

Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Bearbeitet von
Jörg Dötsch, Lutz T. Weber

1. Auflage 2017. Buch. X, 326 S. Hardcover
ISBN 978 3 662 48788 4
Format (B x L): 19,3 x 26 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Pädiatrie,
Neonatologie](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

The logo for beck-shop.de features the text 'beck-shop.de' in a bold, red, sans-serif font. Above the 'i' in 'shop' are three red dots of varying sizes, arranged in a slight arc. Below the main text, the words 'DIE FACHBUCHHANDLUNG' are written in a smaller, red, all-caps, sans-serif font.

beck-shop.de
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Glomeruläre Erkrankungen

*Kerstin Amann, Anja K. Büscher, Christoph Licht, Martin Pohl,
Magdalena Riedl, Stefanie Weber, Lutz T. Weber*

- 2.1 Hämaturie – 70**
- 2.2 Nephritisches Syndrom – 70**
 - 2.2.1 Postinfektiöse Glomerulonephritis – 72
- 2.3 Purpura Schönlein-Henoch Nephritis und IgA-Nephritis – 75**
- 2.4 Lupus-Nephritis – 81**
- 2.5 Systemische Vaskulitiden der kleinen Gefäße mit Nierenbeteiligung – 89**
 - 2.5.1 ANCA-assoziierte Vaskulitis ohne Immunglobulinablagerungen (pauci-immun) – 89
 - 2.5.2 Vaskulitis durch anti-Basalmembran-AK (Goodpasture-Syndrom) – 90
 - 2.5.3 Rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN) – 91
- 2.6 Nephrotisches Syndrom – 92**
 - 2.6.1 Prinzipien und Steroidsensibilität – 92
 - 2.6.2 Steroidresistentes nephrotisches Syndrom (SRNS) – 100
 - 2.6.3 Membranöse Glomerulonephritis – 105
- 2.7 Alport Syndrom und Syndrom der dünnen Basalmembranen – 109**
- 2.8 Komplementassoziierte Nierenerkrankungen – 111**
 - 2.8.1 Das Komplementsystem – 112
 - 2.8.2 Komplementdiagnostik – 113
 - 2.8.3 Das hämolytisch-urämische Syndrom – 114
 - 2.8.4 C3-Glomerulopathie – 118
- Literatur – 122**

2.1 Hämaturie¹

Definition

Makrohämaturie Sichtbare Braun- oder Rotfärbung des Urins durch Erythrozyten.

Mikrohämaturie >5 Erythrozyten/ μ l Urin, aber keine sichtbare Rotfärbung des Urins.

Erscheinungsbild

Nicht jede Braun- oder Rotfärbung des Urins entspricht einer Makrohämaturie (■ Tab. 2.1).

Mit dem Urinteststreifen (Reaktion basierend auf der peroxidaseähnlichen Aktivität des Hämoglobins) können **Erythrozyten, freies Hämoglobin** und **Myoglobin** nachgewiesen werden, sodass bei positivem Urinteststreifen zur Differenzierung dieser drei Ursachen die Urinmikroskopie eines frisch gewonnen Urins obligat ist. Bei Nachweis von Erythrozyten in der Urinmikroskopie kann die Morphe der Erythrozyten bei der Differenzierung zwischen glomerulärer und nichtglomerulärer Erythrozyturie helfen. Akanthozyten (sog. »Mickymaus-Erythrozyten«) sind pathognomonisch für eine glomeruläre Herkunft der Erythrozyten (■ Abb. 2.1).

Der Urinteststreifen differenziert nicht zwischen Hämoglobin-, Myoglobin- und Erythrozyturie.

Daneben helfen die Urinfarbe, Erythrozytenzylinder und die Höhe der Proteinurie zusätzlich zwischen glomerulärer und nichtglomerulärer Hämaturie zu differenzieren (■ Tab. 2.2).

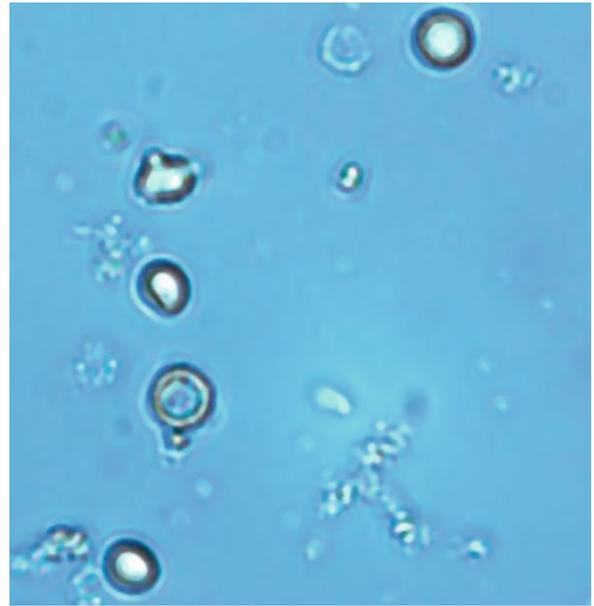
Bedeutung

Je nach Ausmaß und Dauer einer Hämaturie ist eine grobe Zuordnung zu einer potenziellen Ursache möglich (■ Tab. 2.3). Überschneidungen müssen dabei beachtet werden.

Eine genauere Differenzierung nach der Ursache setzt die Urindiagnostik, eine genaue Erhebung der Anamnese, den klinischen Untersuchungsbefund und weitere, gezielte Differenzialdiagnostik voraus (► Kap. 11, ► Abb. 11.1).

2.2 Nephritisches Syndrom²

Nierenerkrankungen, die sich am Nierenkörperchen abspielen, werden als Glomerulopathien bezeichnet. Es handelt sich um einen Oberbegriff für eine große Gruppe von Nierenerkrankungen. Häufig trifft man bei der Bezeichnung einzelner Erkrankungen auf den Begriff Glomerulonephritis, der synonym verwendet wird, obwohl nicht



■ Abb. 2.1 Normale Erythrozyten und Akanthozyten

■ Tab. 2.1 Ursachen für eine Rot- oder Braunfärbung des Urins

Endogen	
Erythrozyten	
Hämoglobin	
Myoglobin	
Stoffwechselprodukte	- Homogentisinsäure (Alkaptonurie) - Porphyrine
Amorphe Urate (Ziegelmehl)	
Exogen	
Nahrungsmittel	- Rote Beete (Betanidin) - Rhabarber (Anthronderivate) - Brombeeren - Lebensmittelfarbstoffe (z. B. Anilin)
Medikamente	- Deferoxamin - Ibuprofen - Metronidazol - Nitrofurantoin - Rifampicin - Phenytoin
Bakterien	- Serratia marcescens

immer eine primäre Entzündung zugrunde liegt. Das Risiko, im Verlauf einer Glomerulopathie eine akute oder chronische Niereninsuffizienz zu erleiden, ist groß, aber bei den verschiedenen Erkrankungen der Gruppe unterschiedlich. Die klinische Manifestation unterteilt sich in

1 Von: Lutz T. Weber

2 Von: Lutz T. Weber

Tab. 2.2 Differenzierung zwischen glomerulärer und nichtglomerulärer Hämaturie

	Glomerulär	Nichtglomerulär
Urinfarbe	(Rot)braun-Colafarben	Rosa-(hell)rot
Blutkoagel	Keine	Möglich
Erythrozytenmorphologie	Dysmorph (Akanthozyten)	Eumorph
Erythrozytenzylinder	Möglich	Keine
Proteinurie ¹	>100 mg/m ² xd	<100 mg/m ² xd

¹ als Differenzierungsmerkmal nur bei Mikrohämaturie sinnvoll, da bei Makrohämaturie falsch-positive Befunde für die Proteinurie

Tab. 2.3 Differenzialdiagnose der Hämaturie nach Ausmaß und Dauer

Rezidivierende oder intermittierende Mikrohämaturie	- Hyperkalziurie - Koagulopathie - Rezidivierende Cystitiden
Persistierende Mikrohämaturie	- Familiäre Hämaturie (Syndrom der dünnen Basalmembran) - Alport-Syndrom - Chronische Glomerulonephritis
Einmalige Episode einer Makrohämaturie über Tage bis < 2 Wochen, evtl. gefolgt von einer abklingenden Mikrohämaturie	- Cystitis - Akute Glomerulonephritis - Steinabgang
Rezidivierende Makrohämaturieschübe über 1–7 Tage mit intermittierender, rezidivierender oder persistierender Mikrohämaturie	- IgA-Nephritis - Alport-Syndrom

die nephritische und die nephrotische Verlaufsform, nicht selten mit Überschneidungen.

Definition

Das nephritische Syndrom ist ein auf einer inflammatorischen Erkrankung des Glomerulus beruhender Symptomenkomplex, der im Gegensatz zum nephrotischen Syndrom nicht einheitlich definiert ist. Das nephritische Syndrom kann folgende Symptome umfassen: arterielle Hypertonie, glomeruläre Hämaturie (Leitsymptom), Ödeme (Volhard-Trias) sowie (kleine) Proteinurie, Zylindrurie, Oligurie und Einschränkung der glomerulären Filtration (GFR) bis hin zum akuten Nierenversagen.

Erscheinungsbild

Eine Überlappung zwischen nephritischem und nephrotischem Syndrom ist möglich. Eine Einteilung kann aufgrund der Ursache (primäre oder sekundäre Glomerulonephritis, Tab. 2.4) oder des klinischen Verlaufs erfolgen, der sich akut, rapid-progressiv, rezidivierend oder im Sinne einer chronischen Glomerulonephritis manifestieren kann. Allerdings sind die Übergänge hier fließend. Grundsätzlich können alle Glomerulonephritiden einen rapid-progressiven Verlauf nehmen. Die Bezeichnung Rapid-progressive-Glomerulonephritis bezeichnet daher den Verlauf, nicht eine spezifische Ursache.

Bedeutung

➤ **Nephrotisches und nephritisches Syndrom sind klinisch definierte Symptomkomplexe. Eine Aussage über die zugrunde liegende glomeruläre Erkrankung ist z. B. eine histopathologische Untersuchung möglich. Dabei spielt der immunhistologische Nachweis evtl. Ablagerungen und deren Differenzierung eine besonders wichtige Rolle.**

Zur Abklärung der Ursache eines nephritischen Syndroms gehört daher auch die serologische Bestimmung der

Tab. 2.4 Ursachen eines nephritischen Syndroms im Kindesalter

Primäre Glomerulonephritis	Sekundäre Glomerulonephritis
IgA-Nephritis	Postinfektiöse Glomerulonephritis
Membranproliferative Glomerulonephritis (Immunkomplex vermittelte Glomerulonephritis; Komplement vermittelte Glomerulonephritis)	Purpura Schönlein-Henoch Nephritis
Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis (mit pulmonaler Hämorrhagie: Goodpasture-Syndrom)	Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematoses
	Glomerulonephritis bei Granulomatose mit Polyangiitis/mikroskopischer Polyangiitis/eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis
	Shuntnephritis

antinukleären Antikörper, ANCA, anti-DNA-Antikörper, Antibasalmembranantikörper und die Messung der Aktivität des Komplementsystems sowie der Immunglobulinkonzentrationen.

2.2.1 Postinfektiöse Glomerulonephritis

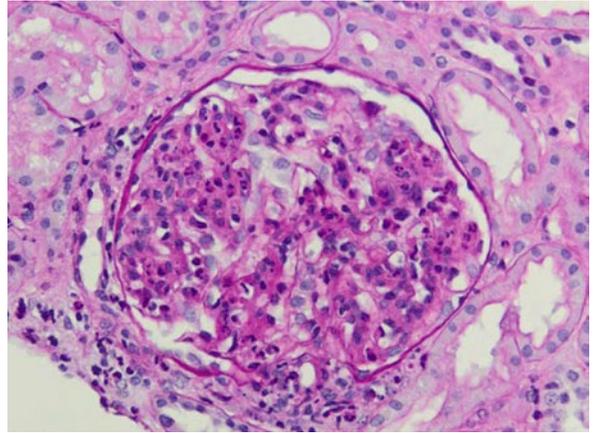
Streptokokkeninfektionen stellen eine der Hauptursachen für postinfektiöse Glomerulonephritiden in westlichen Ländern dar. Während in nördlichen Ländern am häufigsten eine Racheninfektion mit bestimmten nephritogenen Subtypen der β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A ursächlich ist, geht der Nephritis in südlichen Ländern oft einer Hautinfektion im Sinne einer Pyodermie oder Impetigo contagiosa voraus. Die Inzidenz der Poststreptokokkenglomerulonephritis in westlichen Ländern ist mit der kontinuierlichen Verbesserung der Hygiene und der medizinischen Versorgung rückläufig. Im Kindesalter tritt eine Poststreptokokkenglomerulonephritis nach ca. 10–20% aller Streptokokkeninfektionen auf, wobei der größte Teil subklinisch verläuft und nur in etwa 0,5% der Fälle eine klinisch symptomatische Glomerulonephritis auftritt. Weitere Erreger, die potenziell mit einer postinfektiösen Glomerulonephritis assoziiert sein können, sind Staphylococcus aureus, E. coli, Pseudomonaden, Proteus mirabilis, Mykoplasmen, Salmonella typhi, Herpesviren, Parvovirus B19, Coxsackie-Virus, Röteln- und Masern-Virus, Hepatitis-B-Virus sowie Parasiten wie Toxoplasma, Schistosoma und Plasmodium falciparum.

Das klinische Erscheinungsbild einer postinfektiösen Glomerulonephritis ist variabel und reicht von asymptomatischen Verläufen über eine mikroskopische Hämaturie bis hin zu einem nephritischen Syndrom. Primär nephrotische Verläufe sind selten. Die akute Morbidität kann hoch sein, die Mortalität beträgt <1% und die Prognose ist generell gutartig.

➤ **Das klinische Erscheinungsbild einer postinfektiösen Glomerulonephritis ist variabel und meist oligosymptomatisch.**

■ Ätiologie und Pathogenese

Die Poststreptokokkenglomerulonephritis ist der Prototyp einer Immunkomplexnephritis. Der wesentliche pathogenetische Mechanismus scheint eine Ablagerung nephritogener Streptokokkenantigene in der glomerulären Basalmembran mit konsekutiver Antikörperbindung *in situ* zu sein. Daneben werden die glomeruläre Ablagerung fertiger zirkulierender Immunkomplexe, Kreuzreaktionen von Antikörpern gegen Streptokokkenantigene mit glomerulärer Strukturen sowie eine Autoimmunität durch veränderte



■ **Abb. 2.2** Lichtmikroskopische Veränderungen bei infektassoziierter (postinfektiöser) Glomerulonephritis (PAS, $\times 40$): Intrakapilläre Proliferation mit Vermehrung intrakapillärer neutrophiler Granulozyten. Periglomeruläres Ödem und Entzündung

renale Antigene diskutiert. Die wahrscheinlichsten Streptokokkenantigene sind der nephritisassoziierte Plasminrezeptor und v. a. das pyrogene Streptokokkenexotoxin B. Diagnostisch wichtig ist, dass beide Antigene den alternativen Komplementweg aktivieren.

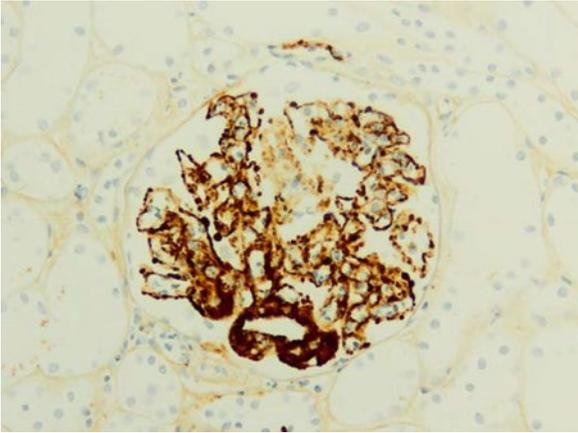
Histologisch charakteristisch für die Poststreptokokkenglomerulonephritis sind höckerförmige subepitheliale Ablagerungen (»humps«), die IgG und C3 entsprechen und klinisch zu einem epithelialen Zellschaden mit konsekutiver Proteinurie führen. Immunkomplexablagerungen finden sich auch subendothelial und führen klinisch zur Hämaturie und dem renalen Funktionsverlust (■ Abb. 2.2, ■ Abb. 2.3 und ■ Abb. 2.4).

➤ **Subepitheliale Immunkomplexablagerungen, sog. »humps«, sind charakteristisch für die Poststreptokokkenglomerulonephritis.**

■ Klinische Symptome

Die Poststreptokokkenglomerulonephritis betrifft überwiegend Kinder zwischen 3 und 12 Jahren mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Das Intervall zur akuten Nephritis beträgt 1–2 Wochen nach streptokokkeninduzierter Pharyngitis und 3–6 Wochen nach streptokokkeninduzierter Hautinfektion. Die postinfektiöse Glomerulonephritis anderer mikrobieller Ursache verläuft klinisch vergleichbar, allerdings fehlen sowohl Anamnese als auch der serologische Nachweis einer vorangegangenen Streptokokkeninfektion.

Klinisch finden sich im Vollbild typischerweise ein akutes nephritisches Syndrom, eine Oligurie und meist periorbitale Ödeme, die durch eine Natrium- und Wasserretention verursacht werden. Die Erythrozyturie zeigt sich



■ **Abb. 2.3** Charakteristische immunhistologische Veränderungen bei Infekt-assoziiierter (postinfektiöser) Glomerulonephritis (C3c, $\times 40$): Granuläre, teils girkelartige C3c-Ablagerungen entlang der glomerulären Basalmembranen

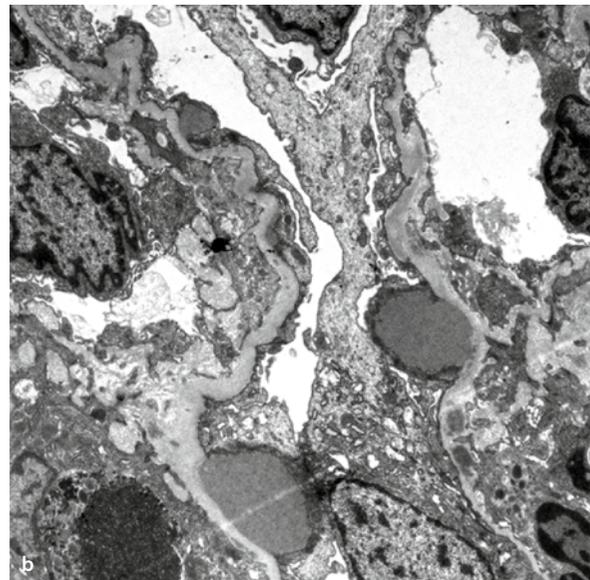
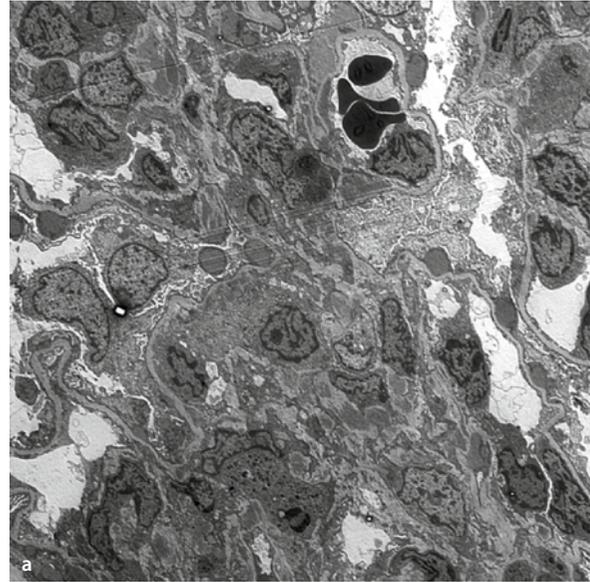
in 30–50% der Fälle als glomeruläre Makrohämaturie. Subklinische Verläufe sind dagegen durch eine isolierte glomeruläre Mikrohämaturie gekennzeichnet. Unspezifische Begleitsymptome der Glomerulonephritis sind Abgeschlagenheit, Schwäche, Übelkeit und bei 5–10% der Patienten Flankenschmerzen, möglicherweise durch eine Dehnung der Nierenkapsel im Rahmen des akuten entzündlichen Prozesses.

In schweren Fällen kann eine respiratorische Insuffizienz durch pulmonale Wasserablagerungen entstehen. Die arterielle Hypertension findet sich bei 50–90% der Patienten und kann in seltenen Fällen (0,5–10%) zu einem enzephalopathischen Bild mit Kopfschmerzen, Somnolenz, Amaurosis, Aphasie, Vigilanzstörungen und Krampfanfällen führen (■ Tab. 2.5).

■ Diagnostik

Die Diagnose basiert auf den typischen Befunden des akuten nephritischen Syndroms. Besondere Bedeutung hat hierbei der Nachweis einer Hämaturie glomerulären Ursprungs mit Akanthozyten und Erythrozytenzylindern. Eine Proteinurie variablen Ausmaßes ist meist vorhanden.

Bei ca. 90% aller Patienten ist ein erniedrigtes C3-Komplementprotein bzw. eine erniedrigte Komplementgesamtaktivität (CH50) im Serum zu beobachten. Typischerweise normalisiert sich die C3-Konzentration im Serum innerhalb von wenigen Wochen. Bei Persistenz der C3-Erniedrigung über mehr als 4–6 Wochen müssen differenzialdiagnostisch eine membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) oder ein systemischer Lupus erythematosus ausgeschlossen werden (► Abschn. 2.4). Der direkte Streptokokkennachweis gelingt nur selten. Einzelne oder mehrere Typen von Streptokokkenantikörpern sind bei praktisch allen Patienten erhöht, jedoch nicht spezifisch,



■ **Abb. 2.4** Charakteristische elektronenmikroskopische Veränderungen bei infektassoziiierter (postinfektiöser) Glomerulonephritis (Ultradünnschnitte): Subepitheliale osmiophile Depositen (sog. »humps«) mit Fußfortsatzverschmelzung der darüberliegenden Podozyten sowie geringen mesangialen und subendothelialen Depositen. a $\times 2.000$ und b $\times 5.000$

da erhöhte Antistreptolysin-O-Titer auch nach Infektionen mit nichtnephritogenen Streptokokkentypen zu finden sind. Der Streptozym-Test (Antistreptolysin, Antihyaluronidase, Antistreptokinase, Antinicotinamidadeninucleotidase, Anti-DNAse B) ist zwar bei 95% der Patienten mit Pharyngitis und 80% der Patienten mit Hautinfektion positiv, wird aber labortechnisch kaum angeboten. Klinisch ist werden daher meist Antikörper gegen Streptolysin, DNAse B und Hyaluronidase nachgewiesen.

Tab. 2.5 Symptomenfrequenz bei Poststreptokokkenglomerulonephritis. (Mod. nach Schärer u. Mehls 2002)

Symptom	Häufigkeit (%)
Makrohämaturie	79
Mikrohämaturie	17
Proteinurie	79
Proteinurie 1–5 g/m ² /Tag	24
Proteinurie >5 g/m ² /Tag	1
Nephrotisches Syndrom	6
Ödeme	46
Komplement-C3-Erniedrigung	64–90
Hypertonie	59
ZNS-Symptome (einschließlich Kopfschmerz, Erbrechen)	33

Bei einer typischen klinischen und laborchemischen Befundkonstellation kann angesichts der guten Prognose in der Regel auf eine Nierenbiopsie verzichtet werden. Indikationen für eine Nierenbiopsie sind atypische Verlaufsformen, klinische oder serologische Hinweise auf das Vorliegen einer Systemerkrankung, Oligurie über mehr als eine Woche, rapid-progredienter Nierenfunktionsverlust und der Verdacht auf eine MPGN oder Lupusnephritis (■ Abb. 2.5).

■ Therapie

Die Elimination des auslösenden Antigens durch die Behandlung der zugrundeliegenden Infektion steht an erster

Stelle; in der Regel wird bei anamnestischer oder serologischer Dokumentation einer Streptokokkeninfektion eine Therapie mit oralem Penicillin V über einen Zeitraum von 10 Tagen verabreicht. Symptomatisch wird das typische akute nephritische Syndrom mit einer Einschränkung der Flüssigkeitsausscheidung bei exakter Flüssigkeitsbilanzierung (Einfuhr = Ausfuhr plus Perspiratio insensibilis) durch eine Einschränkung der Natrium- und Wasserzufuhr behandelt. Kommt es bei Oligurie dennoch zu einer Überwässerung, ist eine diuretische Therapie mit Schleifendiuretika erforderlich. Einige Patienten benötigen eine Dialysetherapie in der akuten Erkrankungsphase (► Kap. 8).

Eine arterielle Hypertonie muss effektiv behandelt werden, um das Risiko einer enzephalopathischen Krise zu vermindern. Kalziumantagonisten sind sinnvolle Akutmedikamente, ACE-Inhibitoren sollten hinsichtlich des Hyperkaliämierisikos vorsichtig eingesetzt werden (► Kap. 7). Eine immunsuppressive Therapie im Sinne von Methylprednisolonstößen (0,5–1 g/1,73 m² KOF für 3–5 Tage) ist nur in Ausnahmefällen bei pathologisch-anatomischem Nachweis von mehr als 30% Halbmondformationen indiziert. Allerdings ist weder hier noch bei den seltenen Fällen eines rapid progressiven Verlaufs eine eindeutige Effektivität belegt.

■ Prognose

Die Prognose ist in der Regel günstig und eine Restitutio ad integrum wird rasch, innerhalb von 3–4 Wochen, erreicht. Bei Oligo-/Anurie setzt die Diurese typischerweise innerhalb einer Woche wieder ein. Prognostisch besteht ein erhöhtes Risiko für einen persistierenden Nierenschaden bei fehlender Rückbildung der Proteinurie oder Nierenfunktionseinschränkung innerhalb weniger

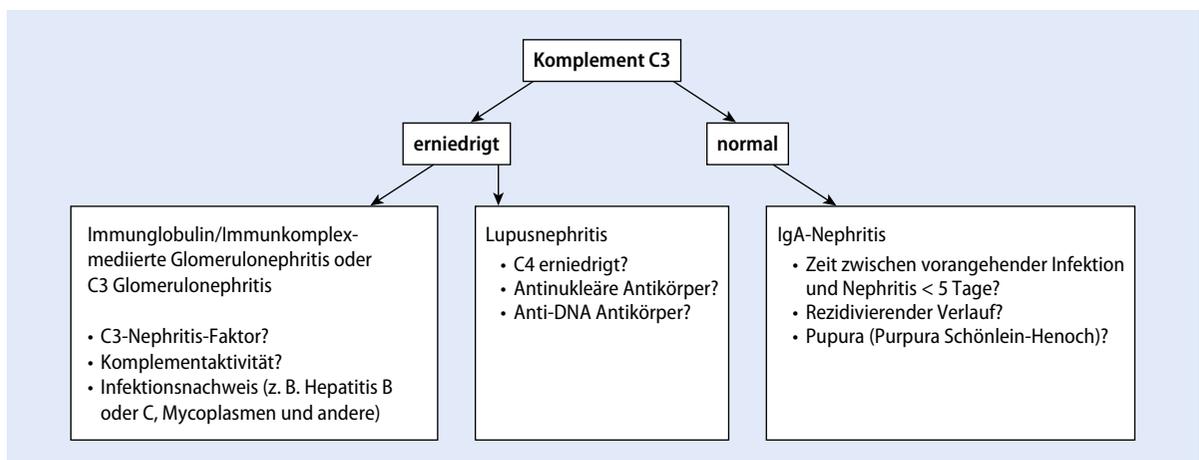


Abb. 2.5 Differenzialdiagnose der postinfektiösen Glomerulonephritis. Bei progressiver Erkrankung über mehr als 2 Wochen und persistierendem nephritischem Syndrom über 4–6 Wochen

Wochen, initialer Oligoanurie für mehr als 9 Tage oder nephrotischem Syndrom. Eine chronische Nierenerkrankung resultiert in weniger als 2% der Fälle durch eine erhebliche irreversible Schädigung von Nephronen in der Akutphase. Die Rückbildung der Hämaturie sowie der Nierenfunktionseinschränkung scheint ihr histologisches Korrelat im Abbau der subendothelialen Immunkomplexe zu finden, wohingegen der Rückgang der Proteinurie vom Abbau der subepithelialen Ablagerungen abhängt, der langsamer erfolgt. Eine geringfügige Proteinurie besteht bei 15% nach 3 Jahren und bei 2% nach 7–10 Jahren fort. Auch wird klinisch nicht selten eine isolierte Mikrohämaturie noch Monate nach der Erstmanifestation beobachtet.

Die Rekurrenz einer Poststreptokokkenglomerulonephritis ist eine Rarität.

➤ **Die Prognose einer postinfektiösen Glomerulonephritis ist gut und eine Erholung tritt in der Regel innerhalb von 4 Wochen ein.**

2.3 Purpura Schönlein-Henoch Nephritis und IgA-Nephritis³

■ Definition

■ Purpura Schönlein-Henoch Nephritis

Die Purpura Schönlein-Henoch Nephritis (PSHN) stellt die Nierenbeteiligung der Purpura Schönlein-Henoch Erkrankung (PSH) dar. Die PSH ist eine systemische leukozytoklastische Vaskulitis, die eine Vielzahl verschiedener Organe betreffen kann. Zwingend erforderlich zur Diagnose einer PSH ist das Auftreten einer Purpura, die mit palpablen kutanen Effloreszenzen einhergeht. Weitere typische Symptome sind diffuse kolikartige abdominale Schmerzen, akute Arthritiden oder Arthralgien und eine Nierenbeteiligung, die bei Auftreten einer Hämaturie und/oder Proteinurie diagnostiziert wird. Neben diesen typischen Organmanifestationen können in seltenen Fällen auch andere Organe wie das Herz, das Zentralnervensystem oder das Auge betroffen sein.

Histologisch ist die PSH durch den Nachweis einer leukozytoklastischen Vaskulitis mit Ablagerungen IgA-enthaltender Immunkomplexe im Bereich der Arteriolen, Kapillaren und Venolen charakterisiert. In der Regel kann die PSH aufgrund der typischen Symptomkonstellation im Kindes- und Jugendalter ohne Gewebsbiopsie diagnostiziert werden. Eine beweisende histologische Untersuchung ist nur in atypischen Präsentationen und Verläufen erforderlich. Die Nierenbeteiligung, die im Rahmen der PSH auftritt (PSHN), ist eine Glomerulonephritis, die

durch Ablagerung von IgA-Immunkomplexen in den Glomeruli ausgelöst wird.

■ IgA-Nephritis

Die IgA-Nephritis ist histologisch durch eine mesangiale Zell- und Matrixvermehrung und immunhistologisch durch den Nachweis von dominanten oder kodominanten glomerulären IgA- und C3c-Ablagerungen bei Abschluss einer Lupus-Nephritis definiert (Roberts et al. 2009). Die glomeruläre Histopathologie ist identisch mit den Veränderungen bei der Purpura Schönlein-Henoch Nephritis, die sich von der IgA-Nephritis daher nur klinisch durch das Vorliegen der typischen extrarenalen Symptome abgrenzen lässt. Klinisch ist die IgA-Nephritis aufgrund des Fehlens extrarenaler Symptome nicht sicher von Glomerulonephritiden anderer Ätiologie zu trennen, weshalb zur Diagnosesicherung eine Nierenbiopsie erforderlich ist. Die typische klinische Präsentation sind rezidivierende Makrohämaturien, die meist im Zusammenhang mit Infektionen der oberen Luftwege auftreten. Manche Autoren sprechen in Anlehnung der englischen Bezeichnung »IgA-nephropathy« von einer IgA-Nephropathie. Wegen des entzündlichen Charakters der Erkrankung wird in diesem Buch der Begriff IgA-Nephritis verwendet.

■ Epidemiologie

■ Purpura Schönlein-Henoch Nephritis

Die PSH ist die häufigste systemische Vaskulitis im Kindesalter. Die Häufigkeit liegt je nach untersuchter Population zwischen 6 und 24 Fällen je 100.000 Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren. Am häufigsten tritt die Erkrankung im Alter von 4–7 Jahren auf. In diesem Alter erkranken bis zu 70 von 100.000 Kindern pro Jahr. Ein ethnischer Einfluss auf das Erkrankungsrisiko kann als gesichert gelten, da die Inzidenz in verschiedenen ethnischen Gruppen verschieden ist, wobei asiatische Kinder am häufigsten betroffen sind (Gardner-Medwin et al. 2002). In der Regel geht der PSH eine Infektion der Luftwege voraus und eine große Zahl verschiedener viraler und bakterieller Pathogene wurde als möglicher Auslöser vermutet. 30–50% der Patienten mit PSH weisen eine Nierenbeteiligung auf, wobei diese sich in den meisten Fällen nur durch eine Mikrohämaturie manifestiert, die mit einer geringen Proteinurie einhergehen kann.

■ IgA-Nephritis

Da die Zahlen zum Vorkommen der IgA-Nephritis stark von der Nierenbiopsiefrequenz in den unterschiedlichen Gesundheitssystemen abhängen, ist das unterschiedliche Vorkommen in verschiedenen ethnischen Gruppen schwierig genau zu beziffern. Insgesamt scheint sie ebenso wie die PSHN bei kaukasischen und asiatischen Patienten

häufiger vorzukommen als bei Afroamerikanern. Die IgA-Nephritis tritt beim männlichen Geschlecht häufiger auf und wird typischerweise im 2. und 3. Lebensjahrzehnt diagnostiziert. Eine Erstmanifestation kann jedoch in allen Lebensaltern vorkommen. In der Gesamtbevölkerung der entwickelten Länder ist die IgA-Nephritis die häufigste Form der Glomerulonephritis. Bei der Untersuchung postmortalen Nieren fanden sich IgA-Ablagerungen in $\geq 2\%$ der Bevölkerung, sodass ein hoher Prozentsatz klinisch inapparenter IgA-Nephritiden vermutet wird.

■ Ätiologie und Pathogenese

Trotz der klinisch unterschiedlichen Präsentation sind nach heutiger Kenntnis die Ätiologie und die Pathophysiologie der Purpura Schönlein-Henoch Nephritis nicht von der der IgA-Nephritis zu unterscheiden und beide werden daher gemeinsam beschrieben. Die Mehrzahl der Patienten mit PSHN, die nach 2–9 Jahren rebiopsiert wurden, zeigten persistierende glomeruläre IgA-Ablagerungen und eine mesangiale Proliferation, vereinbar mit der Diagnose einer IgA-Nephritis. Sowohl die PSHN als auch die IgA-Nephritis können nach Nierentransplantation im Transplantat rekurren. Nieren mit milder IgA-Nephritis sind als Transplantat verwendet worden und die histologisch nachweisbaren IgA-Immunkomplexe waren nach Transplantation rückläufig, sodass eine extrarenale Quelle der IgA-Immunkomplexe angenommen werden kann.

Bei beiden Erkrankungen lassen sich aberrant glykosilierte IgA1-Moleküle nachweisen. Das Fehlen eines oder mehrerer sialysierter Galaktosemoleküle in der konstanten Region des IgA1 fördert die Bildung von IgA-IgA- oder IgA-IgG-Immunkomplexen unterschiedlicher Größe. Es wird angenommen, dass diese Immunkomplexe von hepatischen Rezeptoren nicht mehr gebunden und aufgenommen werden können, sodass sie in höherer Konzentration intravaskulär zirkulieren und sich in den Glomeruli ablagern (Mestecky et al. 2013). Kultivierte Mesangialzellen waren in vitro durch IgA-Immunkomplexe von >800 kDa stimulierbar, sodass die IgA-Ablagerungen ursächlich für die glomeruläre mesangiale Expansion sein könnten. Zusätzlich zur IgA-Deposition scheint das Komplementsystem in der Pathophysiologie der IgA-Nephritis eine Rolle zu spielen. In einem Mausmodell der IgA-Nephritis waren sowohl C3 als auch IgG notwendig zur Entwicklung einer Nephritis. Beim Menschen ist dieser Zusammenhang bisher nicht nachgewiesen, aber die Ablagerung von mannosebindendem Lektin korreliert mit der Ausprägung der Nephritis bei der PSHN.

Genomweite Assoziierungsstudien haben mehrere Suszeptibilitätsgene für die Entwicklung einer IgA-Nephritis identifizieren können. Eine Deletion von CFHR1 und CFHR3 hatte einen protektiven Effekt, wodurch eine Rolle

des Komplementsystems in der Pathophysiologie ebenfalls wahrscheinlich wird. Da die Zahl der Patienten mit ausgeprägter PSHN geringer als die Zahl der Patienten mit IgA-Nephritis ist, wurden bei der PSHN bisher keine genomweiten Assoziationsstudien durchgeführt. Auf der anderen Seite wird die Bildung aberrant glykosilierter IgA1-Moleküle sowohl bei der PSHN als auch der IgAN auf die nächste Generation vererbt, sodass bei beiden Erkrankungen eine genetische Prädisposition angenommen wird. Die aktuelle Hypothese zur Pathophysiologie der PSHN und IgA-Nephritis geht davon aus, dass bei genetisch prädisponierten Patienten Immunstimuli, insbesondere Infektionen der oberen Luftwege, zur vermehrten Bildung von aberrant glykosilierten IgA1-Molekülen mit Formierung von IgA-Immunkomplexen führen und diese über die glomeruläre Deposition eine Glomerulonephritis auslösen können.

➤ **Bei Patienten mit IgA-Nephritis und Purpura Schönlein-Henoch Nephritis lassen sich aberrant glykosilierte IgA1-Moleküle nachweisen. Beide Erkrankungen werden durch die Ablagerung von IgA1-enthaltenden Immunkomplexen ausgelöst.**

■ Klinische Präsentation

■ Purpura Schönlein-Henoch Nephritis

In den meisten Fällen ist die PSHN mild ausgeprägt und es muss nur der Verlauf beobachtet werden. In ca. 20% der Patienten mit PSHN manifestiert sich jedoch eine ausgeprägte Glomerulonephritis, die sowohl zu einem nephrotischen, nephritischen oder nephritisch-nephrotischem Syndrom führen kann. Die Nierenbeteiligung tritt hierbei nicht immer zeitgleich mit dem Maximum der anderen PSH-Symptome auf, sondern wird in manchen Fällen erst in den auf die Erstmanifestation der PSH folgenden Wochen intensiver, wenn andere Symptome sich bereits abschwächen. Daher werden bei jeder PSH-Erkrankung Urinkontrollen über 6 Monate nach dem Auftreten der PSH empfohlen. 85% der Nephritiden manifestieren sich innerhalb von 4 Wochen, 91% innerhalb von 6 Wochen und 97% innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose der PSH, sodass mit den empfohlenen Urinkontrollen über 6 Monate 97% aller Nierenbeteiligungen der PSH erfasst werden (Narchi et al. 2005). Bei rezidivierendem Verlauf der PSH ist das Risiko einer Glomerulonephritis erhöht und Urinuntersuchungen sind bis zum endgültigen Abklingen der extrarenalen Symptome, mindestens jedoch für 6 Monate indiziert.

➤ **Eine Purpura Schönlein-Henoch Nephritis kann sich bis zu 6 Monate nach Auftreten der Purpura entwickeln.**

■ ■ IgA-Nephritis

Auch bei der IgA-Nephritis können im Kindes- und Jugendalter alle Verlaufsformen eines nephrotischen, nephritischen oder nephritisch-nephrotischen Syndroms auftreten. Im Gegensatz zur PSHN ist jedoch ein langfristig rezidivierender Verlauf typisch. Nach Abklingen der akuten Episoden bleibt im Kindes- und Jugendalter häufig keine oder nur eine geringe Urinpathologie zurück. Nach längerem Krankheitsverlauf entwickeln sich aber in der Mehrzahl der Patienten chronische glomeruläre Schäden, die zu einer persistierenden Proteinurie und Nierenfunktionseinschränkung führen (► Verlauf und Prognose).

■ Klinische Diagnostik

■ ■ Purpura Schönlein-Henoch Nephritis

Die Purpura Schönlein-Henoch Nephritis ist im Kindes- und Jugendalter klinisch durch die typischen Hauteffloreszenzen der PSH meist eindeutig diagnostizierbar. Beweisende diagnostische Marker gibt es außer dem Nachweis der IgA-Ablagerungen in einer Gewebebiopsie nicht. In 15–50(–70)% der Fälle findet sich eine Erhöhung des Serum-IgA. Da im Ausnahmefall auch andere Kleingefäßvaskulitiden eine Glomerulonephritis zusammen mit ähnlichen systemischen Symptomen verursachen können, sollte aber in jedem Fall das Vorliegen von Markern für einen systemischen Lupus erythematodes (ANA-Titer, ds-DNA Antikörper) oder eine ANCA-assoziierte Vaskulitis (ANCA-Titer, ggf. MPO- und PR3-Antikörpertiter) ausgeschlossen werden.

Eine Nierenbiopsie ist zur Sicherung der Diagnose einer PSHN selten erforderlich und ist in Fällen einer nur milden Nephritis mit gutartigem Verlauf nicht notwendig. Da jedoch neben der klinischen Präsentation bei der PSHN auch der Grad der Nierenbeteiligung mit der Prognose korreliert, ist bei einer ausgeprägten Nephritis eine Nierenbiopsie zur Abschätzung der renalen Prognose empfohlen. Die aktuelle Therapieempfehlung berücksichtigt die Ergebnisse der Nierenbiopsie, da es viele Hinweise für einen günstigen Einfluss einer immunsuppressiven Therapie auf die Prognose der Glomerulonephritis gibt (GPN et al. 2013). Daher wird bei großer Proteinurie und/oder Nierenfunktionseinschränkung die Durchführung einer Nierenbiopsie empfohlen. Prospektive Studien zur prognostischen Aussagekraft der nierenhistologischen Befunde liegen bei der PSHN bisher nicht vor.

■ ■ IgA-Nephritis

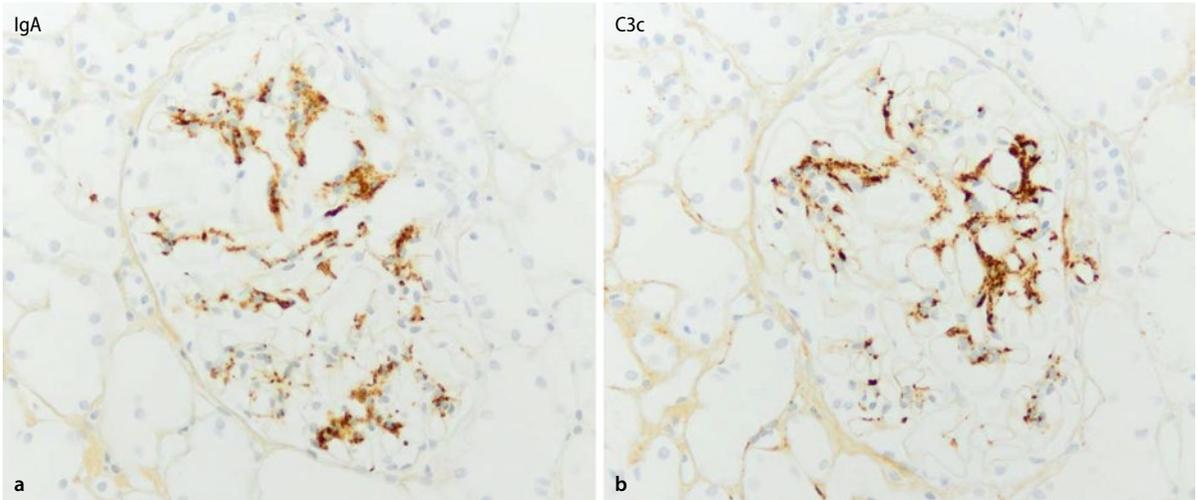
Bei der IgA-Nephritis liegt eine isolierte Glomerulonephritis vor, die nur durch eine Nierenbiopsie von anderen Formen einer Glomerulonephritis unterschieden werden kann. Zwar findet sich auch hier häufig eine IgA-Erhöpfung im Serum, aber durch diesen Befund und den klinischen Verlauf kann die IgA-Nephritis nicht sicher von anderen

Atiologien abgegrenzt werden. Wann die Indikation zu einer Nierenbiopsie bei milden Verläufen gestellt wird, ist unterschiedlich. Unstrittig ist die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie bei Vorliegen einer großen Proteinurie, eines nephrotischen Syndroms oder einer Nierenfunktionseinschränkung. Bei Patienten mit einer ausschließlichen Hämaturie ohne Proteinurie ist eine Verlaufsbeobachtung zunächst ausreichend. Sollte sich allerdings längerfristig eine zusätzliche Proteinurie nachweisen lassen, kann eine Nierenbiopsie zur Diagnosestellung und Prognoseabschätzung sinnvoll sein. Aufgrund des nachgewiesenen positiven Effekts einer ACE-Hemmer Therapie kann diese bei gesicherter Diagnose und persistierender Proteinurie großzügig eingesetzt werden.

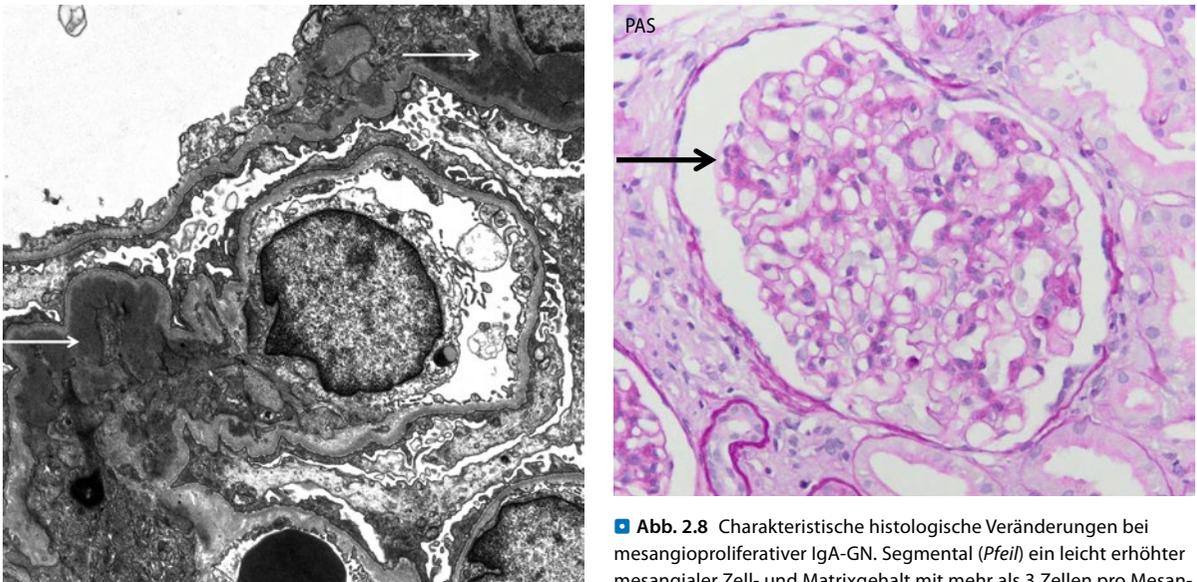
■ Histopathologie

Der diagnostische Nachweis der dominanten oder kodo-dominanten granulären mesangialen IgA-Ablagerungen bei der IgA-Nephritis oder der PSHN erfolgt üblicherweise mittels Immunhistologie oder Immunfluoreszenz, wobei häufig auch mesangiale Ablagerungen von Komplement C3c nachgewiesen werden können (■ Abb. 2.6). In der Elektronenmikroskopie lassen sich die Immundeposits überwiegend dem Mesangium zuordnen (■ Abb. 2.7, *Pfeil*). Zusätzlich wurden weitere histologische Merkmale der IgA-Nephritis unter Mitwirkung zahlreicher Nephro-pathologen auf internationaler Ebene neu klassifiziert, um eine prognostische Aussage der Nierenhistologie zu erlauben (Roberts et al. 2009). Die Oxford-Klassifikation stellt seitdem den Standard der histologischen Beurteilung der IgA-Nephritis dar. Hierbei werden die histologisch definierten Merkmale der mesangialen Hyperzellularität (M), der endokapillären Hyperzellularität (E), der segmentalen Glomerulosklerose (S) und der tubulären Atrophie/Interstitiellen Fibrose (T) quantitativ eingeschätzt und im sog. MEST-Score angegeben. Den Merkmalen M, E und S wird ein Score von 0 (bei fehlendem Merkmal) oder 1 (bei vorhandenem Merkmal) zugeteilt (■ Abb. 2.8 und ■ Tab. 2.6). Ein höherer Score ist bei jedem Merkmal mit einer schlechteren Prognose für die Nierenfunktion assoziiert, wobei dies bei der endokapillären Hyperzellularität nur bei Patienten ohne immunsuppressive Therapie nachweisbar war. Die Patientenpopulation umfasste auch Kinder und Jugendliche mit IgA-Nephritis und in folgenden Untersuchungen konnte die Validität der Oxford-Klassifikation auch an ausschließlich pädiatrischen IgA-Nephritis-Patienten gezeigt werden.

Da Patienten mit IgA-Nephritis häufig einen chronischen subakuten Verlauf zeigen, waren Zeichen einer aggressiven Nephritis wie z. B. zelluläre glomeruläre Halbmonde in der untersuchten Population zu selten, um als signifikanter Risikofaktor in den erarbeiteten Score einzugehen. Die PSHN zeigt häufig ausgeprägte akute histo-



■ **Abb. 2.6** Typisches granuläres Ablagerungsmuster im Mesangium für IgA und C3c bei IgA-GN. **a** IgA (×40) und **b** C3c (×40)



■ **Abb. 2.7** Charakteristische elektronenmikroskopische Befunde bei IgA-GN mit elektronendichten (osmiophilen) Depositen im Mesangium (*Pfeil*)

■ **Abb. 2.8** Charakteristische histologische Veränderungen bei mesangioproliferativer IgA-GN. Segmental (*Pfeil*) ein leicht erhöhter mesangialer Zell- und Matrixgehalt mit mehr als 3 Zellen pro Mesangiumfeld. Keine endokapilläre oder extrakapilläre Proliferation, keine segmentale Sklerose, keine signifikante Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose (PAS, ×40). Oxford-Klassifikation: M1E0S0T0

logische Veränderungen mit fibrinoiden Nekrosen des Kapillarkonvoluts und zellreichen extrakapillären Proliferationen, während die Ablagerungen von IgA und C3c vergleichbar mit der IgA-Nephritis sind (■ **Abb. 2.9**). Anders als für die IgA-Nephritis gibt es daher bei der PSHN keinen, an einer Patientenpopulation prognostisch evaluierten histologischen Score. Traditionell wurde bei der PSHN seit der Publikation der ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) – Klassifikation der prozentuale Anteil der Halbmonde in der Nierenbiopsie als Marker des Schweregrades der Nephritis und der renalen

Prognose verwendet, wobei jedoch nicht zwischen akuten und fibrosierten Halbmonden unterschieden wurde. Die meisten bisher publizierten retrospektiven Analysen konnten eine Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil der Halbmonde und der Langzeitprognose finden. Da beim einzelnen Patienten das Ergebnis der Nierenbiopsie jedoch sowohl vom Zeitpunkt der Nierenbiopsie als auch vom getroffenen Gewebereich abhängt, ist die prognostische Aussagekraft der überwiegend akuten histologischen Veränderungen bei der PSHN jedoch möglicherweise begrenzt und manche Autoren halten den klinischen

Tab. 2.6 Definition der pathologischen Variablen der Oxford-Klassifikation der IgA-GN (Mod. nach Roberts et al, 2009)

Variable	Definition	Score
Mesangiale Hyperzellularität	<4 Mesangialzellen/Mesangiumfeld = 0 4–5 Mesangialzellen/Mesangiumfeld = 1 6–7 Mesangialzellen/Mesangiumfeld = 2 >8 Mesangialzellen/Mesangiumfeld = 3	M0 ≤ 0,5 M1 > 0,5 ^a
Segmentale Glomerulosklerose	Jegliche Sklerose, die nicht das ganze Kapillarkonvolut betrifft, oder das Vorhandensein einer Kapseladhäsion	S0: fehlt S1: vorhanden
Endokapilläre Hyperzellularität	Hyperzellularität durch erhöhte intrakapilläre Zellzahl, die zu einer Verlegung der glomerulären Kapillarlumen führt	E0: fehlt E1: vorhanden
Tubulusatrophie/interstitielle Fibrose	Prozentsatz der Tubulusatrophie oder der interstitiellen Fibrose der Rinde (was größer ist)	0–25% → T0 26–50% → T1 >50% → T2

^a Der mesangiale Hyperzellularitätsscore sollte an PAS-Schnitten ermittelt werden. Falls mehr als die Hälfte der Glomeruli mehr als 3 Zellen pro Mesangiumfeld zeigen, wird dies als M1 kategorisiert. Daher ist eine formale Mesangialzellzählung nicht immer notwendig

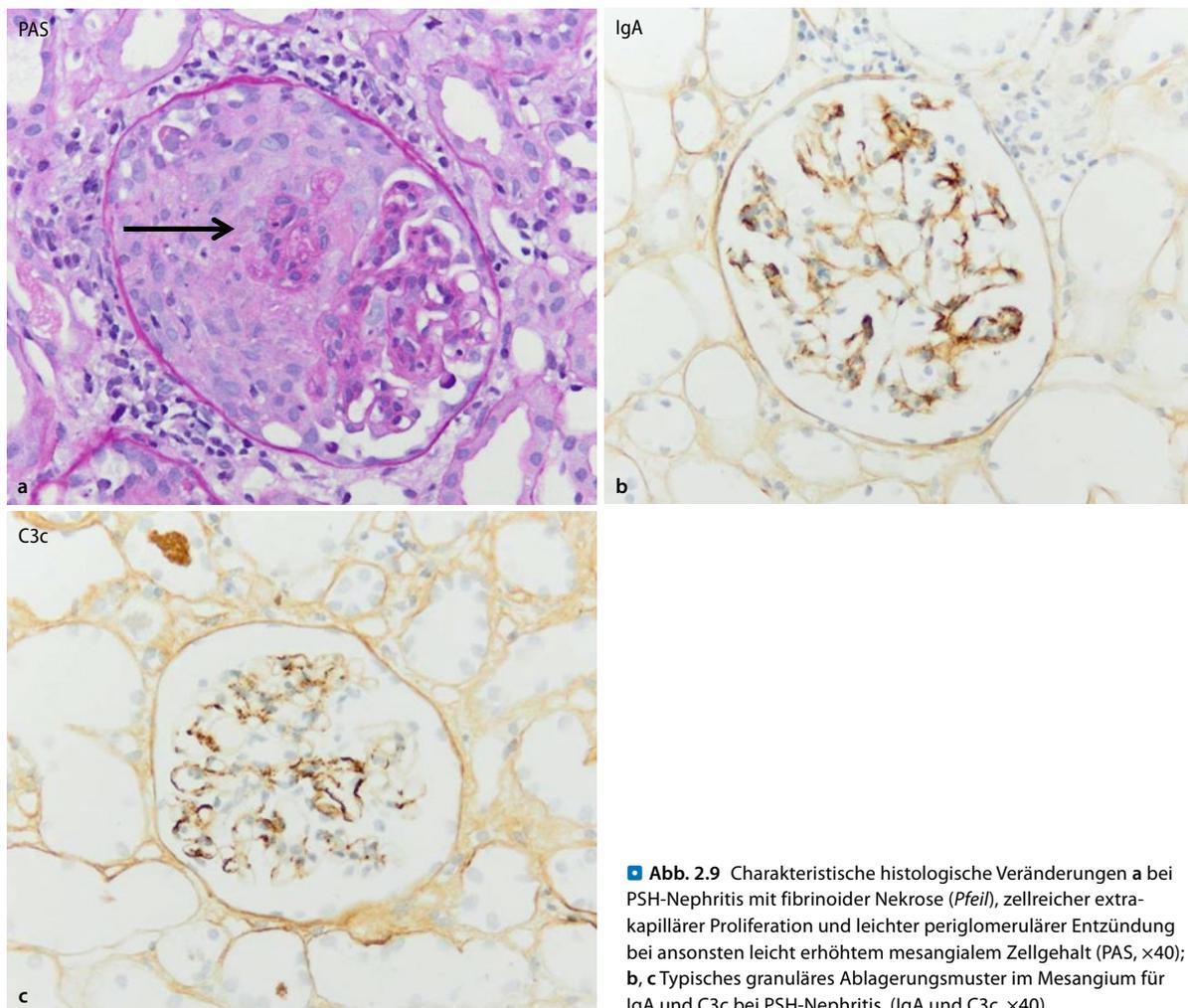


Abb. 2.9 Charakteristische histologische Veränderungen **a** bei PSH-Nephritis mit fibrinoider Nekrose (*Pfeil*), zellreicher extrakapillärer Proliferation und leichter periglomerulärer Entzündung bei ansonsten leicht erhöhtem mesangialem Zellgehalt (PAS, $\times 40$); **b, c** Typisches granuläres Ablagerungsmuster im Mesangium für IgA und C3c bei PSH-Nephritis. (IgA und C3c, $\times 40$)

Ausprägungsgrad der Nephritis für prognostisch relevanter als die Nierenhistologie.

➤ **Bei der histologischen Beurteilung der IgA-Nephritis wird die MEST-Klassifikation verwendet. Für die Purpura Schönlein-Henoch Nephritis ist diese Klassifikation nicht evaluiert.**

■ Therapie

Die Therapieentscheidung richtet sich bei beiden Erkrankungen nach der Ausprägung der klinischen Manifestation und des histologischen Befundes. Der positive Effekt von ACE-Hemmern auf die Proteinurie wurde in einer prospektiven Studie bei Kindern mit IgA-Nephritis nachgewiesen, sodass die Verwendung von ACE-Hemmern bei Vorliegen einer Proteinurie bei beiden Erkrankungen empfohlen wird. Da der individuelle Krankheitsverlauf und die langfristige Prognose sehr variabel sind (▶ Verlauf und Prognose), liegen darüber hinaus keine evidenzbasierten Therapieschemata vor. Die Therapieempfehlungen für die PSHN orientieren sich daher an den Ergebnissen kleiner, meist unkontrollierter und retrospektiver Studien. Entsprechend dem Hauptmanifestationsalter beider Krankheiten wurden PSHN-Studien fast ausschließlich im Kindesalter und IgA-Nephritis-Studien meist im Erwachsenenalter durchgeführt.

Aufgrund der weitgehend identischen Pathophysiologie werden jedoch nachgewiesene positive Therapieeffekte bei der IgA-Nephritis des Erwachsenen auch bei der PSHN des Kindesalters angenommen. Da bei Erwachsenen in einer randomisierten IgA-Nephritis Studie ein positiver Effekt einer 6-monatigen Kortikosteroidtherapie mit signifikant weniger Nierenversagen und Proteinurie 10 Jahre nach Therapie gezeigt wurde, sind Kortikosteroide Teil der empfohlenen Behandlungsregime.

In Analogie zu Therapieempfehlungen für andere Glomerulonephritiden und aufgrund berichteter positiver Effekte in einzelnen Fallserien wird Cyclophosphamid bei Fällen mit Nierenversagen oder sehr ausgeprägten akuten histologischen Veränderungen eingesetzt. Eine Vielzahl anderer Immunsuppressiva einschließlich Azathioprin, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Rituximab wurden als effektiv in kleinen Fallserien oder bei einzelnen Patienten beschrieben. Die bislang beste Evidenz zu einem positiven Therapieeffekt bei der pädiatrischen PSHN findet sich abgesehen von den Kortikosteroiden für Cyclosporin A, das in einer kleinen prospektiven randomisierten Studie mit 15 Patienten ebenso effektiv war wie eine intravenöse Kortikoidtherapie, wobei jedoch keine Kontrollgruppe ohne Therapie eingeschlossen wurde. Eine kleine Fallserie beschrieb den sehr frühen Einsatz von Plasmapherese als effektiv auch ohne begleitende Immunsuppression. Aufgrund der bisherigen Studien sind

unterschiedliche therapeutische Strategien begründbar. Die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie hat daher Konsensempfehlungen zur Therapie der PSHN verfasst, die durch die Vereinheitlichung des Vorgehens als Basis für künftige Auswertungen dienen könnte (GPN et al. 2013). Die nach klinischer Manifestation und Biopsieergebnis stratifizierten therapeutischen Empfehlungen sind unter den Therapiealgorithmen aufgeführt (▶ Kap. 10, ▶ Abb. 10.4, ▶ Abb. 10.5, ▶ Abb. 10.6, ▶ Abb. 10.7 und ▶ Abb. 10.8).

Wegen der identischen Pathophysiologie und Nierenhistologie scheint im Kindesalter eine Anlehnung der Therapie der IgA-Nephritis an die Therapieempfehlungen für die PSHN sinnvoll, wobei die IgA-Nephritis bei Diagnosestellung oft weniger akut ist und bei ihr daher eine weniger aggressive Therapie eingesetzt wird. Auch die aktuellen KDIGO-Richtlinien unterscheiden kaum zwischen der Therapie der PSHN und der IgA-Nephritis. Ob die aktuellen Therapieempfehlungen ausreichen, um die langfristig ungünstige Prognose der IgA-Nephritis zu verbessern, ist bisher ungeklärt.

■ Verlauf und Prognose

■ Purpura Schönlein-Henoch Nephritis

Der kurzfristige Verlauf der PSHN ist in den meisten Fällen gutartig mit einer Remission des nephrotischen Syndroms und einem Rückgang der Proteinurie innerhalb von 3–6 Monaten nach Erkrankungsbeginn. Nur sehr selten entwickelt sich bereits im Kindes- und Jugendalter eine bis zur terminale Niereninsuffizienz fortschreitende Erkrankung. Die langfristige Prognose initial stark betroffener Patienten ist jedoch ungünstig. Bei Kindern und Jugendlichen, die bei Erstmanifestation ein nephrotisches oder ein nephritisches Syndrom hatten, fanden sich bei ca. 20% im Langzeitverlauf chronische Nierenerkrankungen, zu der persistierende renale Symptome, eine Nierenfunktions-einschränkung und eine arterielle Hypertonie gezählt wurden. Bei Fallserien aus spezialisierten Zentren mit einer selektionierten Patientenpopulation lag der Prozentsatz langfristig chronisch betroffener Patienten bei 33–44%. In Nachuntersuchungen mehr als 20 Jahre nach Erstmanifestation der PSHN hatten auch einzelne Patienten mit milder Erstmanifestation eine chronische Nierenerkrankung mit über die Zeit fluktuierendem Verlauf. Eine chronische Nierenerkrankung kann nach initial milder Nephritis oder viele Jahre nach einem stabilen Verlauf auftreten. Somit ist die Langzeitprognose der PSHN für den einzelnen Patienten nicht vorhersehbar und es ist in allen Fällen einer PSHN eine langfristige Nachkontrolle empfohlen.

➤ **Die Prognose der Purpura Schönlein-Henoch Nephritis ist im Kindesalter meist gut. In ca. 20% der Patienten mit nephritischem oder nephrotischem Syndrom entwickelt sich eine chronische Nierenerkrankung. Der Langzeitverlauf der Purpura Schönlein-Henoch Nephritis und der IgA-Nephritis ist variabel.**

■ IgA-Nephritis

Die IgA-Nephritis des Kindesalters stellt für die meisten Patienten die Frühphase einer sich langfristig im Erwachsenenalter fortsetzenden chronischen Nierenerkrankung mit schlechter Prognose dar. Die Erkrankung manifestiert sich meist erst im Jugendalter. Ebenso wie bei der PSHN ist eine terminale Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter selten. Der Verlauf ist meist schleichend, doch 10 Jahre nach Erstmanifestation sind ca. 10% und nach 20 Jahren ca. 25% erwachsener IgA-Nephritis Patienten dialysepflichtig. Nur ungefähr ein Drittel der Patienten mit pädiatrischer IgA-Nephritis erreicht eine vollständige Remission. Die eingeschränkte renale Prognose rechtfertigt daher den Einsatz immunsuppressiver Therapie bei Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren. Trotz schwacher Evidenzlage wird von einem positiven Effekt immunsuppressiver Therapie, insbesondere der Steroidtherapie über 6 Monate, ausgegangen.

■ Zusammenfassung

Die Purpura Schönlein-Henoch Nephritis und die IgA-Nephritis unterscheiden sich durch ihre klinische Präsentation, entsprechen jedoch pathophysiologisch und histologisch nach heutigem Kenntnisstand der gleichen Erkrankung. Die PSHN geht mit einer systemischen Vasculitis einher, zeigt in der Regel einen akutereren Verlauf und wird daher oft aggressiver behandelt. Bei beiden Verlaufsformen besteht das Risiko der Entwicklung einer chronischen, langfristig auch terminalen Nierenerkrankung. Die Therapieempfehlungen richten sich nach der klinischen und histologischen Krankheitsmanifestation. Ob und in welchem Ausmaß die Prognose der Erkrankungen durch die Therapie positiv beeinflusst wird, ist nicht bisher nicht gut untersucht.

2.4 Lupus-Nephritis⁴

■ Definition

Die Lupus-Nephritis ist die Nierenbeteiligung des systemischen Lupus erythematoses (SLE), einer Autoimmunerkrankung, die viele verschiedene Organsysteme betreffen kann. Der SLE wird nach den Kriterien des American

College of Rheumatology unter Einbezug klinischer und laborchemischer Kriterien diagnostiziert. Auch wenn die Kriterien nicht vollständig erfüllt sind, kann eine Frühform des SLE vorliegen. Dann kann die Diagnose SLE zwar noch nicht sichergestellt werden, die jeweilige Symptomatik sollte jedoch behandelt werden und eine regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolle in Bezug auf das Auftreten weiterer Kriterien des SLE erfolgen. Die Lupus-Nephritis ist eine Glomerulonephritis, die histologisch unterschiedlich ausgeprägt sein kann, sich jedoch in der Regel durch die Kombination von histologischen und v. a. immunhistologischen Befunden (sog. Full house Muster) von anderen Glomerulonephritis-Formen abgrenzen lässt.

■ Epidemiologie

Der systemische Lupus erythematoses tritt in allen Altersgruppen häufiger beim weiblichen Geschlecht auf. Bei präpubertären Kindern besteht eine Mädchenwendigkeit mit einem beschriebenen Geschlechterverhältnis von 3:1, im späteren Lebensalter erkranken Frauen bis zu 15-mal häufiger. Das Hauptmanifestationsalter liegt bei den betroffenen Frauen im 3. und 4. Lebensjahrzehnt, 20% der Erkrankungen treten vor dem 16. Lebensjahr auf. Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit des SLE innerhalb der Gruppe der Kinder und Jugendlichen zu, aber auch bei Kleinkindern sind Erstmanifestationen möglich. Im Alter von 10–18 Jahren liegt die Inzidenz der Erkrankung in den USA zwischen 4 und 31/100.000, wobei Asiaten, Afroamerikaner und Lateinamerikaner häufiger betroffen sind. Auch bei Erwachsenen ist ein ethnischer Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit nachweisbar. Eine große multietnische Studie mit 1.827 Patienten aller Altersstufen fand bei Patienten mit SLE eine Inzidenz der Lupus-Nephritis von 38,3%, wobei jüngere Patienten häufiger betroffen waren und eine höhere Krankheitsaktivität zeigten (Hanly et al. 2015). In manchen Arbeiten werden jedoch auch bis zu 80% Nierenbeteiligung bei der kindlichen SLE beschrieben. Kinder und Jugendliche hatten in einer Metaanalyse von 16 Studien mit insgesamt 6.898 Patienten signifikant häufiger eine Lupus-Nephritis als Erwachsene mit SLE (Livingston et al. 2011). Die SLE des Kindes- und Jugendalters unterscheidet sich in Bezug auf klinische Präsentation, Ätiologie, Pathogenese und diagnostische Marker nicht wesentlich von der SLE im Erwachsenenalter.

■ Ätiologie und Pathogenese

Im Zentrum der Pathogenese des SLE und der Lupus-Nephritis stehen die antinukleären Antikörper (ANAs), die gegen verschiedene nukleäre Bestandteile gerichtet sein können und über die Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen Endorganschäden hervorrufen. Unterschiedliche Zielantigene sind mit verschiedenen klinischen Manifestationen des SLE assoziiert. Bei Nachweis

⁴ Von Martin Pohl

von Antikörpern gegen ds-DNA ist das Risiko einer Lupus-Nephritis erhöht. Die Anti-dsDNA-Antikörper bilden Immunkomplexe entweder in der Blutbahn und lagern sich anschließend in der Niere ab oder sie binden sich in der Niere an dort bereits abgelagerte oder primär in Nierenzellen vorhandene Antigene. Die Bildung antinukleärer Antikörper geht dabei der Krankheitsentwicklung voraus.

Durch die Immunkomplexe im Nierengewebe wird das Komplementsystem aktiviert und löst eine Entzündungskaskade mit folgender Infiltration durch Leukozyten und mononukleäre Zellen aus. Wie bei Glomerulonephritiden anderer Ursache führt eine chronische Gewebeeinflammation zur Vernarbung und zum Verlust von Nierenfunktion.

Die Ätiologie des SLE ist multifaktoriell. Als einer der auslösenden Faktoren für die Entwicklung eines SLE wird eine genetische Disposition angenommen. Diese Annahme gründet sich auf Berichte von monozygoten Zwillingen mit SLE und auf ein erhöhtes Vorkommen einer SLE in der Verwandtschaft von Patienten mit SLE. In genomweiten Assoziationsstudien wurden zahlreiche Genloci mit genetischen Veränderungen identifiziert, die bei Patienten mit SLE gehäuft vorkommen aber alleine nicht ausreichend für die Entstehung der Krankheit sind. Genetische Veränderungen mit hohem Krankheitsrisiko finden sich in der frühen Komplementkaskade. So sind ein Mangel an C1q, C2, C4A oder Faktor B mit der Entwicklung eines SLE assoziiert. Auch bestimmte HLA-Merkmale begünstigen einen SLE. Zusätzlich wurde eine abnorme zelluläre Apoptose bei SLE-Patienten beschrieben, die zur Präsentation von eigenen intrazellulären Antigenen an das Immunsystem führt.

Zusätzlich zu einer genetischen Disposition wird von einem hormonellen Einfluss bei der Entwicklung des SLE ausgegangen. Hier scheinen die weiblichen Sexualhormone eine begünstigende Rolle zu spielen. Neben der beim weiblichen Geschlecht um ein Mehrfaches höheren Inzidenz spricht die Risikosteigerung durch die Einnahme von Östrogenpräparaten zur Antikonzeption oder postmenopausal für eine solche Rolle. Eine mögliche Erklärung wäre ein beschriebener immunstimulatorischer Effekt weiblicher Sexualhormone, der die Entstehung von Autoantikörpern begünstigen könnte. Möglicherweise spielen auch externe Faktoren eine Rolle bei der Entstehung eines SLE, z. B. die immunstimulatorische Wirkung von Virusinfektionen. Beim einzelnen Patienten ist die Ätiologie der Erkrankung nicht eruierbar aber die Pathogenese der Lupus-Nephritis bildet die Rationale für immunsuppressive Therapieansätze.

➤ **Die Lupus-Nephritis wird durch antinukleäre Antikörper ausgelöst, die sich entweder direkt an glomeruläre Antigene binden oder als Immunkomplexe im Glomerulus abgelagern.**

■ Klinische Präsentation

Das klinische Erscheinungsbild des SLE ist aufgrund der vielen möglichen betroffenen Organsysteme variabel. Bei Erstdiagnose stehen häufig unspezifische Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Muskel- und Skelettschmerzen im Vordergrund. Ein begleitendes faciales Schmetterlingserythem ist typisch für den SLE. In der Mehrzahl der Fälle finden sich im Rahmen der Diagnostik Blutbildveränderungen und eine variabel ausgeprägte Nierenbeteiligung.

Falls bei der initialen Diagnose noch keine Lupus-Nephritis vorliegt, entwickelt sich diese meist in den ersten Krankheitsjahren und äußert sich durch eine Hämaturie und/oder Proteinurie. In klinisch ausgeprägten Fällen manifestiert sich die Lupus-Nephritis durch ein nephrotisches, nephritisches oder nephrotisch-nephritisches Syndrom, in manchen Fällen auch mit terminalem Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit. Auch ein Hypertonus gilt als Symptom einer renalen Beteiligung beim SLE. Es gibt jedoch auch klinisch stumme Nierenbeteiligungen beim SLE, sodass in Einzelfällen auch eine Lupus-Nephritis ohne Urinpathologie oder renale Symptome vorliegen kann. Bei diesen Patienten, die durch Biopsien von SLE-Patienten ohne Urinpathologie diagnostiziert wurden, ist eine bessere Prognose beschrieben als bei den Patienten mit renaler Symptomatik. Bei Patienten mit klinisch relevanter Nierenbeteiligung ist die langfristige renale Prognose v. a. abhängig von der histologischen Ausprägung der Glomerulonephritis. Insgesamt haben Patienten mit einer renalen Beteiligung eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Lupus-Nephritis.

■ Klinische Diagnostik

Zur Diagnostik bei vermutetem SLE gehören in allen Fällen generelle Blutuntersuchungen zur Abschätzung einer Blutbildveränderung (komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild), der Entzündungsaktivität (CRP, Blutsenkung) und der Organmanifestationen (Leber- und Pankreasenzyme, Gerinnungsanalyse, Nierenwerte, Serumelektrolyte, Serumalbumin, Schilddrüsenwerte und ev. kardiale Enzyme) sowie Urinuntersuchungen (Eiweiß im Urin, Urinmikroskopie, Urinsediment). Wichtig ist zudem die immunologische Abklärung mit der Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA), der Suche nach spezifischeren Antikörpern (ENA, Anti-C1q, Anti-dsDNA) und der Durchführung eines direkten Coombs-Tests. Bei Kindern und Jugendlichen werden signifikant häufiger ds-DNA Antikörper nachgewiesen als bei erwachsenen Patienten mit SLE. Da Patienten mit ds-DNA Nachweis ein höheres Risiko einer Nierenbeteiligung haben, ist dies mit der Beobachtung der häufigeren Nierenbeteiligung bei Kindern und Jugendlichen vereinbar.

Die weitere Diagnostik orientiert sich an den Symptomen der Erkrankung bzw. den pathologischen Werten und kann abdominelle und kardiale Ultraschalluntersuchungen, EKG, radiologische Bildgebung der Lunge und des Zentralnervensystems, Lungenfunktionsuntersuchungen sowie Organbiopsien beinhalten. Bei Nachweis einer Nierenbeteiligung wird eine renale Sonographie durchgeführt und zeigt bei der Lupus-Nephritis nur unspezifische Veränderungen wie eine erhöhte Echogenität und eine Organomegalie. Sie kann aber bei eingeschränkter Nierenfunktion andere Nierenpathologien wie z. B. eine Nierendysplasie oder postrenale Ursache einer Nierenfunktions Einschränkung ausschließen. Da die Nierenhistologie schlecht mit der klinischen Manifestation der Nephritis korreliert, ist eine Nierenbiopsie bei allen Patienten mit Nierenbeteiligung, auch bei klinisch milder renaler Symptomatik wie einer ausschließlichen Mikrohämaturie indiziert.

■ Histopathologie

Das histologische Bild der Lupus-Nephritis ist charakterisiert durch eine jeweils typische Morphologie der verschiedenen Klassen sowie v. a. durch den Nachweis verschiedener gleichzeitig nachweisbarer glomerulärer Immunglobulin- und Komplementablagerungen. Meist findet sich überwiegend IgG, aber auch IgA und IgM können dominant nachweisbar sein. Von den Komplementfaktoren ist der Nachweis von C1q, C3c und C4d typisch, aber auch andere Komplementfaktoren können zusätzlich nachgewiesen werden. Bei Vorhandensein aller 3 Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) sowie von Komponenten des klassischen und alternativen Komplementwegs (z. B. C1q und C3c) in annähernd vergleichbarer Lokalisation und Intensität spricht man von einem sog. immunhistologischen Full house Muster (■ Abb. 2.10). Die Immunablagerungen können hierbei entweder mesangial, subendothelial oder auch subepithelial vorliegen, wobei sich bei den proliferativen Formen (Klasse III und IV) typischerweise Deposits in allen 3 Kompartimenten finden.

1975 wurden in der WHO-Klassifikation 6 unterschiedliche histologische Muster definiert und diese Klassifikation zuletzt 2002 in einer gemeinsamen Konsensuskonferenz der ISN und der RPS modifiziert (■ Tab. 2.7). Aktuell erfolgt die histologische Zuordnung einer Lupus-Nephritis zu einer der Klassen I–VI (■ Abb. 2.11), wobei im Biopsiegut die Klassen III und IV am häufigsten anzutreffen sind. Die Klasse I wird aufgrund der fehlenden klinischen Symptomatik praktisch nicht biopsiert und auch die Klasse II wird wegen der geringen Symptomatik (geringe Proteinurie und/oder Hämaturie) nur selten biopsiert. In Klasse IV werden noch überwiegend segmentale (IV-S), d. h. weniger als 50% des glomerulären Kapillarkonvoluts einnehmende oder überwiegend globale (IV-G),

d. h. mehr als 50% des glomerulären Kapillarkonvoluts einnehmende Läsionen unterschieden. Die Klassen III und IV sind jeweils in 3 weitere Subklassen (A, A/C und C) unterteilt, wodurch akute, gemischte und chronische Ausprägungen der Veränderungen in diesen Klassen differenziert zugeordnet werden können (■ Tab. 2.7).

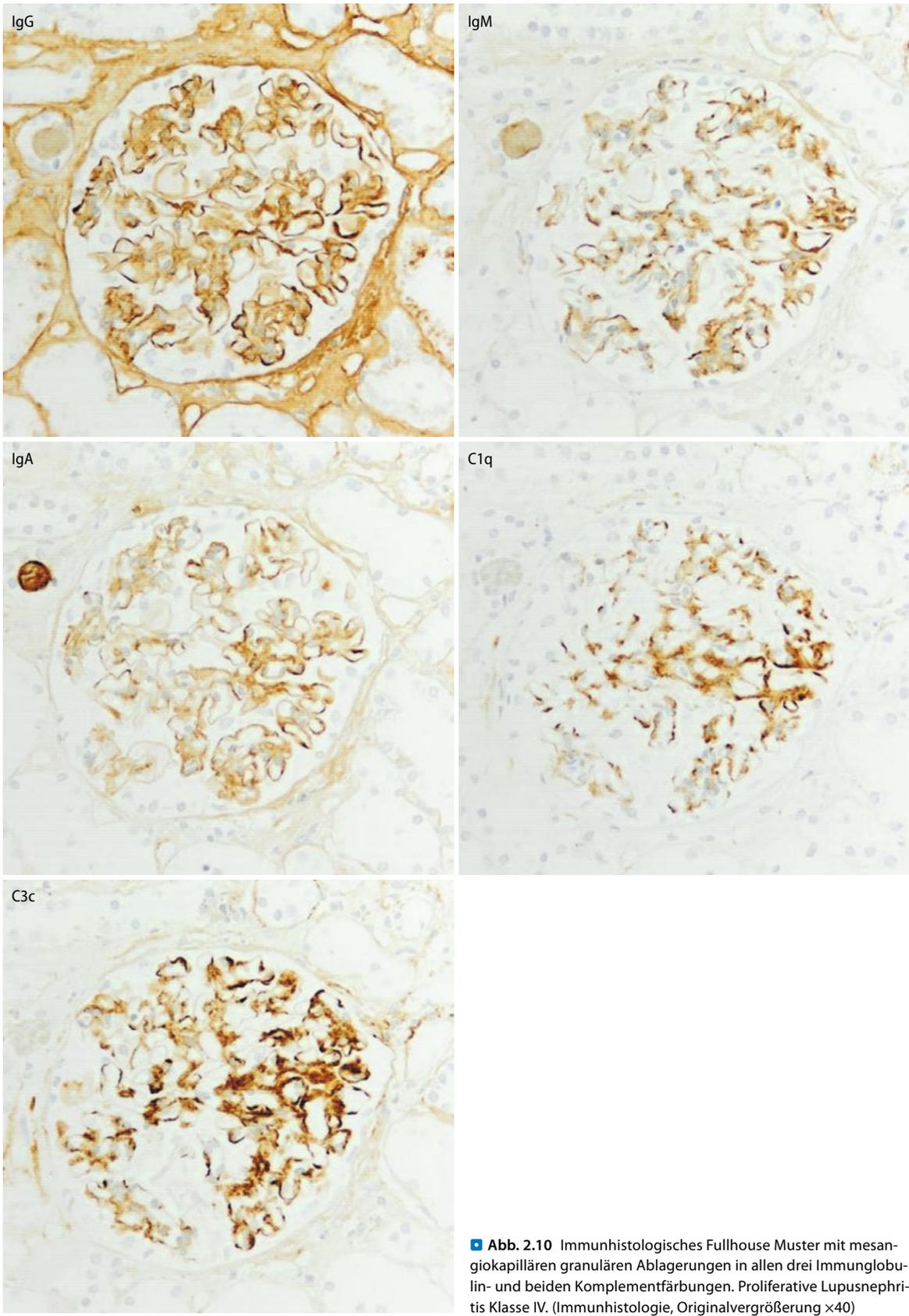
Obwohl bei der Lupus-Nephritis auch prognostisch relevante tubulointerstitielle und selten auch vaskuläre Veränderungen vorkommen, berücksichtigt die aktuelle ISN/RPS-Klassifikation ausschließlich glomeruläre Veränderungen, während der sog. Austin Aktivitäts- und Chronizitätsindex, der bei jeder Nierenbiopsie ermittelt werden kann, diese ebenfalls berücksichtigt (■ Tab. 2.8). Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lupus-Nephritis zeigen typischerweise ausgedehnte osmiophile Depositen in allen 3 Kompartimenten, d. h. mesangial, subendothelial und subepithelial bzw. membranös (■ Abb. 2.12a, Pfeile). Darüber hinaus finden sich sehr häufig die sog. tubuloretikulären Strukturen in den glomerulären Endothelien (■ Abb. 2.12b). Die histologische Klassifizierung einer Lupus-Nephritis stellt das wichtigste prognostische Kriterium dar und bestimmt die Therapie. Im Kindes- und Jugendalter überwiegt bei der initialen Diagnose einer Lupus-Nephritis die prognostisch ungünstige diffuse aktive Glomerulonephritis (Klasse IV), die eine intensive immunsuppressive Therapie erfordert.

➤ Die histologische Klassifizierung der Lupus-Nephritis nach der aktuellen ISN/RPS-Klassifikation ist das wichtigste prognostische Kriterium und bestimmt die Therapie.

■ Therapie

Aus den zahlreichen Therapiestudien zur Lupus-Nephritis sind in den letzten Jahren nationale und internationale Therapierichtlinien und -empfehlungen entwickelt worden, die sich nur im Detail unterscheiden. In allen Richtlinien wird die Therapie nach der vorliegenden histologischen Klasse stratifiziert und die Richtlinien unterscheiden nicht zwischen erwachsenen Patienten und Kindern. Die Mitglieder der Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance haben 2012 einen konsentierten Behandlungsplan für die Lupus-Nephritis Klasse III und IV publiziert, der ausschließlich Kinder und Jugendliche betrifft und verschiedene alternative Regimes zulässt. Die deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) hatte bereits 2007 eine Konsensus Therapieempfehlung für die Lupus-Nephritis im Kindesalter verfasst, die die damalige Literatur berücksichtigte und weiterhin gültig ist (▶ Kap. 10, ▶ Abb. 10.10, ▶ Abb. 10.11, ▶ Abb. 10.12).

Allen Empfehlungen gemeinsam ist der Verzicht auf eine spezifische Therapie der Lupus-Nephritis **Klasse I**, da



■ **Abb. 2.10** Immunhistologisches Fullhouse Muster mit mesangiokapillären granulären Ablagerungen in allen drei Immunglobulin- und beiden Komplementfärbungen. Proliferative Lupusnephritis Klasse IV. (Immunhistologie, Originalvergrößerung ×40)

Tab. 2.7 Klassifikation der Lupus-Glomerulonephritis (Aus: Gröne EF u. Gröne HJ, 2013; Mod. nach Weening et al. 2004)

Klasse I	Minimale mesangiale Lupus-Glomerulonephritis normale Glomeruli in der Lichtmikroskopie; Immundeposite in der Immunfluoreszenz und/oder in der Elektronenmikroskopie
Klasse II	Mesangioproliferative Lupus-Glomerulonephritis mesangiale Hyperzellularität wechselnden Ausmaßes mit Immundepositen überwiegend mesangial, vereinzelt subepithelial oder subendothelial in der Immunhistologie oder Transmissionselektronenmikroskopie
Klasse III	Fokale Lupus-Glomerulonephritis <50% der erfassten Glomeruli betroffen durch eine endo- oder extrakapilläre Proliferation mit segmentalen subendothelialen Immundepositen; mesangiale Proliferation nicht zwingend notwendig
- III (A)	Ausschließlich aktive Läsion
- III (A/C)	Aktive und chronische Läsionen
- III (C)	Chronische Läsion
Klasse IV	Diffuse segmentale (IV-S) oder globale (IV-G) Lupus-Glomerulonephritis >50% erfasster Glomeruli betroffen, segmental (S) wenn >50% der Glomeruli nur segmentale Läsionen haben und global (G) wenn >50% der betroffenen Glomeruli eine globale Beteiligung aufweisen. Im Übrigen entspricht der lichtmikroskopische und transmissionselektronenmikroskopische Befund der Klasse III
- IV (A)	Aktive Läsion
- IV (A/C)	Aktive und chronische Läsionen
- IV (C)	Chronische Läsion
Klasse V	Membranöse Lupus-Glomerulonephritis zahlreiche subepitheliale Immundeposite in der Immunhistologie und in der Transmissionselektronenmikroskopie; diese Läsion kann gemeinsam mit Klasse III und Klasse IV auftreten
Klasse VI	Fortgeschrittene sklerotische Lupus-Glomerulonephritis >90% der erfassten Glomeruli sind global vernarbt, ohne immunhistologische und transmissionselektronenmikroskopische Aktivitätszeichen
<p><i>Aktive Läsionen:</i> 1. endokapilläre Hyperzellularität, 2. Apoptosen, Hämatoxylinkörperchen, 3. fibrinoide Nekrose mit Ruptur glomerulärer Basalmembranen, 4. extrakapilläre Zellproliferate mit oder ohne Matrixbildung, 5. subendotheliale Deposite in der Lichtmikroskopie in Form sog. Drahtschlingen (»wire loops«), 6. intraluminalen Immunaggregate hyalinthrombenähnlich</p> <p><i>Chronische Läsionen:</i> glomeruläre Sklerose (segmental oder global)</p> <p>Glomerulärer Aktivitätsindex (0–24): endokapilläre Hyperzellularität 0–3, Leukozyteninfiltration 0–3 subendotheliale hyaline Deposite 0–3, fibrinoide Nekrosen/Karyorrhexis 0–3×2, zelluläre Halbmondbildung 0–3×2, hyaline Thromben 0–3</p> <p>Tubulointerstitieller Chronizitätsindex (0–6): Tubulusatrophie 0–3, interstitielle Fibrose 0–3</p>	

ein Übergang in eine klinisch relevante Nephritis nicht zu erwarten ist. Bei diesen Patienten richtet sich die Therapie ausschließlich nach den extrarenalen Manifestationen des SLE. Ebenso wird von allen Richtlinien generell zum frühen Einsatz einer Renin-Angiotensin-Blockade bei Vorliegen einer Proteinurie geraten (Wilhelmus et al. 2015).

Für die Lupus-Nephritis **Klasse II** gibt es aufgrund des Fehlens von Studien keine Therapieevidenz. Die Therapieempfehlungen für die Lupus-Nephritis Klasse II reichen vom vollständigen Verzicht auf eine immunsuppressive Therapie bis zum generellen Einsatz von Kortikosteroiden und der zusätzlichen Gabe von Mycophenolat mofetil (MMF) oder Azathioprin bei signifikanter Proteinurie und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, wobei sich auch die als signifikant gewerteten Eiweißausscheidungen

zwischen den Richtlinien unterscheiden. Der therapeutische Konsens der GPN sieht in dieser Klasse bei allen Patienten unabhängig von der Proteinurie eine initial hochdosierte Therapie mit oralen Kortikosteroiden vor und empfiehlt damit eine der intensivsten immunsuppressiven Therapie in dieser Klasse (APN 2007).

Für die Induktions- und Erhaltungstherapie der milden **Klasse-III-** und **-IV-Nephritis** (ohne Halbmonde oder andere ungünstige Parameter) findet sich in der Literatur die meiste Evidenz, sodass die Richtlinien sich hier wenig unterscheiden. Einigkeit besteht in der Verwendung von Kortikosteroiden zusammen mit Cyclophosphamid oder MMF in der Induktionstherapie. Hauptunterschiede zwischen den Empfehlungen sind die Dosis und Verabreichungsform der Kortikosteroide und des Cyclophos-

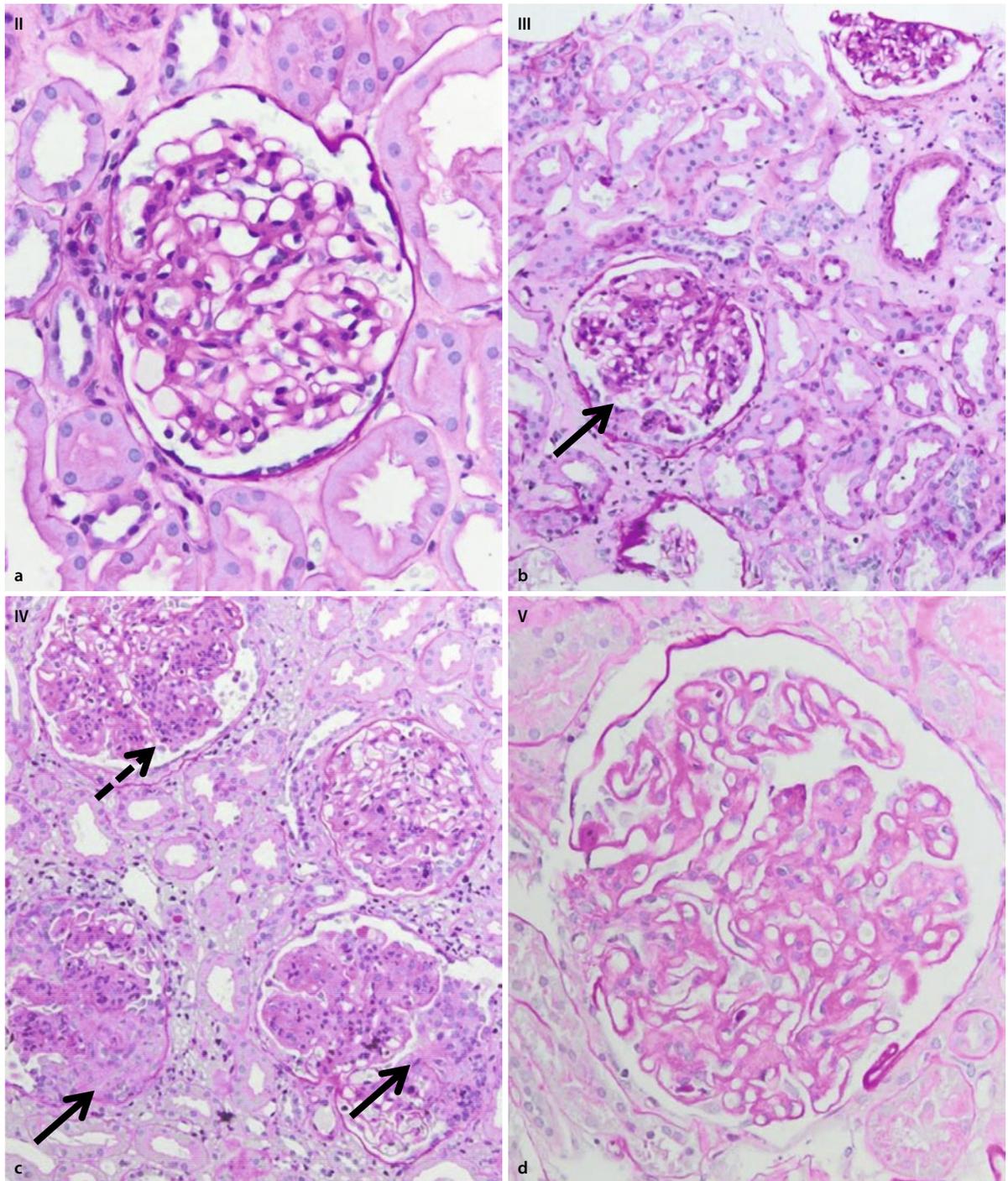


Abb. 2.11 Charakteristische Immunhistologie und Histologie der Lupus-Nephritis Klassen II–V. (Immunhistologie und PAS, je $\times 40$)
a Klasse II: Mesangiale Lupus-Nephritis mit variabler mesangialer Zell- und Matrixvermehrung und immunhistologischem Full house Muster. Die Morphologie ist ähnlich der einer mesangioproliferativen IgA-GN. **b** Klasse III: Fokale Lupus-Nephritis mit proliferativen (*Pfeil*) oder sklerotischen Läsionen in $<50\%$ der Glomeruli, bei immunhistologischem Full house Muster. **c** Klasse IV: Diffus proliferative Klasse mit proliferativen Läsionen (endo- oder extrakapillär, *Pfeile*) und mehr als 50% der Glomeruli. **d** Klasse V: Membranöse Lupus-Nephritis mit verdickten und starr imponierenden glomerulären Basalmembranen und immunhistologischem Full house Muster; PLAR2-negativ

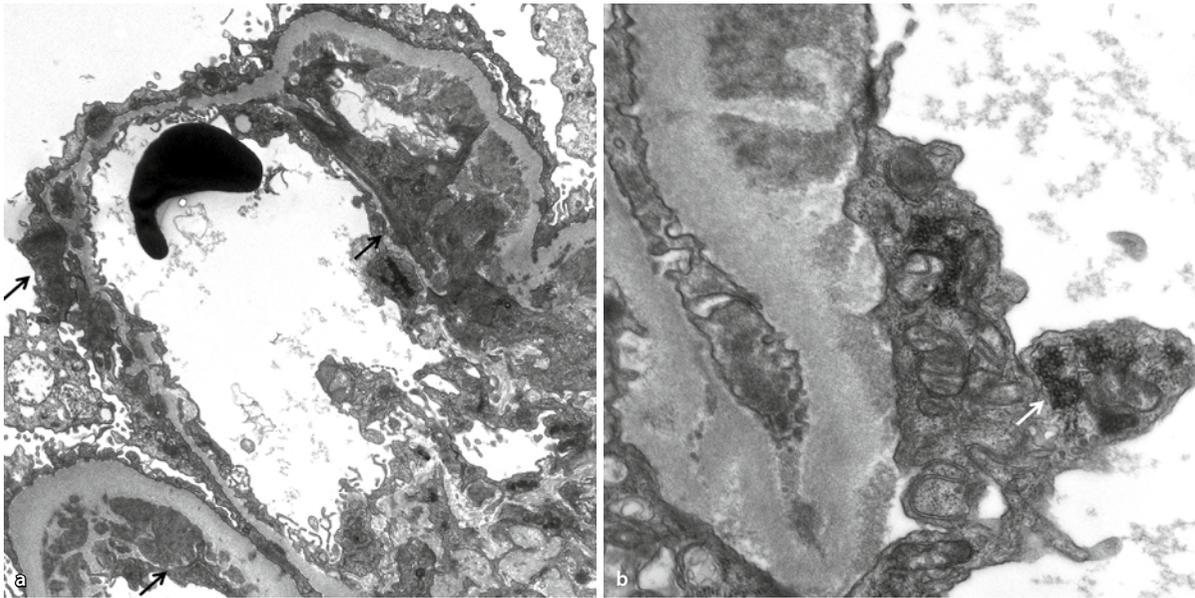


Abb. 2.12 Charakteristische elektronenmikroskopische Veränderungen bei Klasse III oder IV Lupus-Nephritis mit **a** ausgedehnten elektro-nendichten (osmiophilen) Depositen im Mesangium, im subendothelialen Raum, entlang der Basalmembranen und subepithelial (Pfeile). **b** Nachweis tubuloretikulärer Strukturen (Pfeil) in glomerulären Endothelien. Zusätzlich subendotheliale osmiophile Depositen

Tab. 2.8 Aktivitäts- und Chronizitätsbestimmung bei Lupus-Nephritis (sog. NIH- oder Austin-Score, Mod. nach Austin 1983)

Aktivitätsindex	Chronizitätsindex
Glomeruläre Veränderungen	
Zellproliferation	Glomerulosklerose
Fibrinoide Nekrose	Fibröse Halbmonde
Zelluläre Halbmonde	
Hyaline Thromben, »wire loops«	
Leukozytäre Infiltration	
Tubulointerstitielle Veränderungen	
Mononukleäre Infiltrate	Interstitielle Fibrose
	Tubulusatrophie

Jedes Kriterium kann mit einem Score von 1–3 bewertet werden; fibrinoide Nekrosen und zelluläre Halbmonde werden jedoch doppelt gezählt.
→ Aktivitätsindex: max. 24, Chronizitätsindex: max. 12

phamid sowie die verschiedenen Dosiskombinationen. Bei der schweren Lupus-Nephritis Klasse III/IV (mit Halbmonden oder anderen ungünstigen Parametern) wird in einzelnen Empfehlungen die Dosis der Therapiekombinationen gesteigert, andere behandeln alle Patienten in diesen beiden Lupus-Nephritis Klassen gleich (Wilhelmus et

al. 2015). Die bereits 2007 publizierte GPN-Therapieempfehlung legt sich auf ein einheitliches Regime der Patienten der Klasse III/IV fest, wobei nur Lupus Nephritiden der Klasse III mit $>300\text{mg/m}^2/\text{Tag}$ Eiweißausscheidung mit einbezogen werden. Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt erst kurzen Nachbeobachtungszeit der MMF-Studien wurde für alle Patienten eine initiale auf 3 Monate verkürzte Cyclophosphamidtherapie empfohlen, die bei Ansprechen dann auf MMF umgestellt wird und bei fehlendem Ansprechen über weitere 3 Monate durchgeführt wird. Ob diese Empfehlung der neueren Literatur in Bezug auf die Effektivität von MMF in der Induktionstherapie angepasst werden wird, muss abgewartet werden. Die Studien mit MMF haben eher mildere Klasse-III-/IV-Lupuspatienten eingeschlossen und eine dem Cyclophosphamid ebenbürtige Langzeiteffektivität ist bisher noch nicht bewiesen.

Die Lupus-Nephritis **Klasse V** wird generell nach den Therapieempfehlungen für die Klasse III/IV therapiert, wenn sich in der Biopsie auch Anteile mit Klasse III/IV Veränderungen finden. Die reine Lupus-Klasse V stellt eine weniger akute und klinisch variabelere Erkrankung dar, wofür eine Therapie mit Kortikosteroiden plus einer zusätzlichen immunsuppressiven Medikation empfohlen wird. Die Evidenzlage für ein spezifisches Therapieregime ist dünn, sodass sowohl Cyclosporin, MMF, Cyclophosphamid, Azathioprin als auch Rituximab in Kombination mit Kortikosteroiden eingesetzt werden können. Die GPN empfiehlt eine Behandlung der Klasse-V-Lupus-Nephritis mit Kortikosteroiden in Kombination mit Cyclosporin A

oder MMF. Die langfristige Erhaltungstherapie nach der Initialtherapie in den Lupus Klassen III bis V besteht in der Gabe von Azathioprin oder MMF zusammen mit niedrig dosierten Kortikosteroiden, wobei von mehreren Richtlinien MMF favorisiert wird. Die empfohlene Mindestdauer der Erhaltungstherapie reicht von 1 Jahr bis 3 Jahre nach Erreichen der kompletten Remission. In den GPN-Therapieempfehlungen wird die Erhaltungstherapie für alle Nephritisklassen über mindestens 24 Monate fortgesetzt (APN 2007).

In der Lupus-Nephritis **Klasse VI** sind mindestens 90% der Glomeruli sklerosiert und es findet sich keine Endzündungsaktivität, sodass eine immunsuppressive Therapie der Nephritis nicht gerechtfertigt ist und es außer der möglichen Fortsetzung der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems keine spezifische Therapieempfehlung gibt.

Als begleitende Therapie ist für alle Patienten mit Lupus-Nephritis die zusätzliche Gabe von Hydroxychloroquin indiziert, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Hydroxychloroquin reduzierte in einer Studie an Erwachsenen die Rezidivneigung des SLE und verringert sowohl Endorganschäden als auch thromboembolische Komplikationen (Pons-Estel et al. 2009). Ein arterieller Hypertonus sollte medikamentös eingestellt werden, wobei auch in dieser Indikation ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptor-Blocker primär eingesetzt werden.

Der wesentliche Fortschritt der letzten Jahre in der Behandlung der Lupus-Nephritis war die zunehmende Etablierung von MMF als gleichwertig effektive Therapieoption für die Initialtherapie der Lupus-Nephritiden der Klasse III und IV im Vergleich mit der herkömmlichen Cyclophosphamidinduktionstherapie. In den Studien, die Cyclophosphamid durch MMF ersetzt haben, fand sich eine geringere Gonadentoxizität. Da die meisten Patienten in einer frühen Phase des fertilen Lebensalters erkranken, ist dieser Unterschied klinisch besonders bedeutsam. Bisher verzichtet jedoch noch keine Richtlinie oder Therapieempfehlung bei der Klasse-III-/IV-Lupus-Nephritis auf die Möglichkeit des Einsatzes von Cyclophosphamid, da die Langzeitergebnisse der ausschließlichen MMF-Therapie bisher weniger gut evaluiert sind.

➤ **Mycophenolat Mofetil scheint Cyclophosphamid in Kombination mit Kortikosteroiden in der Induktionstherapie nicht unterlegen zu sein, wobei eine gleichwertige Langzeiteffektivität noch nicht bewiesen ist.**

■ Verlauf und Prognose

Vor der Einführung der immunsuppressiven Therapie entsprach die Prognose von Patienten mit SLE einer Mortalität von 50% innerhalb von 5 Jahren. Mit Therapie hat sich die Prognose deutlich verbessert und die Mortalität von

Patienten mit SLE lag zwischen 1995 und 2007 3- bis 4-fach über der der Normalbevölkerung. Auch bei aktueller immunsuppressiver Therapie der Patienten mit SLE kommt es zur Manifestation einer Lupus-Nephritis – assoziiert mit einer niedrigeren Lebensqualität, terminalem Nierenversagen und einer höheren Mortalität. In einer multiethnischen Studie mit 700 Lupus-Nephritis-Patienten aller Altersstufen lag das Risiko eines terminalen Nierenversagens nach 10 Jahren bei 10,1%. Patienten mit Lupus-Nephritis waren jünger, häufiger männlich und häufiger afrikanisch, asiatisch oder lateinamerikanischen Ursprungs im Vergleich zu SLE-Patienten ohne Lupus-Nephritis. 5,9% der Patienten mit Lupus-Nephritis waren 10 Jahren nach der Diagnose der Nephritis verstorben (Hanly et al. 2015).

In einer monozentrischen rein pädiatrischen Studie mit 66 Lupus-Nephritis-Patienten waren nach im Mittel 11 Jahren 4,5% der Patienten verstorben und 9% dialysepflichtig (Hagelberg et al. 2002), wobei die Todesfälle durch eine Sepsis bei akutem Nierenversagen verursacht worden waren. In dieser Studie hatten 23% der Patienten eine Lupus-Nephritis Klasse II, 12% Klasse III, 48% Klasse IV und 17% Klasse V. Unter den prognostisch ungünstigen Verläufen (Dialyse, Tod, chronisch eingeschränkte Nierenfunktion) hatten alle bis auf einen Patienten initial eine Klasse-IV-Nephritis. Bei einem verstorbenen Patienten war eine Klasse-V-Nephritis mit chronischen Veränderungen nachgewiesen worden. Alle anderen Patienten hatten im Langzeitverlauf eine normale Nierenfunktion. Das renale Überleben der Patienten mit Lupus-Nephritis Klasse IV betrug 93% nach 5 Jahren, 85% nach 10 Jahren und 80% nach 15 Jahren (Hagelberg et al. 2002).

Auch in der aktuelleren Studie mit 700 Lupus-Nephritis-Patienten war die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens in der univariaten Analyse assoziiert mit der Klasse-IV-Lupus-Nephritis (Hanly et al. 2015). Die langfristige Prognose der Lupus-Nephritis der Klasse IV ist daher trotz verbesserter Therapiestrategien eingeschränkt. Da die Mortalität auch durch therapiassoziierte Infektionen verursacht wird, könnten Anpassungen der Therapiestrategien möglicherweise künftig weitere Prognoseverbesserungen bewirken. Die Verwendung von MMF als Initialtherapie scheint im Vergleich zu Cyclophosphamid zu einer geringeren Rate schwerer Infektionen zu führen, sodass der zunehmende Ersatz von Cyclophosphamid möglicherweise die Therapiemortalität reduzieren könnte.

■ Zusammenfassung

Bei ca. 40 % der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses besteht eine Nierenbeteiligung. Bei jungen Patienten ist die Nierenbeteiligung häufiger und Patienten mit Lupus-Nephritis haben eine schlechtere Prognose als SLE-Patienten ohne Nephritis. Die Prognose und Therapie

richtet sich nach der histologischen Klassifikation, wobei im Kindes- und Jugendalter überwiegend die prognostisch ungünstigste Klasse IV auftritt, die eine aggressive immun-suppressive Therapie erfordert. In den letzten Jahren wird vermehrt MMF in der Initial- und Erhaltungstherapie eingesetzt. Es wird erwartet, eine mit Cyclophosphamid vergleichbare Effektivität bei reduzierter Therapietoxizität und -mortalität zu erreichen.

2.5 Systemische Vaskulitiden der kleinen Gefäße mit Nierenbeteiligung⁵

Die Klassifikation primärer systemischer Vaskulitiden erfolgt anhand der Größe der betroffenen Gefäße, wobei Überlappungen zwischen den einzelnen Entitäten vorkommen können.

➤ **Insbesondere Vaskulitiden der kleinen Gefäße können eine Nierenbeteiligung aufweisen.**

Zu diesen werden die ANCA-assoziierten primären Vaskulitiden ohne Immunglobulinablagerungen (pauci-immun, z. B. granulomatöse Polyangiitis), die Vaskulitiden mit Immunkomplexablagerungen (z. B. Purpura Schönlein-Henoch) und die Vaskulitiden durch anti-GBM-Antikörper (z. B. Goodpasture-Syndrom) gezählt (■ Tab. 2.9). Die Progredienz des klinischen Verlaufs der primären Vaskulitiden kann sehr unterschiedlich sein von langsam progredienten Verlaufsformen bis hin zur rapid progressiven Glomerulonephritis (RPGN) mit einem hohen Anteil dialysepflichtiger Patienten bei Diagnosestellung.

2.5.1 ANCA-assoziierte Vaskulitis ohne Immunglobulinablagerungen (pauci-immun)

■ Einleitung/Definition

Die granulomatöse Polyangiitis (früher Wegener Granulomatose) ist eine generalisierte Vaskulitis, bei der weder zirkulierende Immunkomplexe noch eine zelluläre Immunreaktion vom Spättyp nachgewiesen werden können. Es handelt sich somit um eine Pauci-immun-Vaskulitis (lat. Pauci = wenig).

■ Epidemiologie/Klassifikation

Die granulomatöse Polyangiitis ist eine seltene Erkrankung, die etwa 5–7 Menschen pro 100.000 betrifft. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 50. Lebensjahr, selten erkranken auch Kinder. Insgesamt ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen.

■ **Tab. 2.9** Systemische Vaskulitiden der kleinen Gefäße mit Nierenbeteiligung

	Befunde
1. ANCA-assoziierte primäre Vaskulitis ohne Immunglobulinablagerungen (pauci-immun)	
- Granulomatöse Polyangiitis (Wegener-Granulomatose)	pANCA
- Mikroskopische Polyangiitis	cANCA
- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)	pANCA, IgE erhöht, Gewebseosinophilie,
- Pauci-immun-GN ohne systemische Vaskulitis	pANCA u/o cANCA
2. Vaskulitis durch Immunkomplex-Ablagerung	
- Purpura Schönlein-Henoch (▶ Abschn. 0)	Mesangioproliferative GN vom IgA-Typ
- Essenzielle Kryoglobulinämie	Kryoglobuline, BSG bei 37°C stark erhöht
3. Vaskulitis durch anti-Basalmembran-AK (Goodpasture-Syndrom)	Anti-GBM-AK

■ Ätiologie/Pathogenese

Histologisch zeigt sich eine nekrotisierende Entzündung der Gefäße, welche mit einer Granulombildung in den Atemwegen (Lunge, Nase, Nasennebenhöhlen, Mittelohr, Oropharynx) einhergeht. In 80% der Fälle entwickelt sich eine Glomerulonephritis (GN) vom Typ der Pauci-immun-GN (■ Abb. 2.13) mit Ausbildung von Mikroaneurysmen in der Niere. Immunkomplexablagerungen finden sich histologisch dabei nicht, dennoch werden Autoantikörper als auslösendes Agens diskutiert.

➤ **Pathognomonisch für die granulomatöse Polyangiitis ist das Vorkommen von c-ANCA, gerichtet gegen Proteinase 3 aus neutrophilen Granulozyten.**

Die ANCA-vermittelte Freisetzung von Komplementfaktoren aus Neutrophilen scheint eine besondere Rolle in der Pathogenese der Pauci-immun-Vaskulitis zu spielen und eine proinflammatorische C5a/C5aR-basierte Signalkaskade zu induzieren.

■ Klinik

Klinisch stehen im Falle einer Nierenbeteiligung die Symptome der akuten GN mit Proteinurie, Hämaturie, Oligurie und Nierenversagen im Vordergrund.



<http://www.springer.com/978-3-662-48788-4>

Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Dötsch, J.; Weber, L.T. (Hrsg.)

2017, X, 326 S., Hardcover

ISBN: 978-3-662-48788-4