# Glomerulonephritis

## Ätiologisch, pathologisch und klinisch uneinheitliche Nephropathie

**Entzündliche Erkrankungen der Glomeruli können durch Schädigung aller in den Filtereinheiten vertretenen Zellen und Strukturen verursacht werden. Mit wenigen Ausnahmen handelt es sich bei der Glomerulonephritis (GN) um eine immunvermittelte Erkrankung, in deren Pathophysiologie neben Antikörpern auch Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren, Komplementaktivierung, Koagulationsprodukte, Leukozyten und die Nierenzellen selbst eine Rolle spielen. Ätiologisch werden primäre Nierenerkrankungen aufgrund akut entzündlicher Glomerulopathien, akut entzündliche Glomerulonephritiden als Begleitreaktion bei Infektionen und Begleitreaktion systemischer Erkrankungen unterschieden. Der Behandlung von Glomerulonephritiden ist in zahlreichen Fällen kein Erfolg beschieden, so daß die Erkrankung eine der häufigsten Ursachen für terminales Nierenversagen ist.**

### Klinische Leitsymptome aussagekräftiger als pathologische Charakteristika

In die klassische Einteilung der Glomerulonephritiden fließen ätiologische, histopathologische und klinische Gesichtspunkte ein. Diese Durchmischung ist für den praktisch tätigen Arzt oft nicht sehr hilfreich, denn das klinische Erscheinungsbild kann vielfach auf verschiedene GN-Formen hinweisen.

Insbesondere wird zwischen der Ausbildung eines nephrotischen Syndroms und einem (akut) nephritischen Verlauf unterschieden (**Tabelle**). Ausschlaggebend für die jeweilige Entwicklung ist das Fehlen bzw. das Vorliegen einer leukozytären Chemotaxis, d.h. die Exsudation von vorwiegend Monozyten und von Lymphozyten.

Das klinische Erscheinungsbild der Glomerulonephritiden kann sehr variabel sein:

- Asymptomatische Verläufe kommen zufällig bei Urinuntersuchungen zum Vorschein. Man findet unter Umständen eine milde Proteinurie und/oder eine Mikrohämaturie, vielfach ohne daß der Patient Ödeme aufweist und einen Bluthochdruck entwickelt hat.
- Der Patient mit einem nephritischen Syndrom präsentiert sich mit einer erst kurz zuvor eingetretenen Hämaturie und Prote-

Tab.: Anhand der klinischen Leitsymptome lassen sich Glomerulonephritiden in zwei große Gruppen einteilen:

**Bei den nephrotischen Formen steht ganz klar die Proteinurie im Vordergrund:**

NEPHROTISCH

- Minimalläsion (Minimal Change Disease)
- Membranöse GN
- Fokal segmentale Glomerulosklerose
- Mesangioproliferative GN (IgA-Nephropathie)
- Membranproliferative GN
- Akute postinfektiöse GN
- Rapid progressive GN (Halbmond-GN)

NEPHRITISCH

**Bei den nephritischen Formen liegt neben einem oft weniger stark ausgeprägten Eiweißverlust auch eine Hämaturie vor.**

inurie. Die Nierenfunktion ist beeinträchtigt und durch Wasser- und Salzretention entsteht Bluthochdruck. Das nephritische Krankheitsbild herrscht bei der rapid progressiven GN und der akuten postinfektiösen GN vor. Teilweise wird es aber auch bei der membranoproliferativen und der mesangioproliferativen GN beobachtet.

- Bei der rapid progressiven GN kommt es innerhalb von Tagen bis drei Monaten zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate um mindestens 50 % bei zumeist nephritischem Krankheitsbild und ausgeprägter Halbmondbildung. Als Verlaufsform kann die rapid progressive GN bei praktisch allen GN-Typen auftreten. Die Bezeichnung geht auf einige Fälle von poststreptokokkaler GN mit ungewöhnlich fulminantem Verlauf zurück.
- Das nephrotische Syndrom ist durch eine erhebliche Proteinurie (>3,5 g/1,73 $m^2$/Tag), Hypalbuminämie, Hyperlipidämie und Ödeme gekennzeichnet.
- Bei der chronischen GN nimmt die Erkrankung einen schleichenden Verlauf. Der Beginn ist meist nicht feststellbar. Über Jahre und Jahrzehnte entwickelt sich vielfach eine Niereninsuffizienz. Histopathologisch liegt der chronischen GN in den meisten Fällen eine mesangioproliferative GN, eine membranoproliferative GN oder eine fokal sklerosierende GN zugrunde.

Glomerulonephritiden treten beim männlichen Geschlecht deutlich häufiger auf als beim weiblichen. Die Ausnahme ist Lupus nephritis. Aber selbst da zeigt sich die verstärkte Anfälligkeit der Männer für Glomerulonephritiden, denn der Geschlechterunterschied ist erheblich geringer ausgeprägt als beim systemischen Lupus erythematodes.

## Pathophysiologische GN-Formen mit klinisch vorherrschender Proteinurie

Die Proteinurie beim nephrotischen Syndrom ist auf die erhöhte Permeabilität des Harnfilters und nicht auf verminderte tubuläre Resorption zurückzuführen. Neben vorherrschend Albumin gehen auch Immunglobulin G und Gerinnungsfaktoren verloren. Als pathologisches Merkmal findet man auf der Harnseite der Glomeruli eine Schädigung der Podozyten.

Die **Minimalläsion (Minimal Change Disease)** ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter. In den meisten Fällen spricht die Krankheit bei Kindern gut auf eine Steroidtherapie an und ist reversibel.

Bei 20 bis 30 % der Erwachsenen mit einem nephrotischen Syndrom läßt sich eine Minimalläsion nachweisen. Die Krankheit ist gegenüber einer Behandlung mit Steroiden vielfach resistent, oder es kommt zum Rückfall. In solchen Fällen kann unter Umständen mit Cyclosporin A und Cyclophosphamid erfolgreich behandelt werden.

Die Minimalläsion zeigt lichtmikroskopisch keine Auffälligkeiten. Erst im Elektronenmikroskop läßt sich die Verschmelzung der Podozytenfortsätze erkennen.

Die **membranöse GN** ist die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter. Zur Schädigung des Harnfilters kommt es durch Ablagerung von Immunkomplexen zwischen den Podozytenfortsätzen und der glomerulären Basalmembran (Abb. 1a, b). Sofern die Ursache hierfür nicht bekannt ist, wird von einer primären (idiopathischen) Erkrankung gesprochen. Vielfach tritt die membranöse GN jedoch im Rahmen anderer Erkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes oder einer Infektion mit Hepatisis-B-Viren auf. Ursächlich kann auch die Einnahme von Medikamenten wie Captopril, Penicillamin sowie von Gold- und Quecksilberpräparaten sein. Ferner kommt die membranöse GN bei Krebserkrankungen wie insbesondere Bronchial-, Kolon- und Prostatakarzinom vor.

In etwa jedem vierten Fall von membranöser GN kommt es zu einer dauerhaften Spontanremission. Bei einem ähnlich hohen Anteil der Patienten entwickelt sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte persistierende Proteinurie mit nichturämischer Azotämie. In etwa jedem zweiten Fall schreitet die Krankheit bis zur terminalen Niereninsuffizienz voran.

Für die Therapie der idiopathischen membranösen GN sind Steroide allein völlig unwirksam. Vielmehr muß Prednisolon mit Chlorambucil, Cyclophosphamid oder Cyclosporin A kombiniert werden. Bei günstigen prognostischen Voraussetzungen (Proteinurie <6 g/d und Kreatinin <1,5 mg/dl) ist es aufgrund der hohen Rate an Spontanremissionen unter Umständen lohnenswert, etwa ein halbes Jahr nur zu beobachten. Bei sekundären Fällen von membranöser GN steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

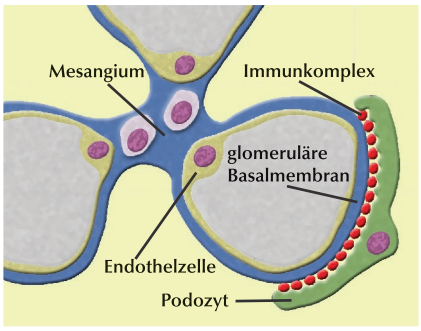


Abb. 1a: Membranöse GN: Zwischen glomerulärer Basalmembran und Podozyten lagern sich Immunkomplexe in granulärer Form ab, so daß es zu einer Schädigung der Podozytenfortsätze kommt.

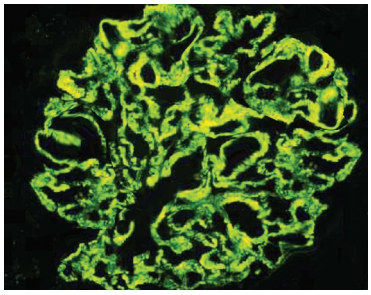

Abb.1b: Membranöse GN (IgG-Immunfluoreszenz): Die glomeruläre Basalmembran erscheint als diffuses granuläres Muster.

Die **fokal segmentale Glomerulosklerose** ist die zweithäufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter. Sie wird vielfach als eine Verlaufsform der Minimalläsion angesehen, bei der die Podozyten in einzelnen Glomeruli, d.h. fokal so schwer geschädigt werden, daß sie teilweise zugrunde gehen und es segmental zu Vernarbungen kommt. Charakteristischerweise treten eine plötzliche schwere Proteinurie, Ödembildung und Kreatininanstieg auf.

## IgA-Nephritis – weltweit häufigste Ursache des chronischen Nierenversagens

Die **Mesangioproliferative GN (IgA-Nephropathie/Nephritis, Morbus Berger)** ist eine auf die Nieren beschränkte, immunver-

mittelte Krankheit. Hierbei handelt es sich um die im Erwachsenenalter häufigste entzündliche Glomerulopathie, von der etwa dreimal mehr Männer als Frauen betroffen sind. Aus dem gehäuften familiären Auftreten der Krankheit wird zudem geschlossen, daß der IgA-Nephropathie offenbar eine erbliche Belastung zugrunde liegt. Als ein potentieller genetischer Faktor für die Entstehung und das Fortschreiten der IgA-Nephropathie gilt ein Enzymdefekt, der zur anomalen O-Glykosylierung zweier IgA-Untergruppen führt.

Worauf die Störung im Immunsystem bei einer IgA-Nephropathie letztlich zurückzuführen ist, läßt sich gegenwärtig nicht beantworten. Die Antikörper – vorwiegend IgA – werden charakteristischerweise im Mesangium der Glomeruli abgelagert – unter Umständen aber auch in anderen Anteilen des Glomerulums (Abb. 2a, b). Im Mesangium führt die Ablagerung von IgA zur Aktivierung der Mesangiumzellen, zur vermehrten Freisetzung von Zytokinen und zur Proliferation von Mesangiumzellen.

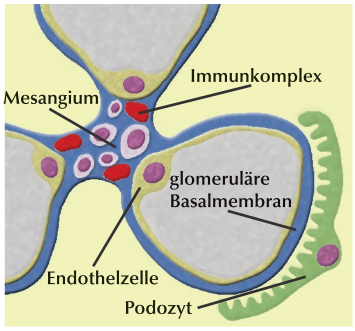


Abb. 2a: Mesangioproliferative GN (IgA-Nephropathie): Die Antikörper – vorwiegend IgA – werden charakteristischerweise im Mesangium der Glomeruli abgelagert. Diese Ablagerung von IgA führt zur Proliferation von Mesangiumzellen.

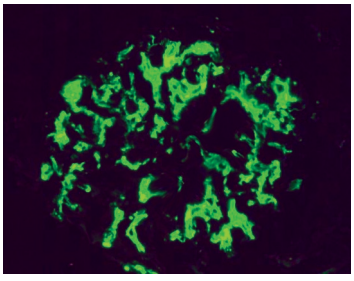

Abb. 2b: Mesangioproliferative GN bei IgA-Nephropathie (Immunfluoreszenz): Die Ablagerung der Immunkomplexe konzentriert sich auf mesangiale Bereiche.

Das klinische Bild der IgA-Nephropathie kann sehr stark variieren. Als Minimalbefund findet sich eine geringe persistierende Mikrohämaturie. Dies ist häufig der Fall, wenn die Ablagerung der Immunkomplexe auf das Mesangium beschränkt bleibt. In solchen Fällen ist die Prognose günstig. Werden aber auch IgA-Komplexe im subendothelialen Bereich abgelagert, bewirken sie ein nephritisches Syndrom. Charakteristisch sind rezidivierende Episoden mit Makrohämaturie, die meist von einer Infektion der oberen Luftwege begleitet sind. Ferner besteht neben der Hämaturie meist eine milde Proteinurie. Unter Umständen liegt das klinische und pathologische Bild einer rapid progressiven GN vor. Kommt es aber zu IgA-Ablagerung auch im subepithelialen Bereich, werden die Podozytenfortsätze geschädigt und es entwickelt sich ein nephrotisches Syndrom.

Als therapeutische Maßnahmen kommen bei der IgA-Nephropathie antiinflammatorische, antiproliferative, einer Matrixvermehrung entgegenwirkende und antihypertensive Medikationen zur Anwendung. Das Vorgehen orientiert sich sehr stark am Ausmaß der Proteinurie und damit am Zustand der Nierenfunktion. Grundlegend ist die Blutdruckkontrolle mit dem Zielparameter RR 125/85 mmHg. Bei Patienten mit gut erhaltener Nierenfunktion sind je nach Ausmaß der Proteinurie auch Steroide indiziert, um insbesondere einer Kreatinin-Verschlechterung vorzubeugen. Gelegentlich werden auch Fischöle eingesetzt.

Als ungünstige prognostische Faktoren bei der IgA-Nephropathie gelten eine Proteinurie >1,5 g/die, eine glomeruläre Filtrationsrate <70 ml/min, Bluthochdruck und männliches Geschlecht. Bei einem Teil der Patienten im jungen Erwachsenenalter geht die IgA-Nephropathie in eine chronische Niereninsuffizienz über.

## Akut entzündliche GN als Begleitreaktion bei Infektionen

Die **membranoproliferative GN Typ I** ist eine Immunkomplex-Erkrankung mit Komplementaktivierung. Sie tritt als glomeruläre Begleitreaktion bei systemischem Lupus erythematodes, Hepatitis C/Kryoglobulinämie, HIV und Leukämien auf. Teilweise (in ca. 20 % der Fälle) entwickelt sich das Bild eines akuten nephritischen Syndroms, während bei 10 % bis 20 % der Patienten Makrohämaturie-Episoden ähnlich wie bei der IgA-Nephropathie auftreten.

Die Beschreibung als membranoproliferativ beruht auf histopathologischen Befunden. Zum einen ist die Anzahl der Mesangiumzellen deutlich vermehrt. Andererseits erscheint die Basalmembran der Kapillaren im Lichtmikroskop deutlich verdickt. Oft ist sie auch als Doppelkontur (tram track) erkennbar, wenn sich Mesangiumzellen zwischen Endothel und Basalmembran schieben, so daß sich vom Endothel her eine Art zweite glomeruläre Basalmembran ausbildet.

## Akut entzündliche postinfektiöse Glomerulopathien

Als primäre Erkrankung tritt die akute Glomerulonephritis nach überstandener Infektion mit einer Reihe unterschiedlicher Erregertypen auf. Unter den Verursachern steht eine Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken vom Typ A an erster Stelle. Aber auch andere bakterielle Erreger wie Diplokokken, Staphylokokken, *Treponema pallidum, Corynebakterium bovis, Salmonella typhosa, Brucella suis* und Mykobakterien wurden identifiziert.

Als virale Verursacher akuter Glomerulonephritiden kommen Coxsackievirus, Cytomegalie-Virus, Hepatis-B-Virus, Epp-stein-Barr-Virus, Rubella-Virus und Mumpsviren in Frage. Darüber hinaus sind auch mykotische und protozoale Erreger wie *Coccidioides immitis*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Schistosoma mansoni*, *Toxoplasma gondi* und Trypanosomen als Verursacher akuter Glomerulopathien identifiziert worden.

Die **poststreptokokkale GN** gilt als Prototyp der akuten postinfektiösen GN. Ihre Häufigkeit hat sich in den meisten westlichen Ländern über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich ver-

ringert. Hierfür werden in erster Linie die verbesserte gesundheitliche Situation mit dem gezielten Einsatz von Antibiotika und gehobene sozioökonomische Verhältnisse verantwortlich gemacht.

Die akute poststreptokokkale GN tritt beim männlichen Geschlecht etwa doppelt so häufig auf wie beim weiblichen. Der typische Patient ist ein drei- bis vierzehnjähriger Junge mit abrupt einsetzenden zumeist unspezifischer Beschwerden wie Schwächegefühl, Fieber, Bauchschmerzen, Flankenschmerzen und Unwohlsein. Die Wahrnehmung des durch Blut braunrot gefärbten Urins läßt zunächst an eine urologische Erkrankung denken. In der Anamnese findet sich vielfach eine erst vor ein bis drei Wochen überstandene Infektion mit Streptokokken (Pharyngitis, Tonsillitis, Otitis, Pyodermie).

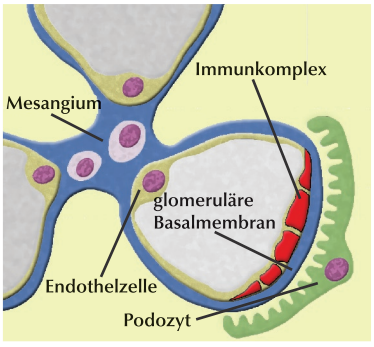


Abb. 3a: Bei der postinfektiösen GN kommt es zur Ablagerung von Immunkomplexen zwischen Endothel und Basalmembran. Teilweise finden sich auch mesangiale Ablagerungen von IgG und insbesondere Komplement C3.

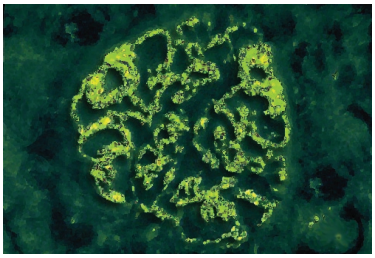

Abb. 3b: Glomerulum bei postinfektiöser GN (C3-Immunfluoreszenz): Die fluoreszierenden granulären Ablagerungen der Immunkomplexe erscheinen unregelmäßig im Glomerulum verstreut.

Bei der akuten postinfektiösen GN lagern sich Immunkomplexe endokapillär, d.h. subendothelial zwischen Endothel und glomerulärer Basalmembran ab (Abb. 3a, b). Ferner kommt es zur Komplementaktivierung und Proliferation von Mesangium- und Endothelzellen. Exsudative Prozesse führen zur Infiltration von Leukozyten und Verlegung des Kapillarlumens.

In der Therapie der poststreptokokkalen GN sind Antibiotika indiziert. Bei einer sich verschlechternden Nierenfunktion, werden auch Glukokortikoide eingesetzt.

Im Kindesalter ist die langfristige Prognose bei poststreptokokkaler GN sehr gut. Hingegen sind die Aussichten auf eine vollständige Ausheilung bei den erwachsenen Patienten deutlich weniger günstig – insbesondere wenn die Krankheit mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion einsetzt. Im Erwachsenenalter wird auch vermehrt die Ausbildung von Halbmonden beobachtet.

Beim Abklingen der Entzündung kommt es unter Umständen zu einer Verlagerung von Immunkomplexen von einer Seite der glomerulären Basalmembran auf die andere, d.h. von der subendothelialen in die subepitheliale Position. Schädigen diese translozierten Immunkomplexe die Podozyten, kann es in einigen wenigen Fällen auch zur Ausbildung eines nephrotischen Syndroms kommen.

## Entzündliche Glomerulopathien mit rasch voranschreitendem Verlust der Nierenfunktion

Der pathologische Nachweis fibrinoider Nekrosen und Halbmondbildung (Abb. 4) in mehr als 50 % der Glomeruli ist charakteristisch für die rapid progressive GN. Diese subakute bzw. akute Nierenerkrankung führt nach abruptem Beginn zu einem rapid progressiven Kreatininanstieg und zum raschen Verlust der Nierenfunktion. Innerhalb von nur drei Monaten sinkt die glomeruläre Filtrationsrate auf unter 50 %. Die Krankheit verursacht in der Regel ein nephritisches Syndrom. Im wesentlichen handelt es sich um sekundäre Nephropathien, die als Begleitreaktion systemischer Krankheiten auftreten. Man unterscheidet drei Formen der rapid progressiven GN:

- I Anti-Basalmembran-GN
- II Immunkomplex-GN
- III Pauci-Immun-GN

Ihre komplexe Diagnostik beruht auf serologischen Parametern, der Beurteilung des klinischen Bildes und der histopathologischen Untersuchung von Nierenbiopsien.

Beim seltenen **Goodpasture-Syndrom (rapid progressive GN Typ I)** bildet das Immunsystem Autoantikörper gegen die α3-Kette des Kollagens Typ IV, das sowohl in der glomerulären Basalmembran (GBM) als auch in der Basalmembran der pulmonalen Alveolen vorkommt. Diese im zirkulierenden Blut vorhandenen Anti-GBM-Antikörper passieren die Fenestrierungen im Endothel der Glomeruli und binden an Bestandteile der glomerulären Basalmembran (Abb. 5). Diese Wechselwirkung führt zur Komplementaktivierung mit Infiltration polymorphkerniger Leukozyten und Monozyten. Zur Halbmondbildung in der Bowmanschen Kapsel kommt es, wenn Fibrinogen, das durch die beschädigte Basalmembran eindringt, durch prokoagulatorische Faktoren der Monozyten zu Fibrin polymerisiert wird.

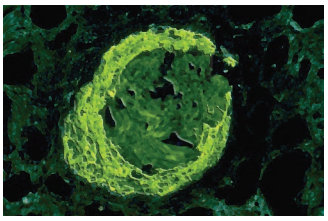

Abb. 4: Halbmond (Immunfluoreszenz): Als Folge extrakapillärer Zellproliferation und Fibrinansammlung in der Bowmanschen Kapsel wird das Kapillarkonvolut verdrängt.

Das klinische Bild der rapid progressiven GN beim Goodpasture-Syndrom ist durch einen rasch eintretenden Funktionsverlust der Nieren und durch Lungenblutungen gekennzeichnet. Letztere können unter Umständen lebensbedrohend sein. In der Therapie beim Goodpa-

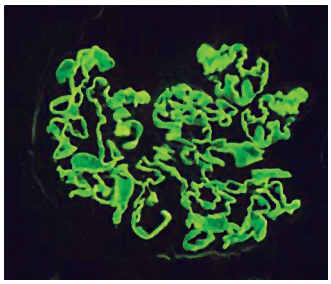

Abb. 5: Goodpasture-Syndrom (Immunfluoresz): Die glomeruläre Basalmembran ist gleichmäßig mit fluoreszierenden Anti-IgG-Antikörpern besetzt.

sture-Syndrom werden Steroide und Cyclophosphamid eingesetzt. Ob durch zusätzliche Plasmapherese bessere Ergebnisse – insbesondere bei schweren Verlaufsformen – erzielt werden können, ist nicht abschließend geklärt. Therapieerfolge lassen sich bei erhaltener Diurese unter Umständen auch noch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz erzielen. Sehr ungünstig ist die Prognose allerdings bei Anurie und einer mehr als 85 %igen Halbmondbildung. Eine Besserung stellt sich oft eher bei der pulmonalen als der renalen Symptomatik ein.

Von einer **Anti-GBM-Krankheit** wird gesprochen, wenn nur die Nieren involviert sind.

Bei der **rapid progressiven GN Typ II** handelt es sich um äußerst schwere Immunkomplexerkrankungen. Dieses Krankheitsbild kann unter anderem als fulminante Form der postinfektiösen GN auftreten. Ferner wird es bei der IgA-Nephropathie, der membranoproliferativen GN und bei Henoch-Schönlein-Purpura beobachtet.

Bei der **rapid progressiven GN Typ III** finden sich so gut wie keine Immunablagerungen (Pauci-Immun-GN). Dieser GN-Typ entwickelt sich im Zusammenhang mit Vaskulitiden. Charakteristisch ist das Auftreten von Autoantikörpern, die gegen Antigene in den Granula der segmentkernigen Leukozyten gerichtet sind. Diese Anti-Neutrophil-Cytoplasmic-Antibodies (ANCA) sind insbesondere diagnostisch von Bedeutung. Eine Hypothese über ihre Verbindung zur Pathogenese der rapid progressiven GN Typ III geht davon aus, daß sie direkt neutrophile Granulozyten und mononukleäre Phagozyten aktivieren, die dann ihrerseits Gefäßwände angreifen. Je nach Färbemuster wird zwischen perinukleären ANCA (p-ANCA) und zytoplasmatischen ANCA (c-ANCA) unterschieden. Von c-ANCA wird insbesondere die Proteinase-3 erkannt. Die Spezifität der p-ANCA ist hingegen geringer.

Die generalisierte **Wegenersche Granulomatose** wird durch die Trias aus nekrotisierenden Granulomen im oberen oder unteren Respirationstrakt, eine generalisierte nekrotisierende Vaskulitis sowohl der Arterien als auch der Venen und eine nekrotisierende Glomerulonephritis definiert. Durch die Nierenbeteiligung kommt es zu einem subakuten Kreatininanstieg, zu mäßiger Proteinurie und Mikrohämaturie. Im nephritischen Sediment findet man Erythrozytenzylinder und Akanthozyten. Bei der pathologischen Untersuchung lassen sich c-ANCA nachweisen.

Die Prognose der Wegenerschen Granulomatose hat sich mit Einführung der Kombinationstherapie aus Steroiden und Cyclophosphamid erheblich gebessert.

Die **mikroskopische Polyangitis** ist eine meist p-ANCA-positive Vaskulitis mit rapid progressiver GN. Gelegentlich kommt sie auch als ein auf die Nieren beschränkter Krankheitsprozeß vor (nekrotisierende Halbmondnephritis). *jfs* ♦