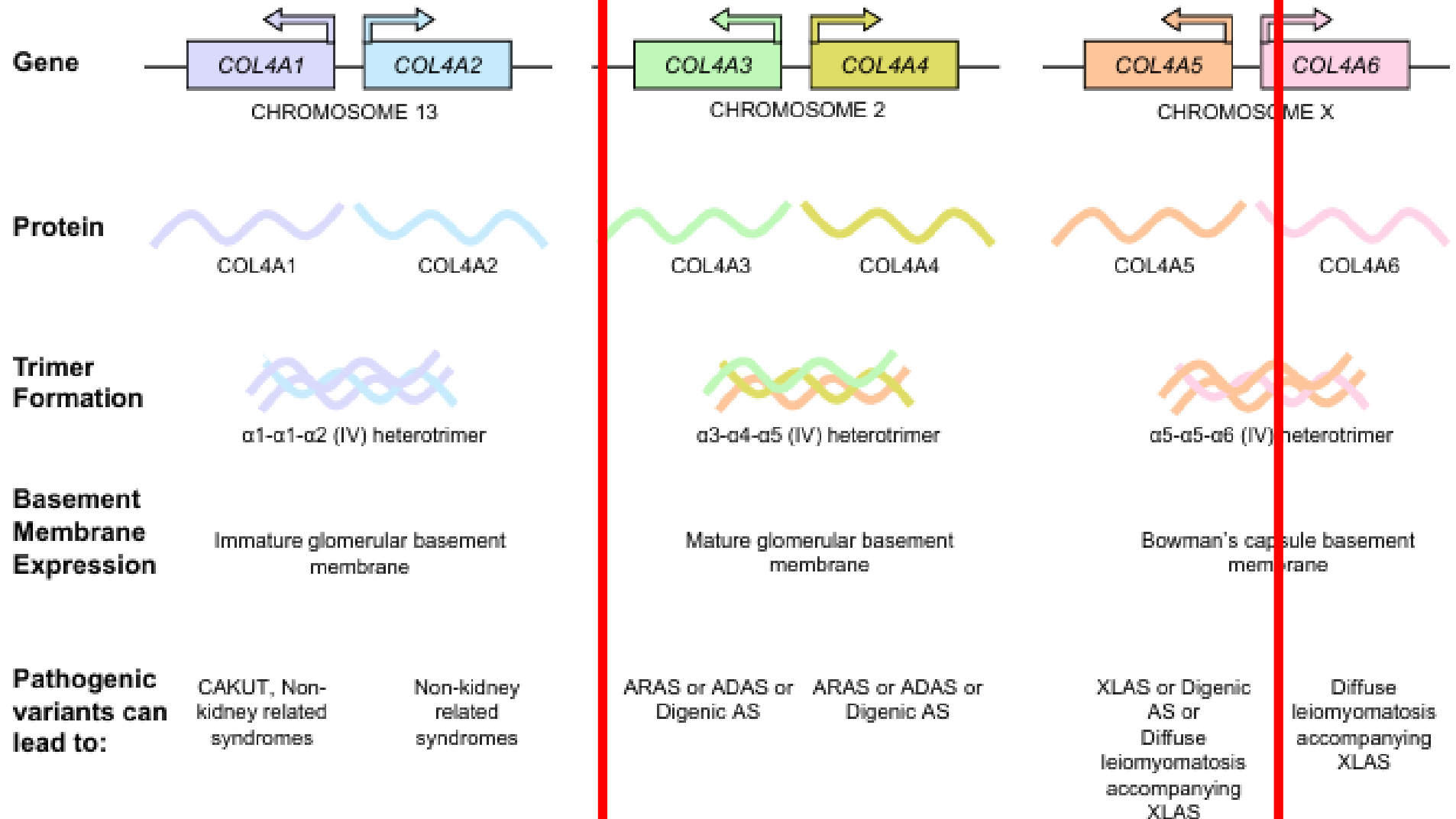
RALPH C. MCCOY, H. KEITH JOHNSON, WILLIAM J. STONE, and CURTIS B. WILSON

*The Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; the Department of Medicine, Veterans Administration Hospital, Nashville, Tennessee; and the Department of Immunopathology, Research Institute of Scripps Clinic, La Jolla, California*

Our study indicates that subsets of patients with hereditary nephritis lack an antigen in the GBM which is present in normal kidneys. The absent GBM antigen(s) in hereditary nephritis is related to the nephritogenic antigen of Goodpasture syndrome. If these conclusions are correct, then transplantation of a normal kidney into a patient with hereditary nephritis might result in sensitization to the deficient GBM antigen(s) [30]. The latter was documented following transplantation of patient 7, who had sensorineural deafness and a family history of nephritis. This patient developed circulating anti-GBM antibodies which reacted with the allograft and with all the control kidneys used in this study but failed to react with the host kidney or with the kidneys of the other six patients with hereditary nephritis.

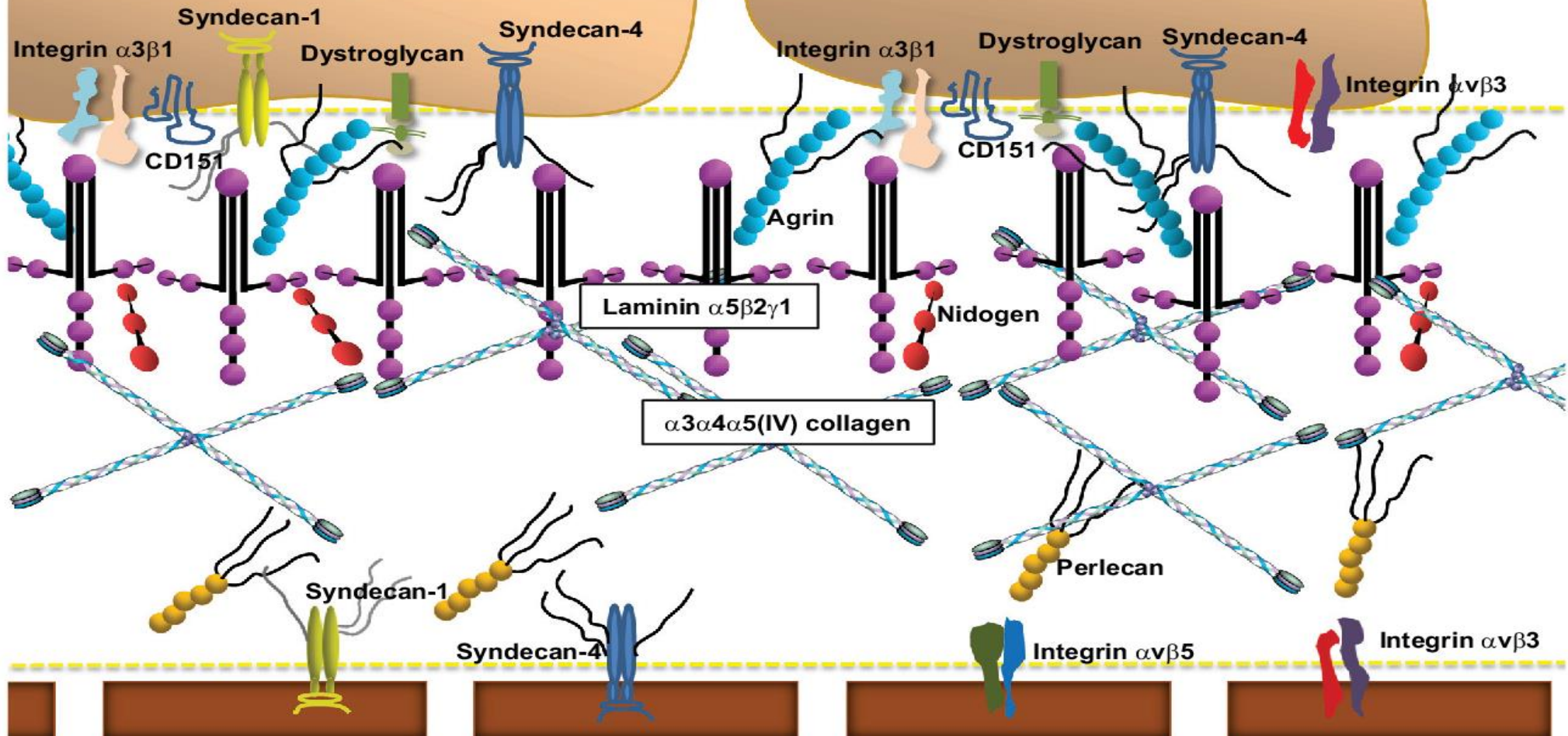






Podocyte Foot Process

Slit diaphragm



GBM Matrix Network

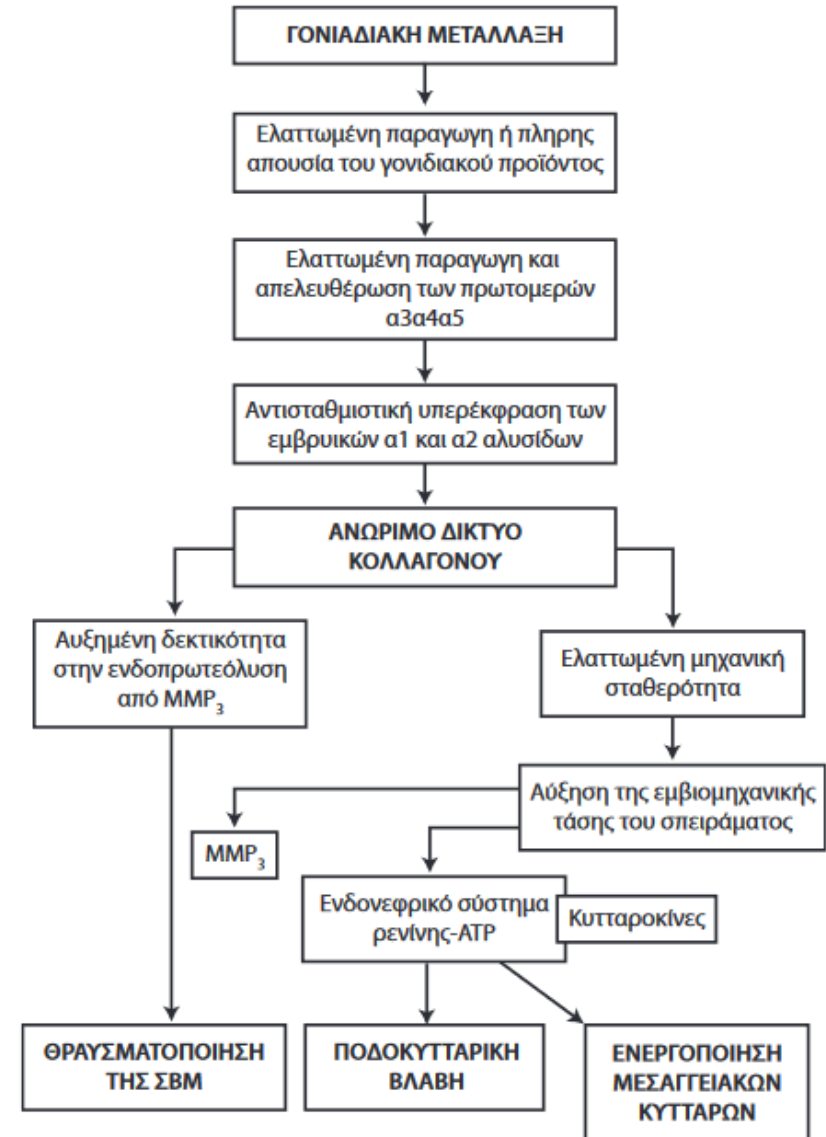
Endothelium

## Κολλαγονοπάθειες τύπου IV: Νεφροπάθεια λεπτής βασικής μεμβράνης και σύνδρομο ALPORT

Α. Φούντογλου<sup>1</sup>  
Κ. Στυλιανού<sup>2</sup>  
Κ. Δέλτας<sup>3</sup>  
†Χ. Κασιόνας<sup>4</sup>

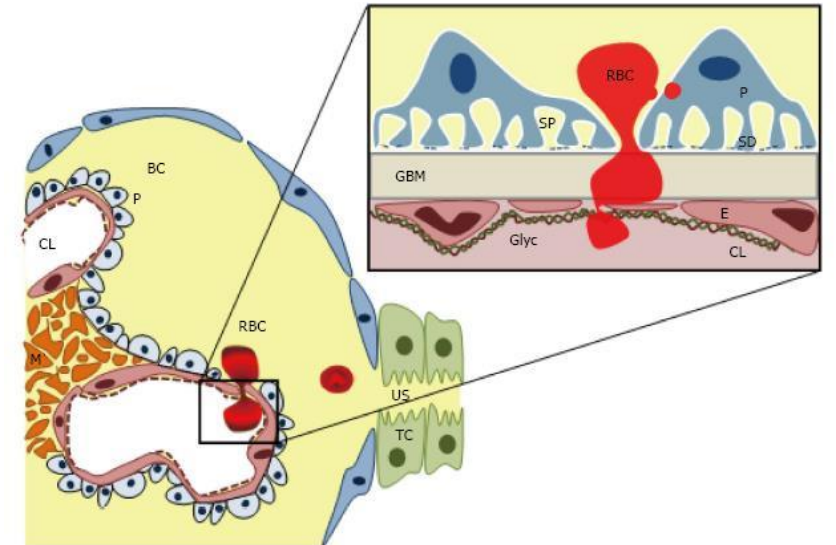
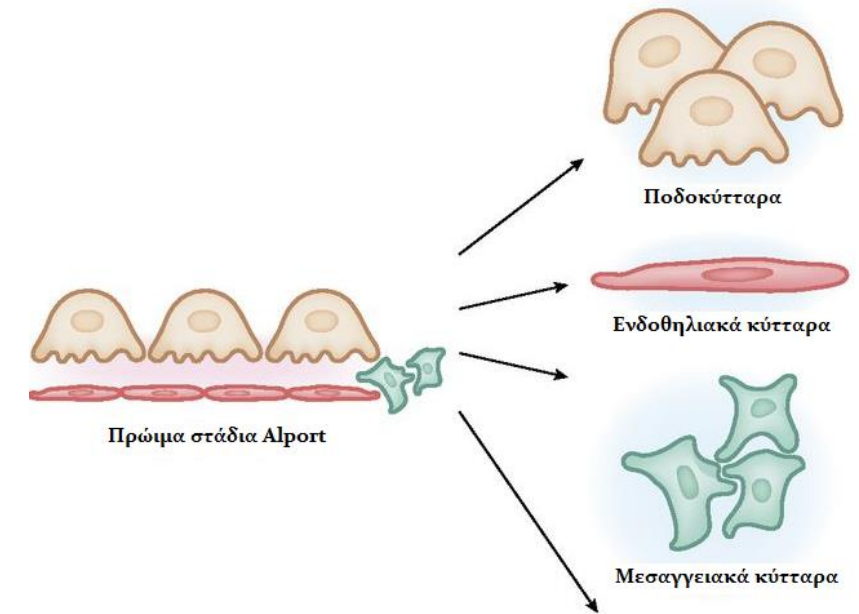
### Περίληψη

Το Σύνδρομο Alport και η Νεφροπάθεια Λεπτής Βασικής Μembrάνης (NLBM) αποτελούν τα δυο άκρα της ίδιας γενετικής διαταραχής, που οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων του κολλαγόνου τύπου IV. Κλασικά οι άντρες που φέρουν μεταλλάξεις του X-φυλοσύνδετου γονιδίου COL4A5 αναπτύσσουν το σύνδρομο Alport, το οποίο χαρακτηρίζεται από ποσοτική και ποιοτική βλάβη των νεφρών, ακοή και εμβοή.



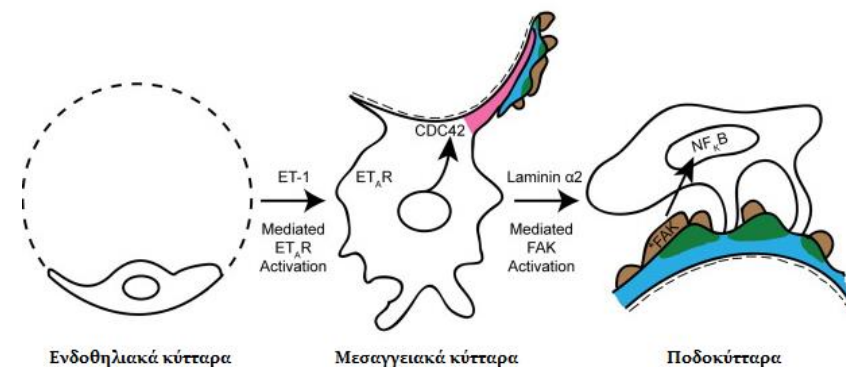
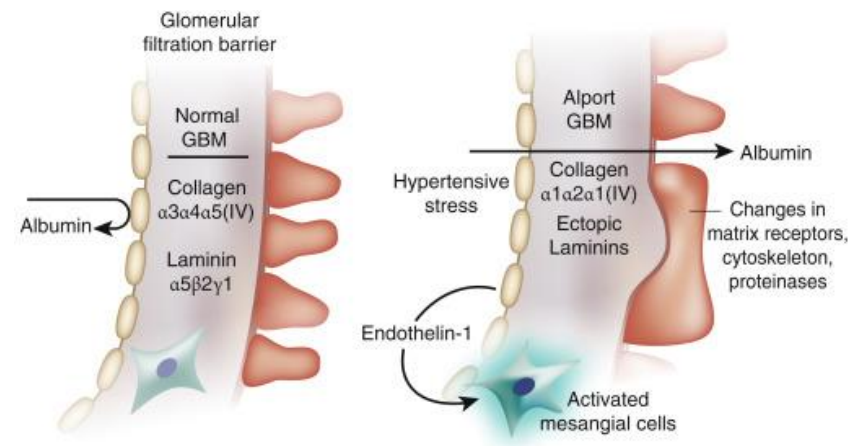
# πρωταρχικά γεγονότα...

- αυξημένη εμβιομηχανική τάση στα σπειραματικά τοιχώματα
- διαταραχή των αλληλεπιδράσεων μεταξύ σπειραματικών κυττάρων και ΣΒΜ (μέσω π.χ των ιντεγκρινών)
- αυξημένη δεκτικότητα της ΣΒΜ στις μεταλλοπρωτεάσες/MMPs
- αιματουρία λόγω ρωγμών της ΣΒΜ



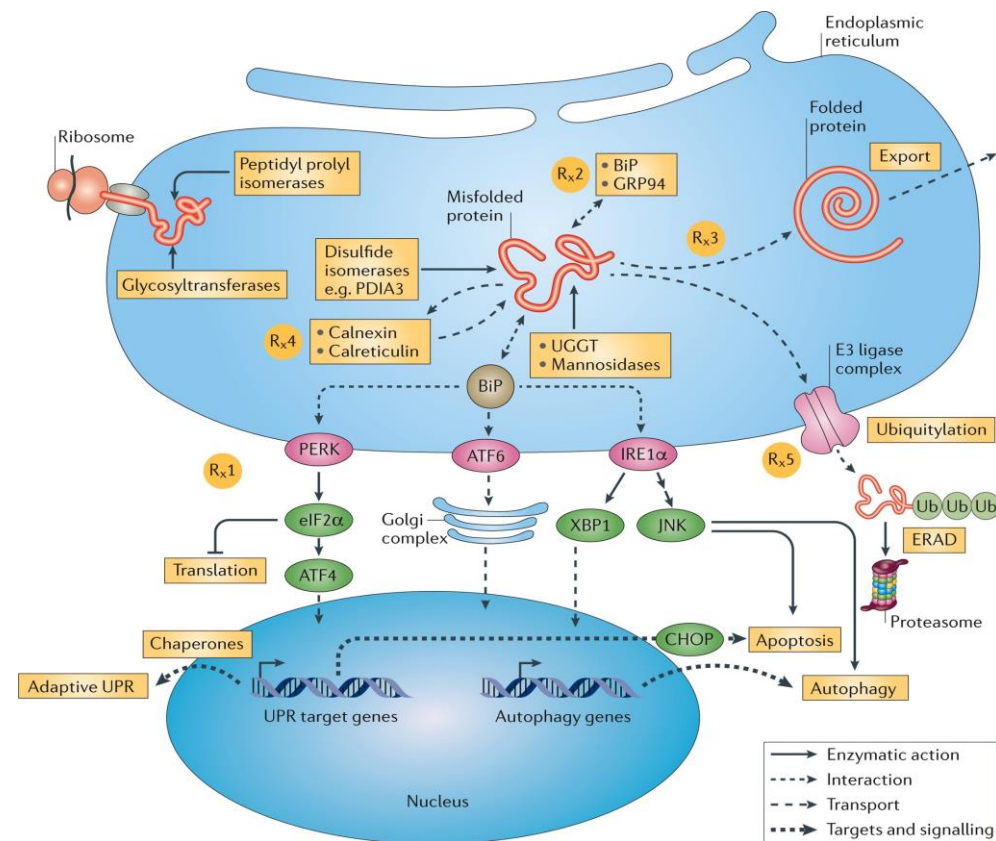
# ενδιάμεσα γεγονότα....

- απελευθέρωση ET-1 από το ενδοθήλιο
- μεσαγγειακές προσεκβολές στον υπενδοθηλιακό χώρο και εναπόθεση LM-211 και MMPs
- απελευθέρωση κυτταροκινών (TGF-β1 και TNF-α) και MMPs καθώς και εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τα ποδοκύτταρα
- φλεγμονή και αποδόμηση της ΣΒΜ από τις MMPs
- πρωτεϊνουρία
- διαμεσοσωληναριακή βλάβη



# επίσης....ER stress και UPR

- η παθολογική αλυσίδα του μεταλλαγμένου γονιδίου δεν αναδιπλώνεται σωστά
- «μποτιλιάρισμα» του ΕΔ από μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες
- υπερφόρτωση και stress του ΕΔ
- απάντηση μη αναδιπλωμένης πρωτεΐνης/ Unfolded Protein Response
- στα αρχικά στάδια επιχειρεί να διορθώσει το πρόβλημα
- αργότερα όμως πυροδοτεί μηχανισμούς απόπτωσης, αυτοφαγίας και κυτταρικού θανάτου

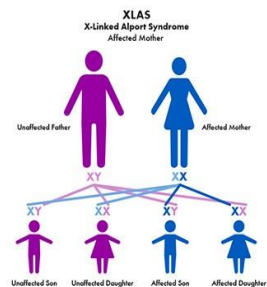


# σύνδρομο Alport

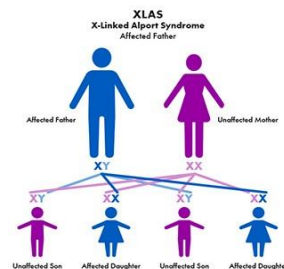
- νόσος της σπειραματικής βασικής μεμβράνης
- σπάνιες μεταλλάξεις στα γονίδια του κολλαγόνου τύπου IV (COL4A3, COL4A4, COL4A5)
- X-φυλοσύνδετες μεταλλάξεις στο COL4A5 (ΧΦΣΑ) και ομόζυγες και ετερόζυγες μεταλλάξεις στα COL4A3/COL4A4 (ΑΕΣΑ και ΑΥΣΑ)
- σοβαρός κλινικός φαινότυπος με σημαντικές νεφρικές (ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ) και εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εικόνα και τα ιστολογικά ευρήματα από την βιοψία νεφρού

# X- ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΟ ALPORT

- 80-85% των συνολικών περιστατικών Alport
- > 2000 μεταλλάξεις του COL4A5
- εκφράζεται πλήρως στους άρρενες (ημιζυγώτες)- οι γυναίκες είναι φορείς της νόσου
- αδύνατη η κληρονομή από τον πατέρα στον γιο αλλά βέβαιη και υποχρεωτική από τον πατέρα στην κόρη
- προοδευτικά επιδεινούμενη XNN και XNNTΣ



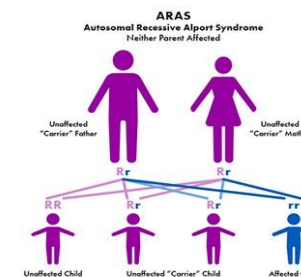
X is the gene from the Mother that carries Alport Syndrome. Each child will have a 50% probability of inheriting the Alport Syndrome gene from the affected Mother.



X is the gene from the Father that carries Alport Syndrome. All daughters will be affected and sons will not be affected.

# ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ALPORT

- 10-15% των περιπτώσεων Alport
- ομόζυγες ή σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στα γονίδια COL4A3- COL4A4
- οι γονείς αποτελούν ετεροζυγώτες φορείς (ασυμπτωματικοί ή μικροσκοπική αιματουρία)



r is the recessive Alport Syndrome gene. Each child has a 25% probability of inheriting both r genes from each of their parents.

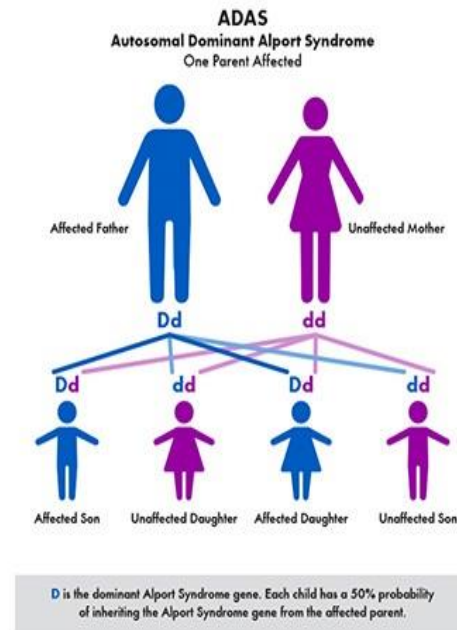
# Ετερόζυγες μεταλλάξεις COL4A3-COL4A4

## ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟ ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ALPORT

- χρόνια νεφρική νόσος με σταδιακή επιδείνωση
- εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- λέπτυνση και θραυσματοποίηση της ΣΒΜ

## ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΛΕΠΤΗΣ ΒΑΣΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ/ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑ

- μικροσκοπική εμμένουσα αιματουρία
- απουσία εξωνεφρικών εκδηλώσεων
- λέπτυνση ΣΒΜ



Review > Hippokratia. 2013 Jul;17(3):207-13.

## X-linked, COL4A5 hypomorphic Alport mutations such as G624D and P628L may only exhibit thin basement membrane nephropathy with microhematuria and late onset kidney failure

A Pierides <sup>1</sup>, K Voskarides <sup>2</sup>, M Kkolou <sup>3</sup>, M Hadjigavriel <sup>3</sup>, C Deltas <sup>2</sup>

Case Reports > Clin Nephrol. 2015 Nov;84(5):296-300. doi: 10.5414/CN108561.

## Phenotypic heterogeneity in females with X-linked Alport syndrome

Samuel C Allred, Karen E Weck, Adil Gasim, Amy K Mottl

> Genes (Basel). 2022 Nov 24;13(12):2203. doi: 10.3390/genes13122203.

## Novel and Founder Pathogenic Variants in X-Linked Alport Syndrome Families in Greece

Despina Hadjipanagi <sup>1, 2</sup>, Gregory Papagregoriou <sup>1</sup>, Constantina Koutsofti <sup>1, 2</sup>, Christiana Polydorou <sup>1</sup>, Polichronis Alivannis <sup>3</sup>, Aimilios Andrikos <sup>4</sup>, Stalo Christodoulidou <sup>5</sup>, Manthos Dardamanis <sup>6</sup>, Athanasios A Diamantopoulos <sup>7</sup>, Anastasios Fountoglou <sup>8</sup>, Eleni Frangou <sup>9, 10</sup>, Eleni Georgaki <sup>11</sup>, Ioannis Giannikouris <sup>12</sup>, Velissarios Gkinis <sup>13</sup>, Pavlos C Goudas <sup>14</sup>, Rigas G Kalaitzidis <sup>15</sup>, Nikolaos Kaperonis <sup>16</sup>, Georgios Koutroumpas <sup>17</sup>, George Makrydimas <sup>18</sup>, Grigorios Myserlis <sup>19</sup>, Andromachi Mitsioni <sup>20</sup>, Christos Paliouras <sup>3</sup>, Fotios Papachristou <sup>21</sup>, Dorothea Papadopoulou <sup>22</sup>, Nikolaos Papagalani <sup>16</sup>, Aikaterini Papagianni <sup>23</sup>, Garyfalia Perysinaki <sup>24</sup>, Ekaterini Siomou <sup>25</sup>, Konstantinos Sombolos <sup>26</sup>, Ioannis Tzanakis <sup>27</sup>, Georgios V Vergoulas <sup>19</sup>, Nicoletta Printza <sup>21</sup>, Constantinos Deltas <sup>1, 28</sup>

> Clin Genet. 2012 Mar;81(3):240-8. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01647.x. Epub 2011 Mar 13.

## X-linked Alport syndrome in Hellenic families: phenotypic heterogeneity and mutations near interruptions of the collagen domain in COL4A5

P Demosthenous <sup>1</sup>, K Voskarides, K Stylianou, M Hadjigavriel, M Arsalı, C Patsias, E Georgaki, P Ziropiannis, C Stavrou, E Daphnis, A Pierides, C Deltas; Hellenic Nephrogenetics Research Consortium

> J Am Soc Nephrol. 2007 Nov;18(11):3004-16. doi: 10.1681/ASN.2007040444. Epub 2007 Oct 17.

## COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy

Konstantinos Voskarides <sup>1</sup>, Loukas Damianou, Vassos Neocleous, Ioanna Zouvani, Stalo Christodoulidou, Valsamakis Hadjiconstantinou, Kyriacos Ioannou, Yiannis Athanasiou, Charalampos Patsias, Efsthathios Alexopoulos, Alkis Pierides, Kyriacos Kyriacou, Constantinos Deltas



> *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2721-9. doi: 10.1093/ndt/gfp158. Epub 2009 Apr 8.

## **Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis**

Alkis Pierides<sup>1</sup>, Konstantinos Voskarides, Yiannis Athanasiou, Maria Arsali, Michalis Zavros, Michael Pierides, Vasilios Varge, Ioanna Zouvani, Avraam Elia, Kyriacos Kyriacou, Constantinos



## **Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife**

Aleksandra M Żurowska<sup>1</sup>, Olga Bielska<sup>2</sup>, Patrycja Daca-Roszak<sup>3</sup>, Maciej Jankowski<sup>4</sup>, Maria Szczepańska<sup>5</sup>, Dagmara Roszkowska-Bjanid<sup>6</sup>, Elżbieta Kuźma-Mroczkowska<sup>7</sup>, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska<sup>7</sup>, Anna Moczulska<sup>8</sup>, Dorota Drożdż<sup>8</sup>, Despina Hadjipanagi<sup>9</sup>, Constantinos Deltas<sup>9</sup>, Danuta Ostalska-Nowicka<sup>10</sup>, Alina Rabięga<sup>10</sup>, Janina Taraszewicz<sup>11</sup>, Katarzyna Taranta-Janusz<sup>12</sup>, Anna Wieczorkiewicz-Plaza<sup>13</sup>, Katarzyna Jobs<sup>14</sup>, Judyta Mews<sup>14</sup>, Kinga Musiał<sup>15</sup>, Anna Jakubowska<sup>15</sup>, Hanna Nosek<sup>16</sup>, Anna E Jander<sup>17</sup>, Constantina Koutsofi<sup>9</sup>, Anna Stanisławska-Sachadyn<sup>18</sup>, Dominka Kuleszo<sup>4</sup>, Ewa Ziętkiewicz<sup>3</sup>, Beata S Lipska-Ziętkiewicz<sup>19</sup>

# Πόσο συχνό είναι το Alport;

Prevalence Estimates of Putative Pathogenic *COL4A3* – *COL4A5* Variants in Population Sequencing Databases and Their Implications for Alport Syndrome

**JASN**  
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

## How common is Alport syndrome?

**Conclusion: Predicted pathogenic *COL4A5* variants were found in one in 2320 and heterozygous *COL4A3* or *COL4A4* variants in one in 106 individuals. However, these prevalence estimates do not include large deletions, intronic changes, non-Gly substitutions and known diagnoses.**

200,000 normal people were examined for predicted pathogenic variants using ACMG criteria



Truncating variants and Position 1 Gly substitutions were filtered (computational data, conservation in vertebrates, previous reports of pathogenicity) for predicted pathogenic variants

differed in different racial groups. Variants often had features that mitigated their clinical effects and explained why they were undetected.

**Conclusion: Predicted pathogenic *COL4A5* variants were found in one in 2320 and heterozygous *COL4A3* or *COL4A4* variants in one in 106 individuals. However, these prevalence estimates do not include large deletions, intronic changes, non-Gly substitutions and known diagnoses.**

doi: 10.1681/ASN.2020071065

> [Br Med J \(Clin Res Ed\)](#). 1986 Mar 8;292(6521):681-3. doi: 10.1136/bmj.292.6521.681.

## **Importance of occult haematuria found at screening**

[C D Ritchie](#), [E A Bevan](#), [S J Collier](#)

PMID: 3081223 PMCID: [PMC1339660](#) DOI: [10.1136/bmj.292.6521.681](#)

**2.5%**

> [J Pediatr](#). 1976 Feb;88(2):327-47. doi: 10.1016/s0022-3476(76)81012-8.

## **Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history**

[W F Dodge](#), [E F West](#), [E H Smith](#), [Bruce Harvey 3rd](#)

PMID: 1249701 DOI: [10.1016/s0022-3476\(76\)81012-8](#)

**1 %**

> [J Clin Pathol](#). 1990 Jun;43(6):457-60. doi: 10.1136/jcp.43.6.457.

## **Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample**

[F E Dische](#) <sup>1</sup>, [V E Anderson](#), [S J Keane](#), [D Taube](#), [M Bewick](#), [V Parsons](#)

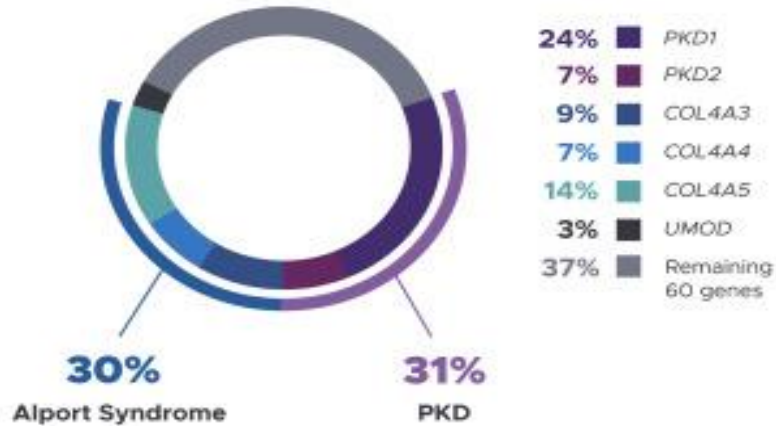
**4-7 %**

## Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease

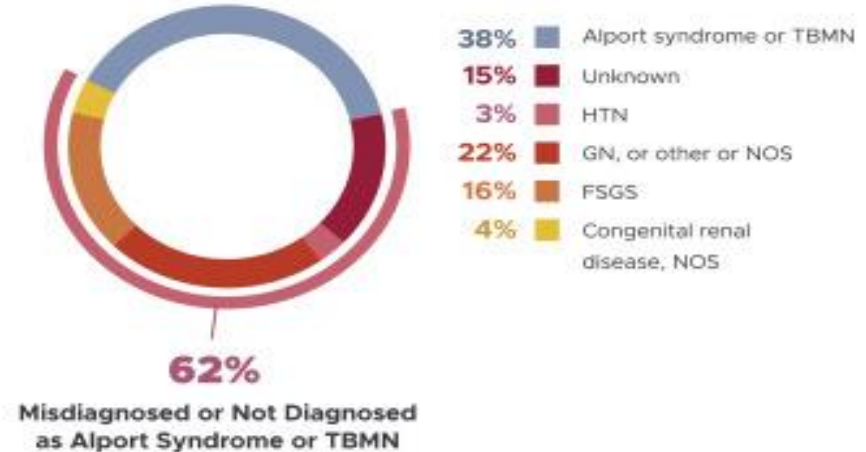
Emily E Groopman<sup>1</sup>, Maddalena Marasa<sup>1</sup>, Sophia Cameron-Christie<sup>1</sup>, Slavé Petrovski<sup>1</sup>, Vimla S Aggarwal<sup>1</sup>, Hila Milo-Rasouly<sup>1</sup>, Yifu Li<sup>1</sup>, Junying Zhang<sup>1</sup>, Jordan Nestor<sup>1</sup>, Priya Krithivasan<sup>1</sup>, Wan Yee Lam<sup>1</sup>, Adele Mitrotti<sup>1</sup>, Stacy Piva<sup>1</sup>, Byum H Kil<sup>1</sup>, Debanjana Chatterjee<sup>1</sup>, Rachel Reingold<sup>1</sup>, Drew Bradbury<sup>1</sup>, Michael DiVecchia<sup>1</sup>, Holly Snyder<sup>1</sup>, Yueru Mu<sup>1</sup>, Karla Mehl<sup>1</sup>, Olivia Balderas<sup>1</sup>, David A Escal<sup>1</sup>, Chunhua Weng<sup>1</sup>, Iai Radhakrishnan<sup>1</sup>

In a recent exome sequencing analysis of 3315 patients with CKD, ~10% (307/3315) had a genetic cause.

Abnormalities in COL4A3/4/5 Represent 30% of Patients With a Genetic Finding



Of COL4A3/4/5 Mutations, 62% Were Misdiagnosed or Not Diagnosed as Having Alport Syndrome or TBMN



› J Am Soc Nephrol. 2014 Dec;25(12):2740-51. doi: 10.1681/ASN.2013080912. Epub 2014 May 22.

## Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing

Vincent Morinière<sup>1</sup>, Karin Dahan<sup>2</sup>, Pascale Hilbert<sup>2</sup>, Marieline Lison<sup>2</sup>, Said Lebbah<sup>3</sup>,  
Alexandra Topa<sup>4</sup>, Christine Bole-Feysot<sup>5</sup>, Solenn Pruvost<sup>5</sup>, Patrick Nitschke<sup>6</sup>,  
Emmanuelle Plaisier<sup>7</sup>, Bertrand Knebelmann<sup>8</sup>, Marie-Alice Macher<sup>9</sup>, Laure-Hélène Noel<sup>10</sup>,  
Marie-Claire Gubler<sup>11</sup>, Corinne Antignac<sup>12</sup>, Laurence Heidet<sup>13</sup>

kidney impairment or a family history of hematuria or kidney impairment. In 101 individuals with hematuria and a family history of hematuria or kidney impairment, 80% had a pathogenic *COL4A3*-*COL4A5* variant ([34](#)). Nine percent of those in another series of 3315 adults with suspected

# Οι ετερόζυγες μεταλλάξεις COL4A3/A4 είναι «αθώες»;

> [Nephrol Dial Transplant](#). 2009 Sep;24(9):2721-9. doi: 10.1093/ndt/gfp158. Epub 2009 Apr 8.

**Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis**

Alkis Pierides<sup>1</sup>, Konstantinos Voskarides, Yiannis Athanasiou, Kyriacos Ioannou, Loukas Damianou, Maria Arsali, Michalis Zavros, Michael Pierides, Vasilios Vargemezis, Charalambos Patsias, Ioanna Zouvani, Avraam Elia, Kyriacos Kyriacou, Constantinos Deltas

**Conclusions:** Our data confirm for the first time a definite association of heterozygous COL4A3/ COL4A4 mutations with familial microscopic haematuria, thin basement membrane nephropathy and the late development of familial proteinuria, CRF, and ESRD, due to FSGS, indicating that the term 'benign familial haematuria' is a misnomer, at least in this cohort. A strong hypothesis for a causal relationship between these mutations and FSGS is also made. Benign familial haematuria may not be so benign as commonly thought.

# Should We Diagnose Autosomal Dominant Alport Syndrome When There Is a Pathogenic Heterozygous *COL4A3* or *COL4A4* Variant?

Judy Savage<sup>1</sup>

The panel behind the “Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy” have not recommended the adoption of AD dominant Alport syndrome.<sup>8</sup> What is the reasoning behind this decision?

Individuals With Heterozygous *COL4A3* or *COL4A4* Mutations Do Not Have Alport Syndrome and Rarely Develop Renal Failure

Renal Failure May Occur With Heterozygous *COL4A3* or *COL4A4* Pathogenic Variants Because of Additional Genetic and Nongenetic Factors

## Γενετικοί παράγοντες

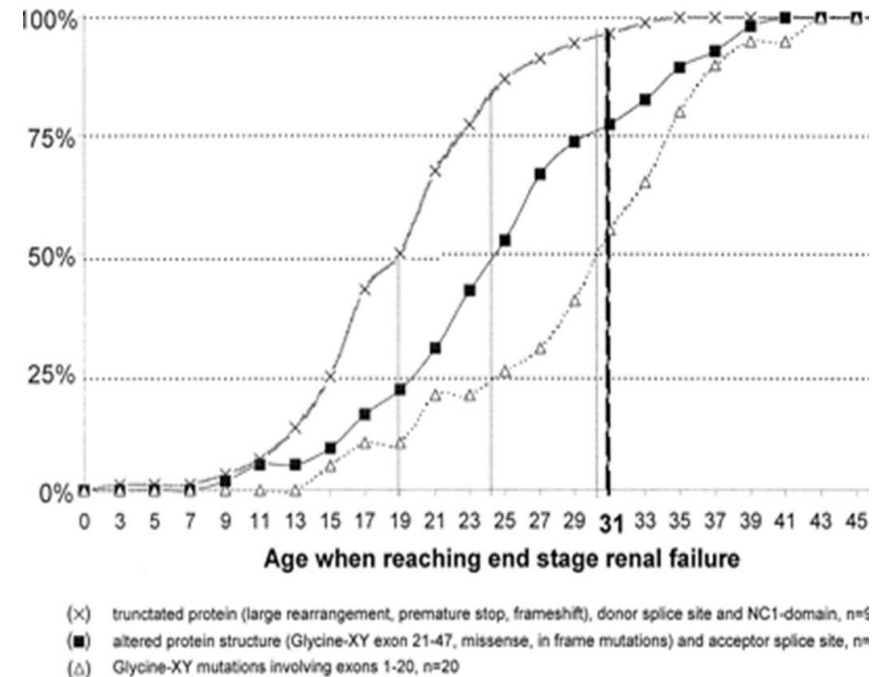
- In cis μεταλλάξεις στα γονίδια COL4A3 και COL4A4
- In cis μεταλλάξεις στα γονίδια COL4A3 ή COL4A4 και σε κάποιο γονίδιο των ποδοκυττάρων (π.χ NPHS2 ή MYH9)

## Μη γενετικοί παράγοντες

- Δευτεροπαθής ΕΤΣΣ
- Υπερκείμενη IgAN
- Αρρύθμιστη αρτηριακή υπέρταση
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Παχυσαρκία
- Κάπνισμα
- Νεφροτοξικά φάρμακα

# Το ΧΦΣΑ είναι εξορισμού σοβαρό;

- η εξέλιξη της ΧΝΝ καθορίζεται από τον γονότυπο
- παρανοηματικές (missense) μεταλλάξεις και μεταλλάξεις μετατόπισης πλαισίου (frameshift) οδηγούν σε ηπιότερη νόσο με όψιμη εμφάνιση ΧΝΝΤΣ (μέση ηλικία τα 37 έτη) σε σχέση με μεταλλάξεις ματίσματος (splicing) ή ακρωτηριαστικές μεταλλάξεις (truncating) οι οποίες οδηγούν σε ΧΝΝΤΣ σε νεαρότερη ηλικία (25-28 έτη)
- οι ασθενείς με μεταλλάξεις ματίσματος και ακρωτηριαστικές μεταλλάξεις έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εξωνεφρικών εκδηλώσεων σε σχέση με τις παρανοηματικές μεταλλάξεις
- **το 14% περίπου των μεταλλάξεων που σχετίζονται με ΧΦΣΑ οδηγούν σε ηπιότερες μορφές της νόσου και ΧΝΝΤΣ μετά την ηλικία των 30 ετών (Wilson et al, 2007)**



# ήπιες μορφές ΧΦΣΑ

- σχετίζονται κατά βάση με **υπόμορφες μεταλλάξεις** του COL4A5 οι οποίες δεν οδηγούν στην πλήρη απουσία έκφρασης της α5 αλυσίδας
- οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε ΧNNTΣ στην 5<sup>η</sup> ή ακόμα και στην 6<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής!
- η πιο συχνή από τις υπόμορφες αυτές μεταλλάξεις στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς είναι η G624D/ p.Gly624Asp (αντικατάσταση μιας γλυκίνης από ασπαρτικό λόγω G>A transition στο εξόνιο 25) η οποία σχετίζεται με άτυπους νεφρικούς φαινότυπους
- η συχνότητα της μετάλλαξης αυτής υπολογίζεται στο 1/5000 στους Ευρωπαίους! και συνεπώς υπάρχουν σημαντικά ζητήματα υποδιάγνωσης.

*Article*

## **Novel and founder mutations in X-linked Alport syndrome families in Greece The correct diagnosis avoids immunosuppressive treatments**

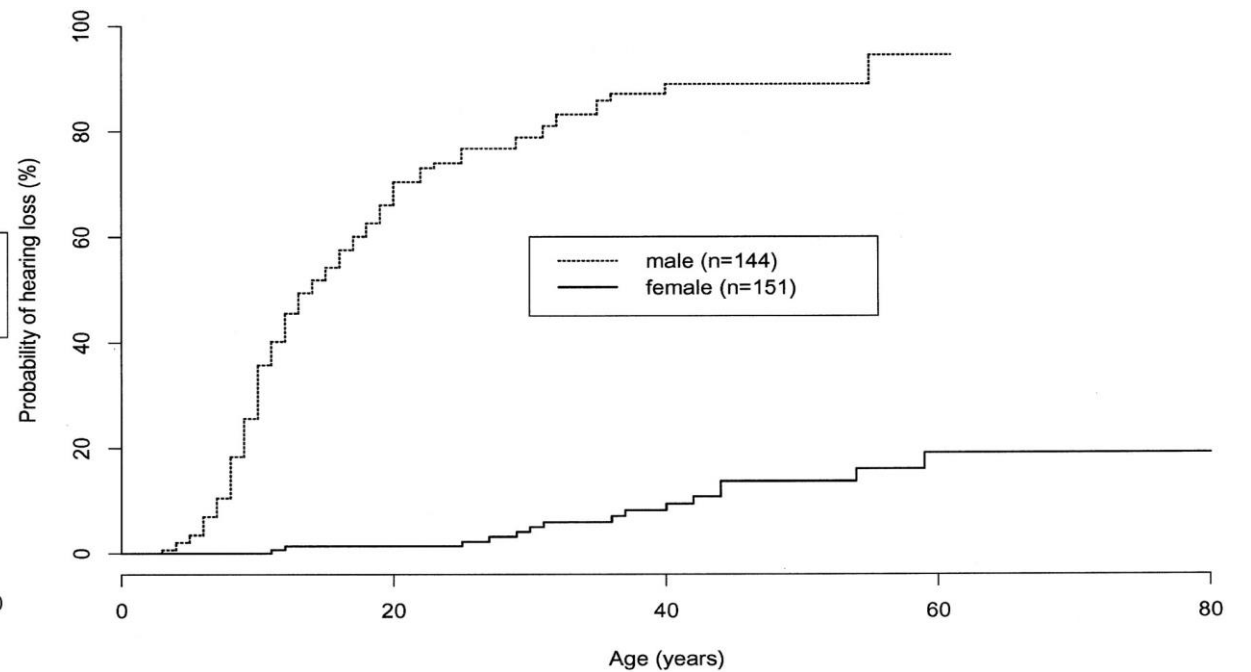
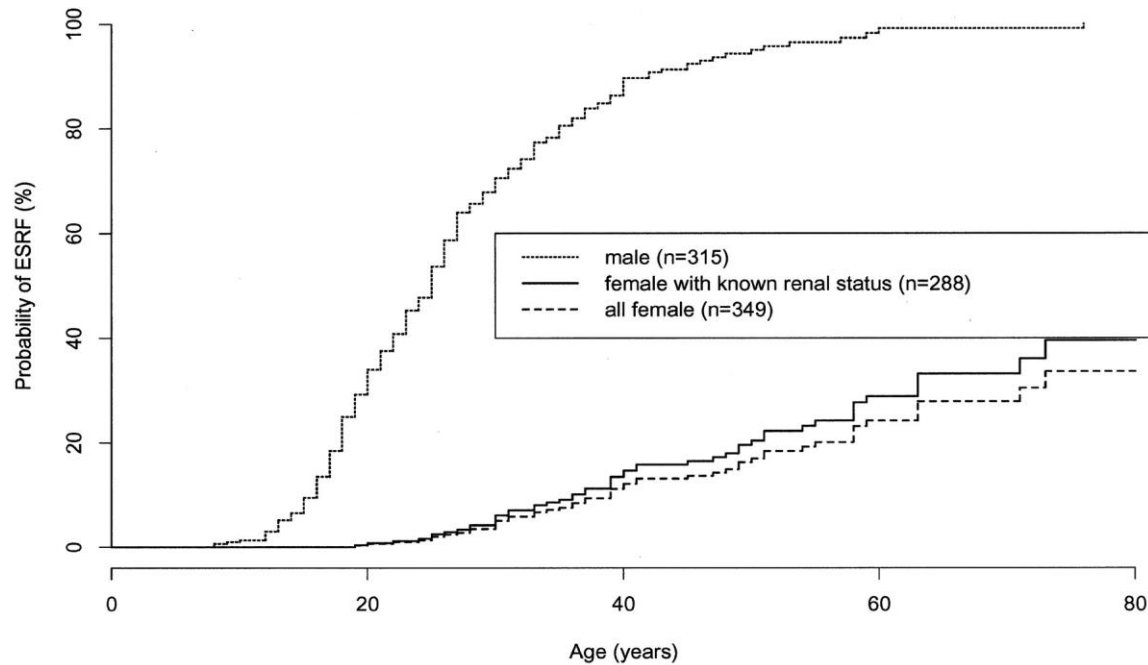
Despina Hadjipanagi<sup>1,2</sup>, Gregory Papagregoriou<sup>1</sup>, Constantina Koutsofti<sup>1,2</sup>, Christiana Polydorou<sup>1</sup>, Polichronis Alivanis<sup>3</sup>, Aimilios Andrikos<sup>4</sup>, Stalo Christodoulidou<sup>5</sup>, Manthos Dardamanis<sup>6</sup>, Athanasios A. Diamantopoulos<sup>7</sup>, Anastasios Fountoglou<sup>8</sup>, Eleni Frangou<sup>9,10</sup>, Eleni Georgaki<sup>11</sup>, Ioannis Giannikouris<sup>12</sup>, Velisarios Gkinis<sup>13</sup>, Pavlos C. Goudas<sup>14</sup>, Rigas G. Kalaitzidis<sup>15</sup>, Nikolaos Kaperonis<sup>16</sup>, Georgios Koutroumpas<sup>17</sup>, George Makrydimas<sup>18</sup>, Grigorios Miserlis<sup>19</sup>, Andromachi Mitsioni<sup>20</sup>, Christos Paliouras<sup>3</sup>, Fotios Papachristou<sup>21</sup>, Dorothea Papadopoulou<sup>22</sup>, Nikolaos Papagalanis<sup>16</sup>, Aikaterini Papagianni<sup>23</sup>, Garyfalia Perysinaki<sup>24</sup>, Ekaterini Siomou<sup>25</sup>, Konstantinos Sombolos<sup>26</sup>, Ioannis Tzanakis<sup>27</sup>, Georgios V. Vergoulas<sup>19</sup>, Nicoletta Printza<sup>21</sup> and Constantinos Deltas<sup>1,28\*</sup>

- η μετάλλαξη ταυτοποιήθηκε σε 9 μη σχετιζόμενες οικογένειες στον ελλαδικό χώρο
- από τους 52 ασθενείς που φέρουν την μετάλλαξη 10 ασθενείς ανέπτυξαν XNN, 2 μεταμοσχεύτηκαν και 3 εμφάνισαν απώλεια ακοής ενώ μόλις 4 άντρες κατέληξαν σε XNNTΣ με μέση ηλικία εμφάνισης τα 49 έτη

# Οι γυναίκες με ΧΦΣΑ είναι ασυμπτωματικοί «φορείς» ;

## X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study

Jean Philippe Jais <sup>1</sup>, Bertrand Knebelmann, Iannis Giatras, Mario De Marchi, Gianfranco Rizzoni, Alessandra Renieri, Manfred Weber, Oliver Gross, Kai-Olaf Netzer, Frances Flinter, Yves Pirson, Karin Dahan, Jürgen Wieslander, Ulf Persson, Karl Tryggvason, Paula Martin, Jens Michael Hertz, Cornelis Schröder, Marek Sanak, Maria Fernanda Carvalho, Juan Saus, Corinne Antignac, Hubert Smeets, Marie Claire Gubler

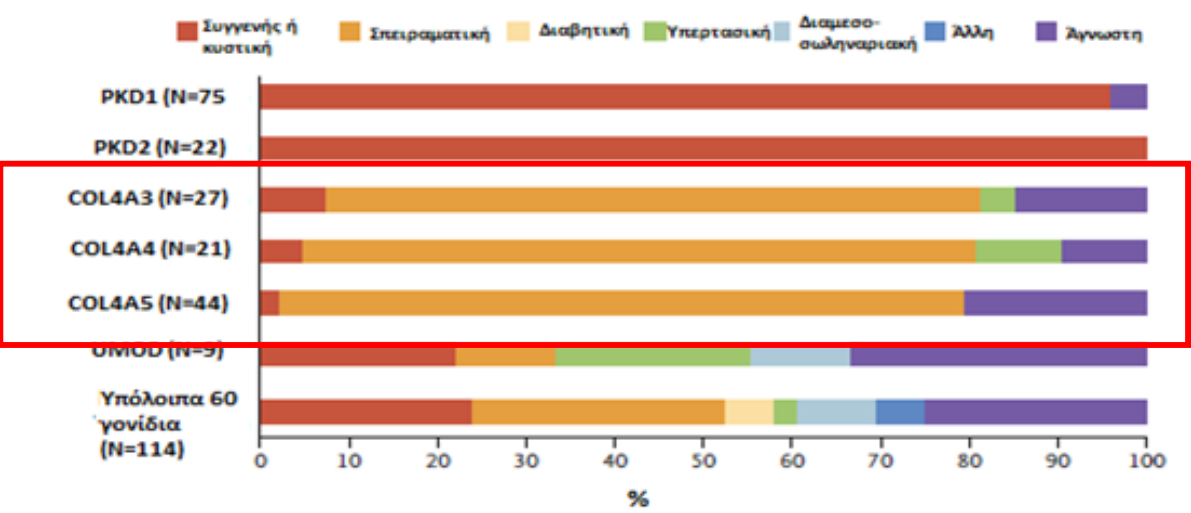
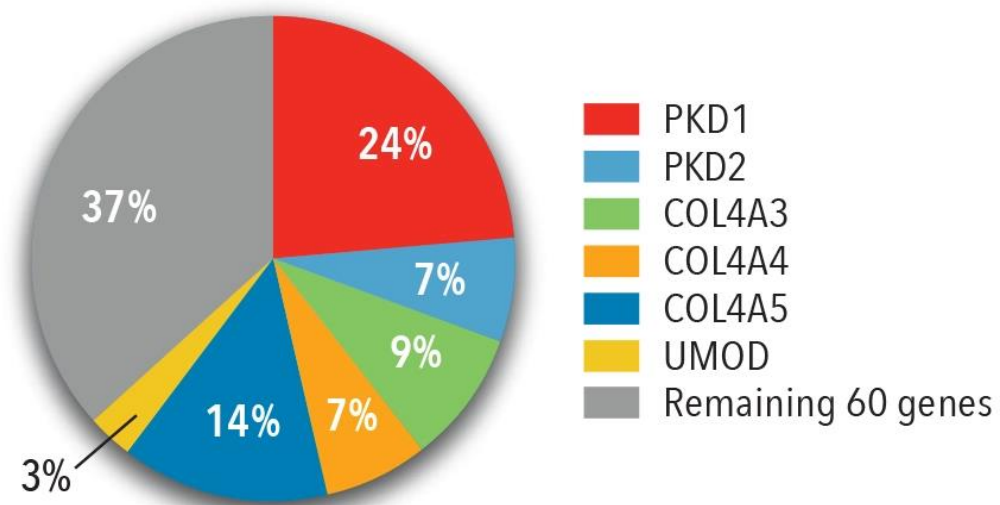


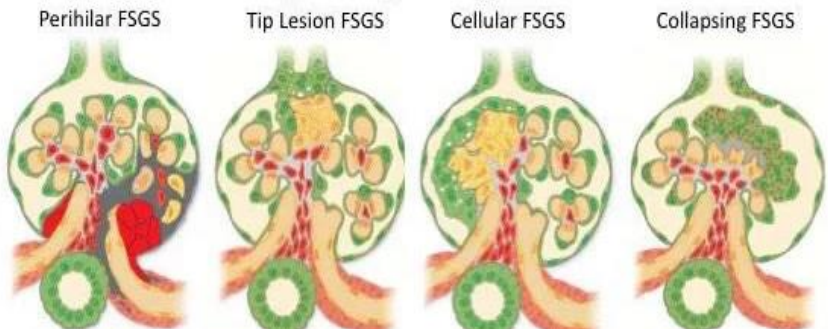




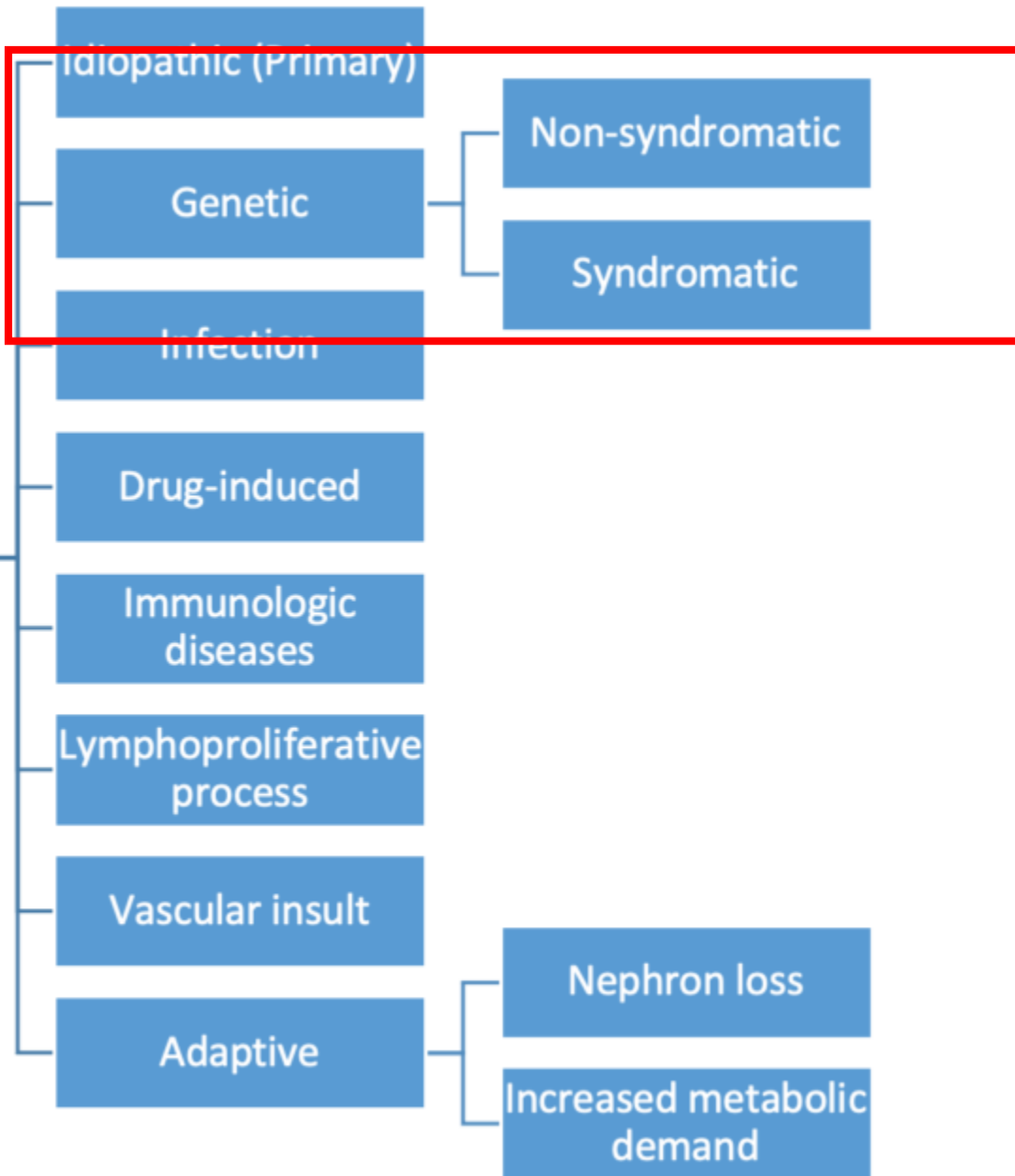
## Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease

Emily E Groopman<sup>1</sup>, Maddalena Marasa<sup>1</sup>, Sophia Cameron-Christie<sup>1</sup>, Slavé Petrovski<sup>1</sup>, Vimla S Aggarwal<sup>1</sup>, Hila Milo-Rasouly<sup>1</sup>, Yifu Li<sup>1</sup>, Junying Zhang<sup>1</sup>, Jordan Nestor<sup>1</sup>, Priya Krithivasan<sup>1</sup>, Wan Yee Lam<sup>1</sup>, Adele Mitrotti<sup>1</sup>, Stacy Piva<sup>1</sup>, Byum H Kil<sup>1</sup>, Debanjana Chatterjee<sup>1</sup>, Rachel Reingold<sup>1</sup>, Drew Bradbury<sup>1</sup>, Michael DiVecchia<sup>1</sup>, Holly Snyder<sup>1</sup>, Xueru Mu<sup>1</sup>, Karla Mehl<sup>1</sup>, Olivia Baldacci<sup>1</sup>, David A Escal<sup>1</sup>, Chunhua Wang<sup>1</sup>, Iai Radhakrishnan<sup>1</sup>





# Etiologic



## COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy

Konstantinos Voskarides<sup>1</sup>, Loukas Damianou, Vassos Neocleous, Ioanna Zouvani, Stalo Christodoulidou, Valsamakis Hadjiconstantinou, Kyriacos Ioannou, Yiannis Athanasiou, Charalampos Patsias, Efsthios Alexopoulos, Alkis Pierides, Kyriacos Kyriacou, Constantinos Deltas

## Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis

Christine Gast<sup>1</sup>, Reuben J Pengelly<sup>2</sup>, Matthew Lyon<sup>3</sup>, David J Bunyan<sup>3</sup>, Eleanor G Seaby<sup>2</sup>, Nikki Graham<sup>2</sup>, Gopalakrishnan Venkat-Raman<sup>4</sup>, Sarah Ennis<sup>2</sup>

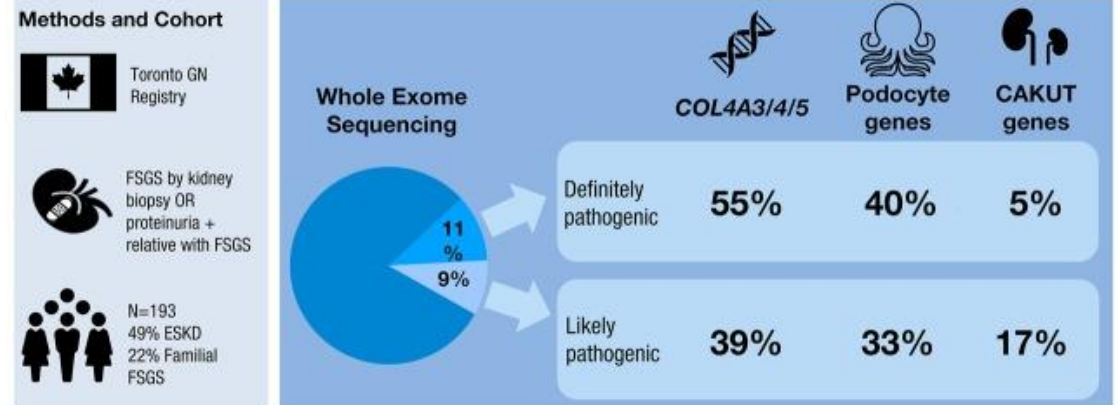
> Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Feb 7;14(2):213-223. doi: 10.2215/CJN.08750718. Epub 2019 Jan 15.

## Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS

Tony Yao<sup>1 2</sup>, Khalil Udwan<sup>1 2</sup>, Rohan John<sup>3</sup>, Akanchaya Rana<sup>1 2 4</sup>, Amirreza Haghighi<sup>1</sup>, Lizhen Xu<sup>5</sup>, Saidah Hack<sup>1 2</sup>, Heather N Reich<sup>1 2 4 6</sup>, Michelle Adrienne Hladunewich<sup>7</sup>, Daniel C Cattran<sup>1 2 4 6</sup>, Andrew D Paterson<sup>4 6 8 9</sup>, York Pei<sup>1 2 4 6</sup>, Moumita Barua<sup>1 2 4 6</sup>

## Which genetic mutations can be identified in adults with FSGS by whole exome sequencing?

CJASN  
Clinical Journal of American Society of Nephrology



**Conclusions** Even with an expanded gene panel, we find **COL4A** disorders are the leading monogenic cause in adults diagnosed with FSGS.

Tony Yao, Khalil Udwan, Rohan John, Akanchaya Rana, Amirreza Haghighi, Lizhen Xu, Saidah Hack, Heather Reich, Michelle Hladunewich, Daniel Cattran, Andrew Paterson, York Pei, and Moumita Barua. *Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS*. CJASN doi: 10.2215/CJN.08750718. Visual Abstract by Michelle Rheault, MD

## Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies

F G Cosio<sup>1</sup>, M E Falkenhain, D D Sedmak

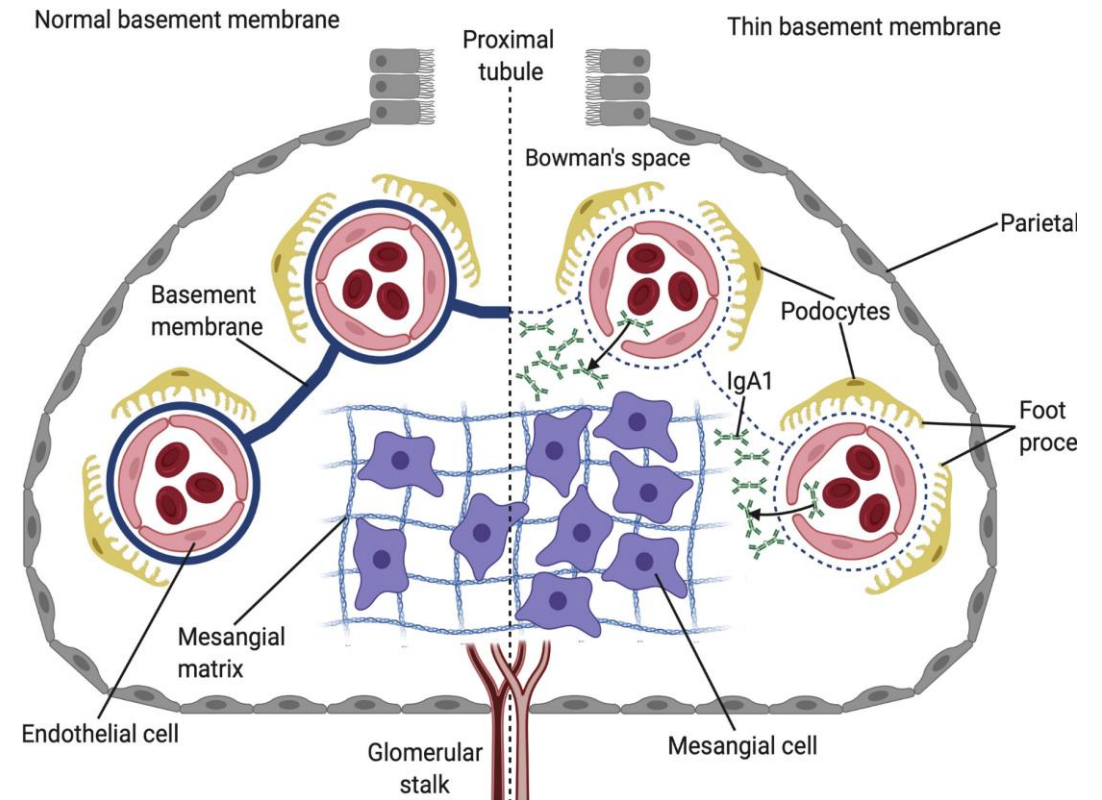
## An Exome Sequencing Study of 10 Families with IgA Nephropathy

Caragh P Stapleton<sup>1</sup>, Claire Kennedy<sup>2</sup>, Neil K Fennelly<sup>3</sup>, Susan L Murray<sup>2</sup>,  
Dervla M Connaughton<sup>4</sup>, Anthony M Dorman<sup>3</sup>, Brendan Doyle<sup>3</sup>, Gianpiero L Cavalleri<sup>5</sup>,  
Peter J Conlon<sup>2, 6</sup>

- η συνύπαρξη IgAN και ΝΛΒΜ είναι συχνή
- 10-40% των ασθενών με IgAN εμφανίζουν βλάβες ΝΛΒΜ
- οικογενείς μορφές IgAN σχετίζονται συχνά με βλάβες ΝΛΒΜ

# πιθανές ερμηνείες

- οι ετερόζυγες μεταλλάξεις στα COL4A3 και COL4A4 και η IgAN εμφανίζουν επιπολασμό 1% περίπου στον γενικό πληθυσμό → αυτό σημαίνει πως υπάρχει πιθανότητα 0.01% οι δυο αυτές οντότητες να συνυπάρχουν σε ένα άτομο
- οι μεταλλάξεις του κολλαγόνου IV δρουν ως τροποποιητικός προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη IgAN
- οι IgA εναποθέσεις μπορεί να αποτελούν τυχαίο εύρημα λόγω του υψηλού επιπολασμού τους σε ασυμπτωματικά άτομα του γενικού πληθυσμού (μέχρι και 16% σε ορισμένες σειρές)



A close-up photograph of a computer keyboard. The central focus is a large, rectangular key with a vibrant red surface and rounded corners. The word "Restart" is printed on this key in a clean, white, sans-serif font, oriented diagonally from the bottom-left to the top-right. Surrounding this key are several other dark grey or black keys, some of which have faint white symbols like double and single quotation marks. The lighting is soft, highlighting the texture of the keys and the white text.

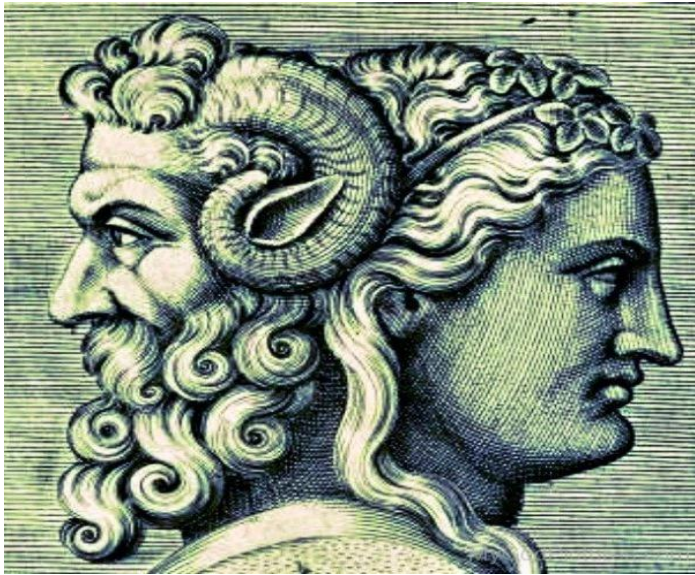
# Ταξινόμηση (Kashtan et al)

Inheritance	Affected Gene(s)	Allelic State	Mutation Phenotype
X-linked	<i>COL4A5</i>	Hemizygous (males)	NA
		Heterozygous (females)	NA
Autosomal	<i>COL4A3</i> or <i>COL4A4</i>	Homozygous or compound heterozygous	Recessive
		Heterozygous	Dominant
Digenic	<i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> , and <i>COL4A5</i>	Variable	

# Επιδημιολογία

- με την ενσωμάτωση των περιστατικών NABM στο σύνδρομο Alport και την σταδιακή επέκταση του γενετικού ελέγχου ο επιπολασμός αυξάνεται σημαντικά
- οι παθογόνες μεταλλάξεις του COL4A5 υπολογίζεται πως προσβάλλουν τουλάχιστον 1/2320, οι ετερόζυγες μεταλλάξεις των COL4A3 και COL4A4 **1/106** και οι σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις των COL4A3 και COL4A4 1/88.866 (Gibson et al, 2021)
- αθροιστικά φτάνουμε σε έναν επιπολασμό που προσεγγίζει το 1% του γενικού πληθυσμού!!!

# Κλινική εικόνα



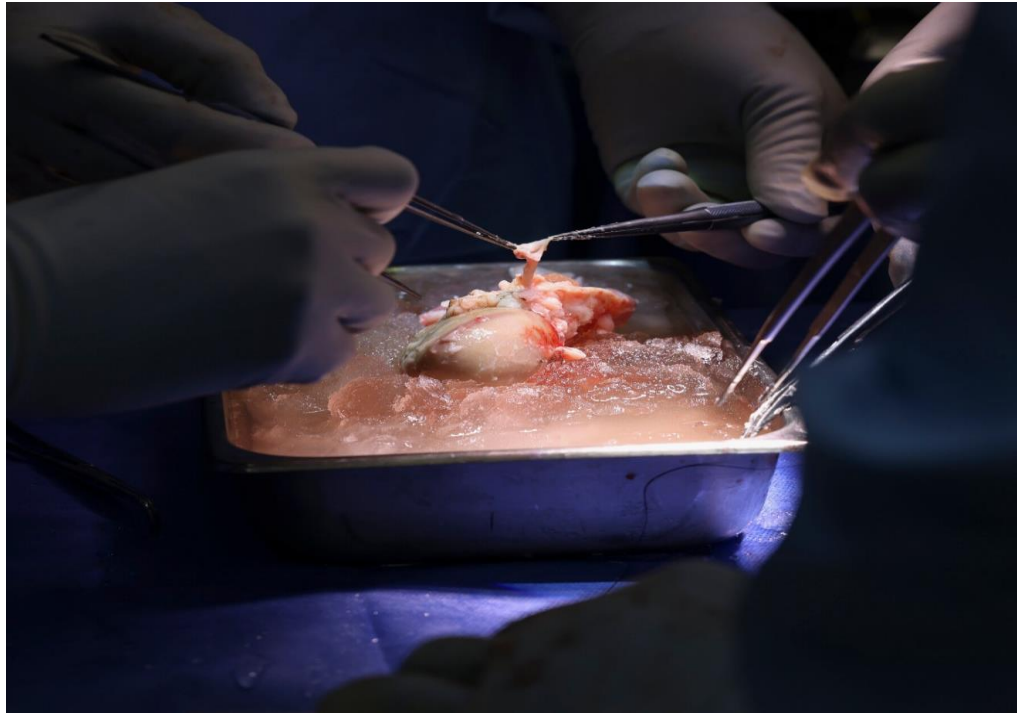
- Ασυμπτωματική αιματουρία
- Αιματουρία και πρωτεινουρία
- ΧΝΝ με εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- ΧΝΝ χωρίς εξωνεφρικές εκδηλώσεις
  - ΧΝΝ με κύστεις νεφρού
    - ΧΝΝ με ΕΤΣΣ
  - ΧΝΝ με IgA εναποθέσεις
    - ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ

# Κριτήρια γενετικού ελέγχου

- εμμένουσα μικροσκοπική αιματουρία > 6 μήνες
- εμμένουσα πρωτεϊνουρία > 0.5 g/d, στεροειδο-ανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο ή ΕΤΣΣ σε βιοψία νεφρού
- βαρηκοΐα με συνοδό αιματουρία και οικογενειακό ιστορικό αιματουρίας ή ΧΝΝ
- οφθαλμικές διαταραχές (πρόσθιος κερατόκωνος, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, λέπτυνση αμφιβληστροειδούς)
- θραυσματοποίηση ή λέπτυνση ΣΒΜ σε βιοψία νεφρού
- ΧΝΝ άγνωστης αιτιολογίας, ιδίως αν συνυπάρχει αιματουρία και οικογενειακό ιστορικό αιματουρίας ή ΧΝΝ
- οικογενής εικόνα IgAN

# Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome

Judy Savige<sup>1</sup>, Beata S Lipska-Zietkiewicz<sup>2</sup>, Elizabeth Watson<sup>3</sup>, Jens Michael Hertz<sup>4</sup>,  
Constantinos Deltas<sup>5</sup>, Francesca Mari<sup>6</sup>, Pascale Hilbert<sup>7</sup>, Pavlina Plevova<sup>8,9</sup>, Peter Byers<sup>10,11</sup>,  
Agne Cerkauskaitė<sup>12</sup>, Martin Gregory<sup>13</sup>, Rimante Cerkauskiene<sup>14</sup>, Danica Galesic Ljubanovic<sup>15</sup>,  
Francesca Becherucci<sup>16</sup>, Carmela Errichiello<sup>16</sup>, Laura Massella<sup>17</sup>, Valeria Aiello<sup>18</sup>,  
Rachel Lennon<sup>19</sup>, Louise Hopkinson<sup>19</sup>, Anja Koziell<sup>20</sup>, Adrian Lungu<sup>21</sup>, Hansjörg Martin Roth<sup>22</sup>



## Recommendation 10: Kidney Transplantation and Donation

Women who have *COL4A5* variants should not act as kidney donors because of their inherent risk of kidney failure and the additional burden of donation on kidney function (21). The situation has been less clear for individuals with pathogenic heterozygous *COL4A3* or *COL4A4* variants, but most demonstrate a deterioration in kidney function over the years following donation that is greater than occurs in other donors (Table 1).

- Potential donors suspected of having *COL4A3–COL4A5* variants should undergo genetic testing prior to kidney transplantation to confirm the diagnosis and determine the mode of inheritance and any variant characteristics associated with a poor prognosis.
- The results of genetic testing may exclude a family member as a potential kidney donor.
- Women who have a *COL4A5* variant should not act as kidney donors because of their own risk of kidney impairment and of further deterioration after donation.
- Individuals with digenic variants in *COL4A3–COL4A5* should not act as kidney donors.
- Individuals with a heterozygous *COL4A3* or *COL4A4* variant should also not act as kidney donors because of their own risk of kidney impairment and of a further deterioration after donation.

Θεραπεία

~~in~~effective

> [Kidney Int.](#) 2012 Apr;81(8):779-83. doi: 10.1038/ki.2011.452. Epub 2012 Jan 11.

### **Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations**

Johanna Temme <sup>1</sup>, Frederick Peters, Katharina Lange, Yves Pirson, Laurence Heidet, Roser Torra, Jean-Pierre Grunfeld, Manfred Weber, Christoph Licht, Gerhard-Anton Müller, Oliver Gross

> [Kidney Int.](#) 2012 Mar;81(5):494-501. doi: 10.1038/ki.2011.407. Epub 2011 Dec 14.

### **Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy**

Oliver Gross <sup>1</sup>, Christoph Licht, Hans J Anders, Bernd Hoppe, Bodo Beck, Burkhard Tönshoff, Britta Höcker, Simone Wygoda, Jochen H H Ehrich, Lars Pape, Martin Konrad, Wolfgang Rascher, Jörg Dötsch, Dirk E Müller-Wiefel, Peter Hoyer,

> [Kidney Int.](#) 2020 Dec;98(6):1605-1614. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.038. Epub 2020 Jul 24.

### **Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome**

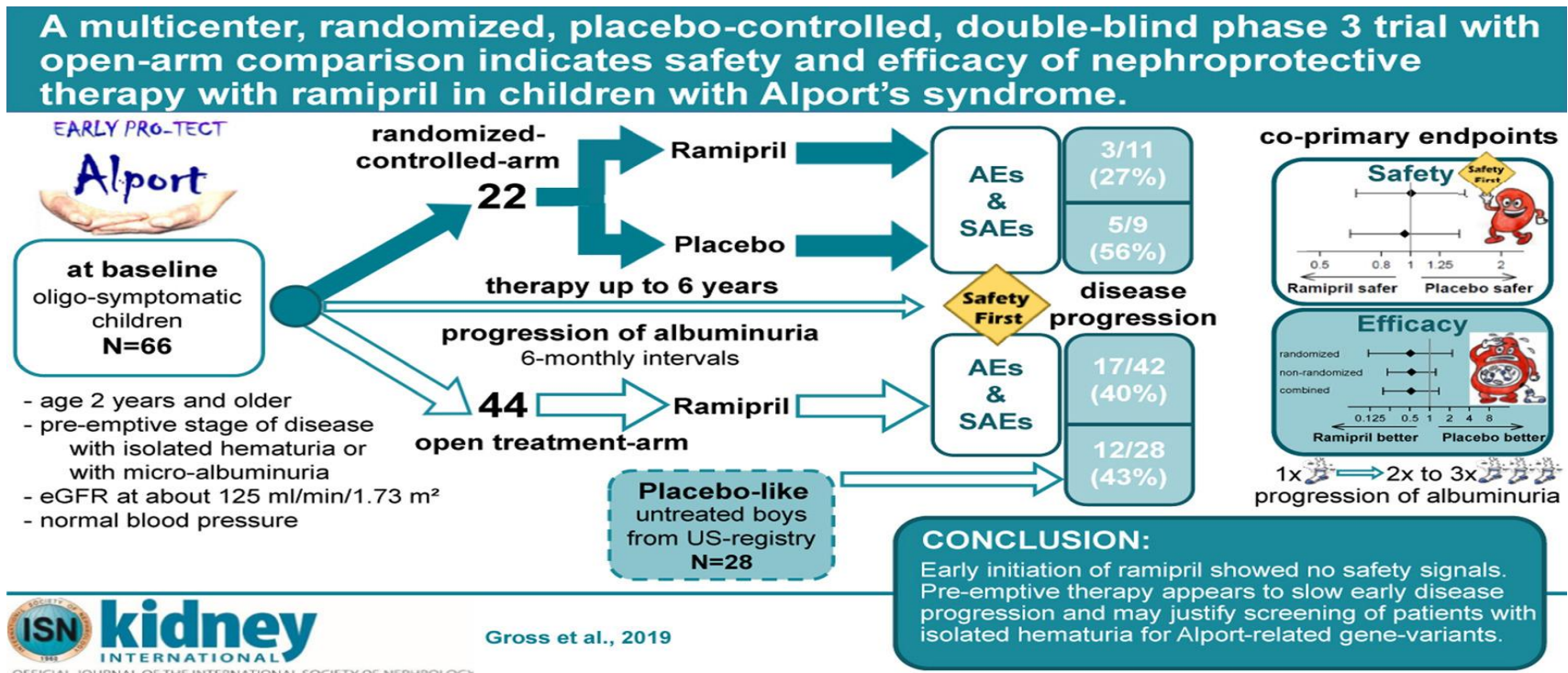
Tomohiko Yamamura <sup>1</sup>, Tomoko Horinouchi <sup>1</sup>, China Nagano <sup>1</sup>, Takashi Omori <sup>2</sup>, Nana Sakakibara <sup>1</sup>, Yuya Aoto <sup>1</sup>, Shinya Ishiko <sup>1</sup>, Koichi Nakanishi <sup>3</sup>, Yuko Shima <sup>4</sup>, Hiroaki Nagase <sup>1</sup>, Hiroki Takeda <sup>1</sup>, Rini Rossanti <sup>1</sup>, Ming Juan Ye <sup>1</sup>, Yoshimi Nozu <sup>1</sup>, Shingo Ishimori <sup>1</sup>, Takeshi Ninchoji <sup>1</sup>, Hiroshi Kaito <sup>1</sup>, Naoya Morisada <sup>1</sup>, Kazumoto Iijima <sup>1</sup>, Kandai Nozu <sup>5</sup>

- η χορήγηση AMEA σε ασθενείς με ΧΦΝΑ σχετίζεται με επιβράδυνση της ΧΝΝ και καθυστέρηση της ένταξης σε μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης
- το όφελος είναι μεγαλύτερο όσο πιο νωρίς ξεκινάει η θεραπεία (στάδιο μικροσκοπικής αιματουρίας ή υψηλής αλβουμινουρίας)
- η χορήγηση AMEA σε ετεροζυγώτες φορείς του ΧΦΝΑ και του ΑΥΝΑ σχετίζεται με καθυστέρηση έναρξης μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης
- η νεφροπροστατευτική δράση των AMEA σε ασθενείς με ΧΦΝΑ ήταν σημαντική και ανεξάρτητη από τον τύπο της μετάλλαξης στο COL4A5 (ακρωτηριαστικές vs μη ακρωτηριαστικές)



## A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome

Oliver Gross <sup>1</sup>, Burkhard Tönshoff <sup>2</sup>, Lutz T Weber <sup>3</sup>, Lars Pape <sup>4</sup>, Kay Latta <sup>5</sup>, Henry Fehrenbach <sup>6</sup>,



**Clinical Practice Recommendations for the Treatment of Alport Syndrome in Children, Adolescents and Young Adults – An Update for 2020 (Kashtan C and Gross O, *Pediatric Nephrology* 2021;36:711-719**

**A Synopsis for Individuals and Families with Alport syndrome**

**Clifford E. Kashtan, MD**

**Alport Syndrome Treatments and Outcomes Registry**

**kidney failure. For these reasons, in boys and men with X-linked Alport syndrome, and in people of either sex with autosomal recessive Alport syndrome, we now recommend that RAAS blocker treatment start at the time of diagnosis of Alport syndrome, regardless of the levels of urine proteins, as long as the affected person is 1-2 years of age or greater.**

# Μελέτες σε εξέλιξη.....

Agent	Class	Sponsor	Study Population	Clinical Trials Link
ELX-02	Aminoglycoside analog	Eloxx Pharmaceuticals	Alport syndrome (nonsense mutations)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05448755">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05448755</a>
Atrasentan	Endothelin A receptor antagonist	Chinook Therapeutics U.S., Inc	IgA nephropathy FSGS Alport syndrome Diabetic kidney disease	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573920">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573920</a>
Sparsentan	Dual endothelin Angiotensin Receptor Antagonist	Travere Therapeutics	FSGS Minimal change IgA nephropathy IgA vasculitis Alport syndrome	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05003986">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05003986</a>
R3R01	Lipid-modifying	River 3 Renal Corp	Alport syndrome FSGS	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267262">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267262</a>
Hydroxychloroquine sulfate (HCQ) Benazepril hydrochloride	HCQ ACEi	Shanghai Children's Hospital	X-linked Alport syndrome	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04937907">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04937907</a>

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; FSGS, focal and segmental glomerulosclerosis; HCQ, hydroxychloroquine.

# SPARSENTAN (DUAL ETAR/ATIR INH)

STUDY	OVERVIEW	CLINICAL TRIAL/ PHASE	NUMBER OF PARTICIPANTS	STATUS	CLINICALTRIALS. GOV ID/EudraCT	YEAR (TO BE) COMPLETED
DUET	Safety and efficacy study of sparsentan in adults/pediatric patients with primary or genetic FSGS	Phase 2	N=109, enrolled	Active, not recruiting	NCT01613118	2018
DUPLEX	Safety and efficacy study of sparsentan in adults/pediatric patients with primary or genetic FSGS	Phase 3	N=371, enrolled	Active, not recruiting	NCT03493685/2016-005141-23	2020
PROTECT	Safety and efficacy of sparsentan for the treatment of adults patients with IgA nephropathy	Phase 3	N=404, enrolled	Active, not recruiting	NCT03762850/2017-004605-41	2023
SPARTAN	The safety and activity of sparsentan for the treatment of adults patients with incident IgA nephropathy	Phase 2	N=57, estimated	Recruiting	NCT05003986	2023
EPIIK	Safety, efficacy and pharmacokinetics of sparsentan in pediatric patients (aged ≥ 1 year to ≤ 18 years) with selected proteinuric glomerular diseases	Phase 2	N=10, estimated	Recruiting	NCT04663204	2025

# Lademirsen

A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Lademirsen (SAR339375) for Subcutaneous Injection Administered Every Week in Patients With Alport Syndrome (HERA)



STATUS

**Not Recruiting**



PARTICIPANTS NEEDED

43



SPONSOR

Genzyme, a Sanofi Company



end, including the early termination of a phase 2 trial called HERA. The company made the decision after an interim analysis showed treatment with lademirsen did not lead to a meaningful improvement in kidney function compared with placebo. The analysis came from 24 patients who had completed the 24-week, double-blind treatment period.



- οι ετερόζυγες μεταλλάξεις των COL4A3/A4
  - είναι συχνές
  - δεν είναι «αθώες»
  - σχετίζονται με κλινικούς φαινότυπους όπως ΕΤΣΣ, IgAN και νεφρικές κύστεις
- το ΧΦΣΑ έχει σημαντική κλινική ετερόγενεια
- οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις δεν αποτελούν σταθερό εύρημα

Thank  
you!!!  
...

