

Akutes Nierenversagen bei einer 36-jährigen Patientin mit Schizophrenie

Anamnese

Eine 36-jährige Patientin mit hebeephrener Schizophrenie wurde zur Abklärung eines akuten Nierenversagens aufgenommen. Zum Aufnahmezeitpunkt berichtete die Patientin über Müdigkeit und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes innerhalb weniger Wochen. Aufgrund der hebeephrenen Schizophrenie war die Patientin seit mehreren Jahren auf Quetiapin (Seroquel®), Levopropmazin (Neurocil®) und Amisulprid (Solian®) eingestellt. Sieben Wochen vor der Aufnahme war Valproinsäure (Orfiril®) zusätzlich ins Behandlungsregime aufgenommen worden.

Klinischer Befund

36-jährige pyknische Patientin mit blasser Haut und Schleimhäuten. Moderate Unterschenkelödeme, über beiden Lungenunterfeldern feinblasige, nicht klingende Rasselgeräusche. Blutdruck 158/118 mmHg. Der übrige klinische Untersuchungsbefund war unauffällig.

Diagnostik

Laborwerte

Kreatinin 212 µmol/l, Hämoglobin 5 mmol/l, Hämatokrit 0,25, Leukozyten 9,9 Gpt/l, Thrombozyten 186 Gpt/l, Laktatdehydrogenase 7,32 µmol/l, Haptoglobin <0,01 g/l, Gesamt-Bilirubin 11 µmol/l,

Fragmentozyten 1%. Kalzium im Serum normal. Proteinurie: 674 mg/g Kreatinin, Keine Erythrozyturie, unauffälliges Urinsediment. Autoantikörper: ANA, ENA, dsDNS, p- und c-ANCA, Cardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulanzen, Anti-GBM-Antikörper, Kryoglobuline: alle negativ. Normales Komplement im Serum (C₃, C₄, CH₅₀). ACE im Serum nicht erhöht. Negativer Tine-Test.

Nierensonografie

Nieren beidseits normal groß mit breitem Parenchym und Hinweisen auf eine akute Parenchymschädigung.

Röntgenaufnahme des Thorax

Bis auf Zeichen der kardialen Stauung unauffällig.

Verlauf

Nach Aufnahme kam es innerhalb weniger Tage zu einer rasch progredienten Niereninsuffizienz (Kreatininanstieg auf 343 µmol/l) und Anasarka, in deren Folge sich eine respiratorische Insuffizienz im Rahmen eines akuten Lungenödems manifestierte. Es wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt.

Nierenbiopsie

In den Glomeruli findet sich ein fokaler erhöhter intrakapillärer Gehalt an Leukozyten, jedoch keine Nekrosen oder extrakapillären Proliferate (■ **Abb. 1**).

Die gesamte Gefäßwand ist durch mononukleäre Zellen mit vereinzelt mehrkernigen Riesenzellen und angrenzenden epitheloiden Makrophagen infiltriert (■ **Abb. 2**). Die Gefäßlichtung ist durch den Entzündungsprozess fokaler komplett vernarbt, fokaler sekundär thrombosiert mit Organisation des thrombotischen Materials. In anderen Gefäßen findet sich der Entzündungsprozess periadventitiell mit Übergriff auf äußere Anteile der Media.

Im Tubulointerstitium tritt ein wechselnd dichtes Infiltrat aus Lymphozyten und Monozyten auf (■ **Abb. 3**). Kollapsartige Tubuli mit gering verbreiterten Basalmembranen und abgeflachtem, teils segmentdifferenziertem Epithel. Der Anteil chronifizierend geschädigter kortikaler Tubulointerstitiums beträgt 70%.

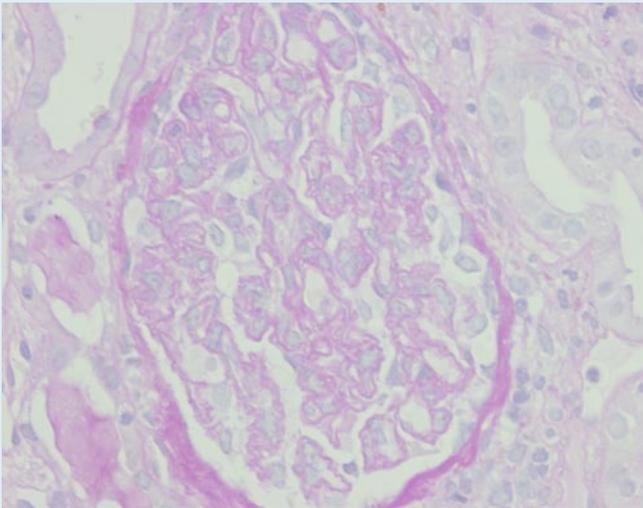


Abb. 1 ▲ Fokal erhöhter intrakapillärer Gehalt an Leukozyten in den Glomeruli, jedoch keine Nekrosen oder extrakapilläre Proliferate (PAS-Färbung)

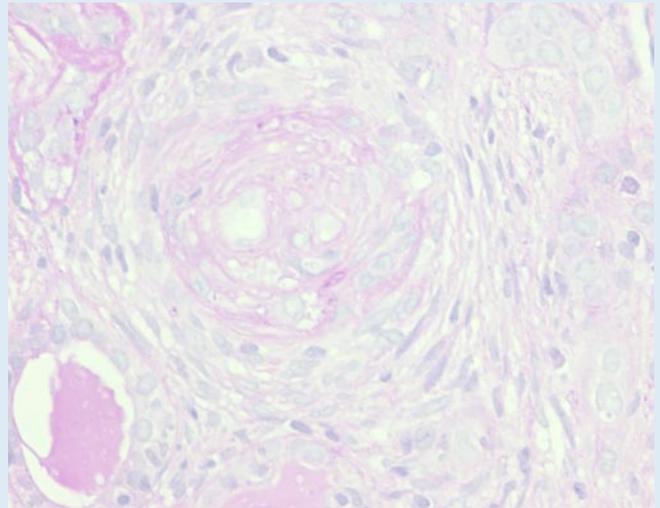


Abb. 2 ▲ Infiltration der gesamten Gefäßwand durch mononukleäre Zellen mit vereinzelt mehrkernigen Riesenzellen und angrenzenden epitheloiden Makrophagen (PAS-Färbung)

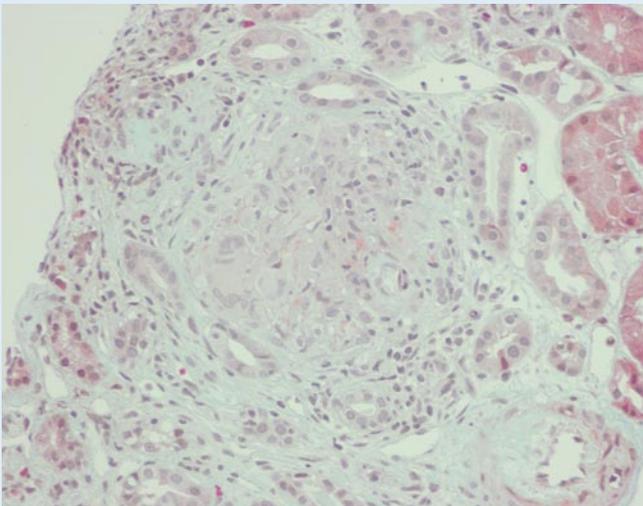


Abb. 3 ◀ Wechselnd dichtes Infiltrat aus Lymphozyten und Monozyten im Tubulointerstitium. Kollaptische Tubuli mit gering verbreiterten Basalmembranen und abgeflachtem, teils segmentdifferenziertem Epithel (Goldner-Elastika-Färbung)

Ihre Diagnose? ▶

► Diagnose: Schwere, destruierende, epitheloidzellig granulomatöse Vaskulitis, besonders der präglomerulären Arterien, wahrscheinlich infolge der Einnahme von Valproinsäure

Unser Fallbericht zeigt die seltene Manifestation einer Vaskulitis präglomerulärer Gefäße infolge der Einnahme von Psychopharmaka. Anhand der Medikamentenanamnese ist als auslösende Substanz Valproinsäure zu vermuten, da die Einnahme dieser Substanz erst wenige Wochen vor Auftreten der Symptome begonnen wurde.

Pathogenese

Eine Vaskulitis der Niere nach Valproat wurde bislang noch nicht beschrieben. Es existieren 2 Fallberichte, in denen zum einen eine kutane Vaskulitis nach Valproat-Einnahme [1], zum anderen eine extrakapillär proliferierende Glomerulonephritis mit begleitender tubulointerstitieller Nephritis unter der Einnahme von Valpromid, einem Prodrug der Valproinsäure, mitgeteilt wurden [2]. Es liegen außerdem mehrere Fallberichte eines medikamentös induzierten Lupus erythematodes unter Valproat vor [3, 4, 5]. Gegen einen medikamentös induzierten SLE sprachen in unserem Fall sowohl die fehlenden Anti-Histon-Antikörper sowie der fehlende Komplementverbrauch als auch der histologische Befund der Nierenbiopsie, der keiner Lupusnephritis zuzuordnen war. Hinweise auf andere Ursachen einer granulomatösen Entzündung (Tuberkulose, Sarkoidose) fanden sich nicht.

Ein weiteres durch Antikonvulsiva hervorgerufenen Krankheitsbild mit teilweise renaler Beteiligung wird als Antikonvulsiva-Hypersensitivitätssyndrom (AHS) bezeichnet [6]. Dies wird meist durch aromatische Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) induziert: Bei einem genetisch bedingten Mangel einer Epoxidhydrolase wird der Abbau eines Metaboliten der aromatischen Antikonvulsiva gehemmt. Selten wird dieses

Syndrom auch bei nichtaromatischen Antikonvulsiva beschrieben, z. B. bei Lamotrigin [7]. Ferner liegen wenige Fallberichte eines AHS nach der Einnahme von Valproinsäure vor [8, 9].

— **Es besteht Kreuzreaktivität, sodass nach Auftreten eines Antikonvulsiva-Hypersensitivitätssyndroms durch ein aromatisches Antikonvulsivum kein anderes zum Einsatz kommen darf.**

Ferner sollte der Einsatz derartiger Medikamente bei erstgradig verwandten Patienten vermieden werden.

Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise durch ein makulopapulöses Exanthem 1 bis 12 Wochen nach Einnahmehbeginn des entsprechenden Antiepileptikums. Weitere Symptome sind Fieber, Lymphadenopathie, Eosinophilie, Zeichen einer Leberschädigung sowie – selten – eine interstitielle Nephritis. Die Erkrankung wird als sehr selten beschrieben (1:1000–1:10.000 der mit aromatischen Antikonvulsiva behandelten Patienten).

Da es sich im Fall unserer Patientin weder um ein aromatisches Antikonvulsivum handelt noch typische Zeichen einer Hypersensitivitätsreaktion wie Fieber, eine Hautbeteiligung bzw. Eosinophilie nachweisbar waren, gehen wir von einem direkten toxischen Effekt der Valproinsäure auf die präglomerulären Gefäße aus. Die initialen Symptome Müdigkeit und Abgeschlagenheit lassen sich der Anämie zuordnen, die entsprechend der Labor constellation auf eine Coombs-negative Hämolyse zurückzuführen war. Die ausgeprägten Veränderungen der präglomerulären Arterien mit entzündlich bedingter Obliteration des Gefäßlumens können die hämolytische Anämie in Kombination mit einer renalen Anämiekomponente erklären.

Nephrologe 2009 · 4:148–151
DOI 10.1007/s11560-008-0218-z
© Springer Medizin Verlag 2009

J. Gerth · M. Busch · U. Ott · M. Seifert · H.-J. Gröne · G. Wolf

Akutes Nierenversagen bei einer 36-jährigen Patientin mit Schizophrenie

Zusammenfassung

Aromatische wie nichtaromatische Antikonvulsiva können Nierenschädigungen hervorrufen, zum einen durch eine allergische Spätreaktion, die sich durch eine mögliche Mitbeteiligung der Nieren auszeichnet („Antikonvulsiva-Hypersensitivitätsreaktion“), zum anderen durch direkte toxische Effekte und vaskulitische Veränderungen (z. B. „lupus like syndrome“). Diskutiert werden pathogenetische Mechanismen, und präsentiert wird der Fall einer Vaskulitis präglomerulärer Gefäße infolge der Einnahme von Valproinsäure.

Schlüsselwörter

Antikonvulsiva · Hypersensitivitätsreaktion · Vaskulitis · Valproinsäure

Acute kidney failure in a 36-year-old patient with schizophrenia

Abstract

Both aromatic and nonaromatic anticonvulsive medications can result in damage to the kidneys: on the one hand as a late allergic reaction involving the kidneys (anticonvulsive hypersensitivity reaction) and on the other by direct toxic effects and vasculitic changes (i.e. lupus-like syndromes). Pathogenetic mechanisms are discussed, and a case is described of preglomerular vasculitis resulting from administration of valproic acid.

Keywords

Anticonvulsive medications · Hypersensitivity reaction · Vasculitis · Valproic acid

Therapie

Nach Eingang des histologischen Befundes wurde die Einnahme von Valproinsäure beendet. Aufgrund der Vaskulitis der präglomerulären Gefäße wurde zunächst eine hochdosierte Steroidtherapie begonnen (500 mg Methylprednisolon über 3 Tage, gefolgt von 1 mg/kg KG Prednisolon). Neun Tage nach Therapiebeginn konnte die Patientin mit sinkenden Retentionswerten (Kreatinin 195 µmol/l) in die psychiatrische Klinik verlegt werden, fünf Wochen später lag das Kreatinin bei 163 µmol/l, nach einem Jahr bei 154 µmol/l.

Fazit für die Praxis

Die Einnahme von Antikonvulsiva kann in seltenen Fällen eine Nierenschädigung hervorrufen. Dies gilt nicht nur für aromatische Antiepileptika wie Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital im Sinne einer allergischen Spätreaktion, die sich durch Fieber, Hautveränderungen, eine Eosinophilie sowie eine mögliche Mitbeteiligung von Leber und Nieren auszeichnet (sogenanntes „Antikonvulsiva-Hypersensitivitätsreaktion“). Auch vaskulitische Veränderungen wie beim „lupus like syndrome“ oder einer Vaskulitis der präglomerulären Gefäße, wie im hier präsentierten Fall, sollten an die Möglichkeit einer Komplikation der antiepileptischen Therapie denken lassen und eine Beendigung der Therapie sowie möglicherweise eine Steroidgabe nach sich ziehen.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Gerth



Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena
Jens.Gerth@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Kamper AM, Valentijn RM, Strickler BH, Purcell PM (1991) Cutaneous vasculitis induced by sodium valproate. *Lancet* 337: 497–498
2. Bonnet F, Morlat P, De Witte S et al. (2003) Lupus-like syndrome and vasculitis induced by valproamide. *J Rheumatol* 30: 208–209
3. Gigli GL, Scalise A, Pauri F et al. (1996) Valproate-induced systemic lupus erythematosus in a patient with partial trisomy of chromosome 9 and epilepsy. *Epilepsia* 37: 587–588
4. Bleck TP, Smith MC (1990) Possible induction of systemic lupus erythematosus by valproate. *Epilepsia* 31: 343–355
5. Park-Matsumoto YC, Tazawa T (1996) Valproate induced lupus-like syndrome. *J Neurol Sci* 143: 185–186
6. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM (2007) Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 27: 1425–1439
7. Karande S, Gogtay NJ, Kanchan S, Kshirsagar NA (2006) Anticonvulsant hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro. *Indian J Med Sci* 62: 59–63
8. Picart N, Periole B, Mazereeuw J, Bonafe JL (2000) Drug hypersensitivity syndrome to valproic acid. *Presse Med* 29: 648–650
9. Roeppke S, Treudler R, Anghelescu I et al. (2004) Valproic acid and hypersensitivity syndrome. *Am J Psychiatry* 161(3): 579

Hier kann auch Ihr Fall dargestellt werden!

Wenn Sie eine interessante Falldarstellung haben, schicken Sie bitte Ihren Vorschlag mit Beschreibung und Bildmaterial an:

Prof. Dr. G. Wolf
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena
gunter.wolf@med.uni-jena.de

Hygiene im Alltag



Seuchen wie Cholera, Pest oder Typhuserkrankungen konnten in den westlichen Ländern bereits im 19. Jahrhundert weitgehend eradiziert werden. Doch auch

heutzutage sind Impfungen und Hygienemaßnahmen von großer Bedeutung, um Einschleppungen alter und neuer Infektionskrankheiten aus aller Welt wirksam zu bekämpfen. Im Klinikalltag wird zwar auf hohe hygienische Standards ohnehin Wert gelegt, doch auch im privaten Bereich sollten Infektionserreger nicht unterschätzt werden.

Die Ausgabe 11/2008 der Zeitschrift „Bundesgesundheitsblatt“ befasst sich daher insbesondere mit Fragen zur Hygiene im Alltag. Die persönliche Hygiene als Mittel zur Verhütung von Infektionen wird unter vielen Gesichtspunkten beleuchtet. Im Vordergrund stehen immer auch konkrete Handlungs- und Hygieneempfehlungen, welche eine direkte Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse erleichtern sollen.

Das Heft enthält Beiträge u. a. zu diesen Themenschwerpunkten:

- Infektionsrisiken im häuslichen Umfeld
- Psychologie der Alltagshygiene
- Mit Wasser und Seife gegen die Grippe
- Hygienebestimmungen für Kinderkrippen und Kitas im Umgang mit Lebensmitteln
- Mundhygiene

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 13,50 zzgl. Versandkosten unter folgender Adresse:

Springer Customer Service Center
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221–345-4303
Fax.: +49 6221–345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com