

Informatie over een COL4A3/4-gerelateerde aandoening

Wat is een COL4A3/4-gerelateerde aandoening?

DNA varianten in het COL4A3- of COL4A4-gen kunnen op verschillende manieren tot uiting komen: als verlies van rode bloedcellen in de urine zonder verdere nierziekte, als nierschade op middelbare leeftijd (focale segmentale glomerulosclerose, afgekort FSGS) en als de ziekte van Alport. COL4 staat voor 'collageen type 4', een belangrijk bestanddeel van het 'filter' van de nier. Door DNA varianten in het COL4A3- of COL4A4-gen is de opbouw van dit filter verstoord, waardoor er rode bloedcellen en later ook eiwit in de urine kunnen lekken. Hierdoor kan verdere schade en verlittekening van het filter optreden en op termijn achteruitgang van de nierfunctie. Naast de nieren komt collageen type 4 ook voor in de oren en ogen.

Personen met een DNA variant in *één van beide* kopieën van het COL4A3- of COL4A4-gen hebben over het algemeen mildere verschijnselen die op latere leeftijd optreden dan personen met DNA varianten in beide kopieën. De meerderheid van de personen met één DNA variant heeft levenslang bloed bij de urine zonder nierschade. Slechts een deel van de personen met één variant krijgt een chronische nierziekte, en ongeveer de helft daarvan ontwikkelt eindstadium nierfalen. Gehoorproblemen komen minder vaak voor dan bij personen met twee varianten, en oogproblemen komen zelden voor. De leeftijd waarop verschijnselen optreden en de ernst van de verschijnselen verschilt van persoon tot persoon, ook binnen een familie. Er zijn geen verschillen in uiting tussen mannen en vrouwen.

DNA varianten in *beide* kopieën van het COL4A3- of COL4A4-gen leiden tot Alport syndroom, een ernstige vorm met (meestal) nierziekte op de kinderleeftijd. Alport syndroom gaat vaak gepaard met slechthorendheid en soms met afwijkingen aan de ooglens (zelden hebben personen daar last van).

Welke medische adviezen zijn er?

Controles

Voor personen met (kans op) een COL4A3/4-gerelateerde aandoening geldt het advies om vanaf 5-jarige leeftijd jaarlijks de bloeddruk en de urine op eiwit (albumine/creatinine ratio) te laten controleren. Op de kinderleeftijd vinden controles plaats bij de kinderarts/kindernefroloog, op volwassen leeftijd bij de huisarts. Als na de leeftijd van 60 jaar bij herhaalde controles geen afwijkingen worden gevonden, dan kunnen controles in overleg met de huisarts worden afgebouwd.

Behandeling

Zowel een hoge bloeddruk als eiwit bij de urine zijn behandelbare risicofactoren voor een achteruitgang van de nierfunctie. Er zijn aanwijzingen dat bij mensen met de ernstige vorm van Alport syndroom een tijdige behandeling met ACE-remmers achteruitgang van de nierfunctie kan afremmen. Er wordt van uitgegaan dat dit bij mildere vormen ook zo is.

Wat is de oorzaak?

Een COL4A3/4-gerelateerde aandoening wordt veroorzaakt door DNA varianten in het COL4A3- of COL4A4-gen. Informatie over Alport syndroom veroorzaakt door een DNA variant in het COL4A5-gen kunt u vinden in de bijlage X-gebonden Alport syndroom.

Hoe erft een COL4A3/4-gerelateerde aandoening over?

Vrijwel alle genen hebben we in tweevoud, zo ook het COL4A3- en het COL4A4-gen: één kopie geërfd van vader en één kopie geërfd van moeder. Kinderen van iemand met een DNA variant in één COL4A3- of COL4A4-gen hebben 50% (1 op 2) kans om de aanleg te erven. Dit geldt voor zowel zonen als dochters.

DNA varianten in twee (verschillende) genen

Wanneer een persoon met één DNA variant in één van de collageen type 4 genen een kind krijgt met een partner die eveneens drager is van één DNA variant in deze genen, is de kans dat een kind beide DNA varianten erft 25% (1 op 4). Het kind krijgt dan ernstige verschijnselen (de ziekte van Alport).

Wat betekent dit voor familieleden?

Voor personen met één DNA-variant in het *COL4A3*- of *COL4A4*-gen en familieleden met 50% kans op de aanleg (zoals een ouder, broers/zussen, kinderen) geldt het controle advies dat bij "Controles" beschreven is. Als de genetische oorzaak in de familie bekend is, komen personen met kans op de aanleg (vanaf volwassen leeftijd) in aanmerking voor voorspellend DNA-onderzoek. Een DNA variant in het *COL4A3* of *COL4A4*-gen is meestal geërfd van één van de ouders, maar kan ook bij een persoon nieuw zijn ontstaan.

Voor personen met (kans op) de ziekte van Alport op basis van twee DNA varianten geldt bovengenoemd controleadvies vanaf de geboorte of leeftijd van diagnose.

Voor erfelijkheidsadvies en genetisch onderzoek kunnen familieleden zich door hun huisarts laten verwijzen naar een klinisch genetisch spreekuur. Een informatief gesprek bij een klinisch geneticus hoeft niet gemeld te worden bij het aangaan van een verzekering.

Het is de verwachting dat de komende jaren meer bekend wordt over het risico op ernstige nierziekte bij familieleden met één DNA-variant in het *COL4A3*- of *COL4A4*-gen. Families kunnen eens in de vijf tot tien jaar een afspraak maken bij een afdeling klinische genetica om nieuwe informatie te krijgen hierover.

Wat zijn de mogelijkheden bij kinderwens?

De kans dat iemand met een DNA variant in één kopie van het *COL4A3*- of *COL4A4*- gen een kind krijgt met de ernstige vorm van de ziekte van Alport is zeer klein (<1%), omdat de kans klein is dat de partner ook drager is van een DNA variant in één van de collageen type 4 genen. Deze kans is verhoogd als in de familie van de partner verschijnselen van een *COL4A3/4*-gerelateerde aandoening voorkomen of als de ouders bloedverwanten van elkaar zijn. Ter uitsluiting kan bij de partner DNA-onderzoek van de *COL4A3-5*-genen plaatsvinden.

Als beide (aanstaande) ouders drager zijn, dan komen zij bij kinderwens in aanmerking voor onderzoek voorafgaand aan of tijdens een zwangerschap (preimplantatie genetische test (PGT) of prenatale diagnostiek (PND)).

Waar vind ik meer informatie?

Via internet is informatie te vinden over *COL4A3/4*-gerelateerde aandoeningen op de website www.erfelijkheid.nl (onder Alport syndroom) en op de websites van de patiëntenverenigingen:

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

Synoniemen: autosomaal dominant Alport syndroom