

Der Nephrologe

Zeitschrift für Nephrologie und Hypertensiologie

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin | Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten

Elektronischer Sonderdruck für

J.H. Gerth

Ein Service von Springer Medizin

Nephrologe 2012 · 7:335–338 · DOI 10.1007/s11560-012-0654-7

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

J.H. Gerth · T. Groh · H.-J. Gröne · R. Waldherr · B. Zimmermann · H.H. Sigusch

Nephrotisches Syndrom bei einem jungen Mann

Drei Biopsien – drei Diagnosen?

Nephrotisches Syndrom bei einem jungen Mann

Drei Biopsien – drei Diagnosen?

Anamnese

Bei einem 19-jährigen Mann wird im Rahmen der nierenbiopsischen Abklärung eines nephrotischen Syndroms im Dezember 2005 eine fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) diagnostiziert (▣ **Abb. 1**). Der Patient wird zunächst erfolgreich mit Steroiden (1 mg/kg KG) behandelt. Er wird dann auf Cyclosporin A (CyA) mit einem Zielspiegel von 80–100 ng/ml eingestellt; 6 Monate später wird Prednisolon ausgeschlichen. Es besteht dauerhaft eine partielle Remission mit Serumalbuminwerten über 30 g/dl sowie eine Proteinurie unter 1 g/Tag.

Im Oktober 2009 wird der Patient wegen fieberhafter Temperaturen stationär aufgenommen. Es wird ein Rezidiv des nephrotischen Syndroms diagnostiziert. Trotz umfangreicher Diagnostik einschließlich Blut- und Urinkulturen, Rönt-

genthorax, Sonographie des Abdomens sowie Echokardiographie gelingt kein Fokussachweis. Eine antibiotische Therapie wird bei spontanem Rückgang des Fiebers nicht erforderlich. Der Versuch einer „Reinduktion“ mit erneuter Steroidgabe (1 mg/kg KG) sowie Erhöhung der CyA-Dosis auf Zielspiegel von 120–150 ng/ml bleibt nach 3 Monaten erfolglos. Aus diesem Grund wird im Dezember 2009 eine erneute Nierenbiopsie durchgeführt (▣ **Abb. 2**). Es zeigt sich jetzt das Bild einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis, in geringem Maße sind Zeichen einer membranösen Glomerulonephritis nachweisbar. Eine breite serologische Diagnostik zum Ausschluss einer Autoimmunerkrankung bleibt negativ. Bei Steroidresistenz wird der Patient im Januar 2010 im Sinne einer Rescue-Therapie auf Mycophenolatmofetil (MMF) eingestellt. Im Juli 2010 wird der Patient

erneut wegen Fieber stationär aufgenommen. Die Fokussuche einschließlich Röntgenthorax, Urinkultur, transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie bleibt ohne Befund. In 1 von 2 Blutkulturen wird *Streptococcus oralis* nachgewiesen. Die MMF-Dosis wird halbiert. Bei spontaner Remission des Fiebers erfolgt erneut keine antibiotische Therapie.

4 Wochen später muss der Patient wiederum wegen Fiebers hospitalisiert werden. Jetzt wird röntgenologisch der Verdacht auf ein pulmonales Infiltrat geäußert. In 2 Blutkulturen wird neuerlich *Streptococcus oralis* nachgewiesen. Es folgt eine 2-wöchige antibiotische Therapie mit Levofloxacin, die zu einer Remission des Fiebers führt.

Bei Persistenz des nephrotischen Syndroms trotz MMF-Therapie wird der Patient im Dezember 2010 zur nochmaligen Nierenbiopsie eingewiesen. Zu diesem

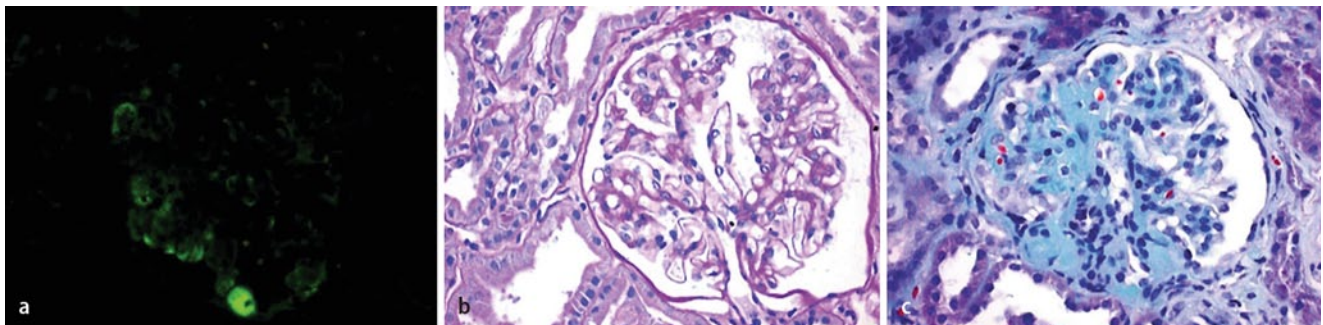


Abb. 1 ▲ **a** Normozellulärer Glomerulus mit zarten glomerulären Basalmembranen (PAS-Färbung); **b** Glomerulus mit segmentaler hilusnaher und peripherer Schlingensklerosierung (FSGS); **c** immunhistologisch segmentale grobschollig-konfluierende Positivität von IgM (daneben auch von C1q und C3c) in sklerosierten Schlingenabschnitten bei FSGS, keine typische Immunkomplexnephritis

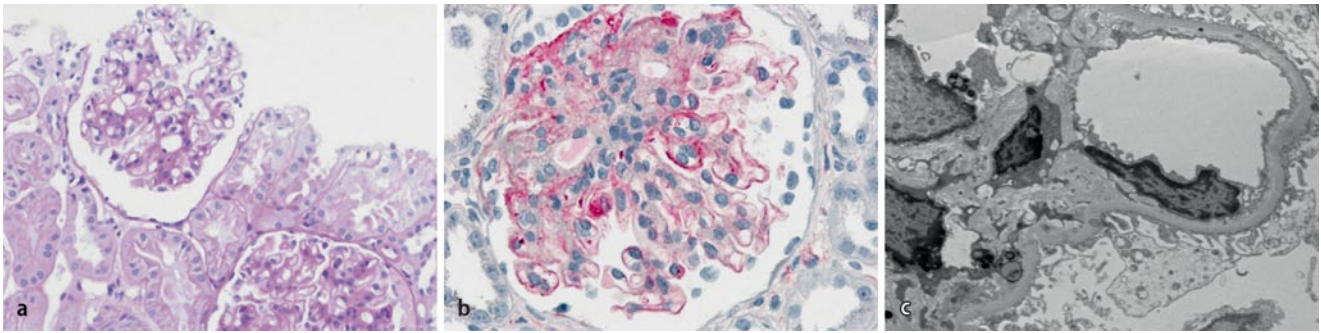


Abb. 2 **a** 2 Glomeruli mit segmentaler mesangialer Matrix- und mesangialer Zellzunahme und angrenzenden, relativ starr und breit wirkenden Basalmembranen, die überdeckt werden von Podozyten mit ödematösem Zytoplasma. **b** Immunhistologische Reaktion auf Komplementfaktor C3 mit Positivität mesangialer Felder und von Basalmembrananteilen. **c** In der Elektronenmikroskopie sind einzelne mesangiale osmiophile Ablagerungen und sehr vereinzelt osmiophile Depots im Verlauf der glomerulären Basalmembran zu erkennen; die Podozyten zeigen teils plumpe, teils nicht bewahrte Fußfortsätze

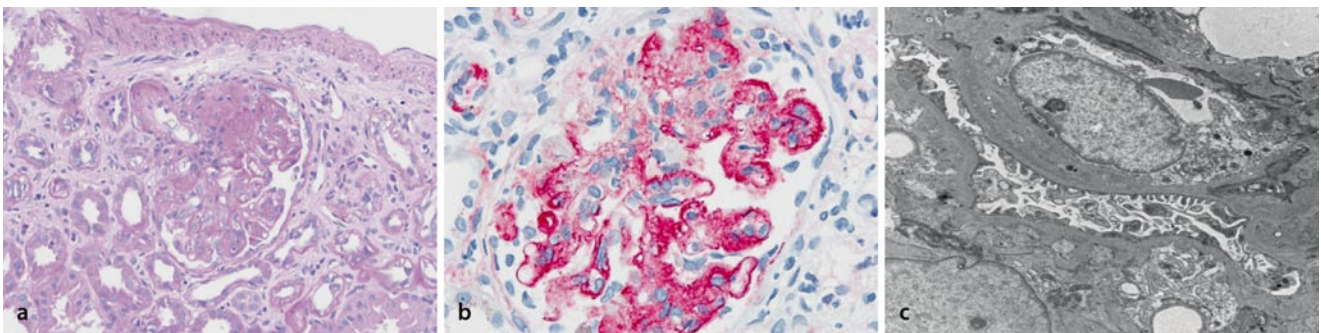


Abb. 3 **a** Ein Glomerulus mit segmentaler Vernarbung und im Übrigen mit einem lobulären Erscheinungsmuster mit Vermehrung der mesangialen Matrix und endokapillärer und mesangialer Zellzunahme. Die peripheren Basalmembranen imponieren breit; das umgebende Interstitium ist matrixvermehrt und zeigt mehrere kollaptische Tubuli mit breiten Basalmembranen und abgeflachtem Epithel. **b** In der immunhistologischen Reaktion auf Komplementfaktor C3 sind eine ausgeprägt starke Reaktion mesangialer Felder und breite und duplizierte Basalmembranen zu erkennen. **c** In der Transmissionselektronenmikroskopie sind subendotheliale Depots bei hoch aktiviertem Endothel nachzuweisen. Teilweise ergibt sich eine Basalmembranneubildung segmental in Form einer Duplizität der Basalmembran; Podozyten mit teils typischen, teils plumpen bis nicht bewahrten Fußfortsätzen

Zeitpunkt steht er erneut unter einer antibiotischen Therapie wegen eines fieberhaften Infekts. Die Histologie ergibt jetzt eine membranproliferative Glomerulonephritis Typ I (■ **Abb. 3**). Vom Nephrologen wird die Frage nach Vorlie-

gen eines „... Immunkomplexgeschehens, z. B. systemischer Lupus erythematodes, Shuntinfektion oder Endokarditis ...“ aufgeworfen. Es werden erneut umfangreiche Laboruntersuchungen einschließlich Hepatitisserologie, Kryoglobulinen, Komple-

mentfaktoren und Autoantikörpern abgenommen, die negativ ausfallen.

Wenige Tage später muss der Patient erneut mit Temperaturen bis 40°C stationär aufgenommen werden.

► Wie lautet Ihre Diagnose?

Diagnose

Die neuerliche Fokussuche ergibt nun einen richtungsweisenden Befund. Es wird eine Immunkomplexglomerulonephritis im Rahmen einer Endokarditis lenta durch *Streptococcus oralis* diagnostiziert.

Verlauf

In der Aufnahmeuntersuchung fällt erstmalig ein 2/6-Systolikum über der Aortenklappe auf. Die transthorakale Echokardiographie ergibt eine Aorteninsuffizienz I. Grades. Die transösophageale Echokardiographie zeigt dann das Bild der Aortenklappenendokarditis mit komplett destrukturierter linkskoronarer Tasche

sowie mehreren Vegetationen, es wird eine mittelgradige Aorteninsuffizienz diagnostiziert (■ **Abb. 4**). Der Patient wird in ein kardiochirurgisches Zentrum verlegt und dort mit einem biologischen Aortenklappenersatz versorgt.

Nach leitliniengerechter antibiotischer Therapie, die die Applikation eines Aminoglykosids einschließt, verschlechtert sich die Nierenfunktion vorüberge-

hend auf eine GFR von 26 ml/min, stabilisiert sich im weiteren Verlauf dann aber auf 45 ml/min. Bemerkenswerterweise kommt es nach der Therapie der Endokarditis im Verlauf der nächsten 9 Monate ohne neuerliche immunmodulatorische Therapie zu einer Remission des nephrotischen Syndroms mit einer Proteinurie unter 0,5 g/Tag sowie wiederum stabilen Serumweißverhältnissen mit einem Serumalbumin über 30 g/dl.

Diskussion

Die FSGS stellt eine zu häufigen Rezidiven neigende nichtproliferative Glomerulopathie dar, die durch das schwere nephrotische Syndrom häufig eine signifikante Morbidität aufweist. Die Therapie gestaltet sich insbesondere bei den steroidabhängigen Verläufen schwierig. Ein Wandel der Histologie wie z. B. bei der Lupusnephritis ist bei der primären FSGS ungewöhnlich und legt das Vorhandensein einer Grund- bzw. Zweiterkrankung nahe. Im hier vorgestellten Fall wird eine Zweiterkrankung im Sinne einer Immunkomplexglomerulonephritis mit sich wandelndem histologischem Erscheinungsbild im Rahmen einer Endokarditis durch *Streptococcus oralis* beschrieben. Durch den Antikörpermangel und die immunsuppressive Therapie bestand eine Prädisposition für infektiöse Komplikationen. Bei hinsichtlich der Nierenfunktion und der Proteinurie über längere Zeiträume stabilen Patienten sollte dementsprechend bei plötzlichem Wechsel des klinischen Verlaufs, häufigen Rezidiven oder fehlendem Ansprechen auf die vorher erfolgreiche Therapie eine neuerliche Biopsie zum Ausschluss einer Zweiterkrankung erfolgen.

Die Möglichkeiten der renalen Beteiligung im Rahmen einer Endokarditis sind vielgestaltig. Neben proliferativen Glomerulonephritiden werden *post mortem* häufig Nierenteinfarkte diagnostiziert [3]. Bemerkenswert ist ferner, dass nicht nur Immunkomplexglomerulonephritiden, sondern auch ANCA-positive, pauci-immune Glomerulonephritiden im Zusammenhang mit einer Endokarditis beschrieben werden [1].

Die Diagnose der infektiösen Endokarditis bleibt, wie im hier vorgestellten

Fall illustriert, häufig eine Herausforderung. Zum einen können Infektionen mit mindervirulenten Keimen sehr lange Verläufe hervorrufen, die erst spät zur Destruktion der betroffenen Klappe führen. Ferner schließt eine einmalig negative transösophageale Echokardiographie bei fehlendem Nachweis von Vegetationen, wie im vorliegenden Fall fälschlicherweise geschehen, eine Endokarditis nicht aus [2]. Bemerkenswert und insbesondere für Nephrologen von Bedeutung ist außerdem, dass eine Glomerulonephritis zu den endokarditisdefinierenden Nebenkriterien nach Duke gehört. Bei richtiger Einordnung der positiven Blutkulturen, des Fiebers, des Risikostatus und der Immunkomplexglomerulonephritis hätte die Diagnose einer Endokarditis mit 1 Haupt- und 3 Nebenkriterien bei unserem Patienten dementsprechend bereits im August 2010, also 5 Monate vor der definitiven echokardiographischen Diagnose, gestellt werden können.

Fazit für die Praxis

- Ein Wandel im klinischen Verlauf einer primären FSGS, die deutliche Zunahme von Rezidiven oder das fehlende Ansprechen auf primär erfolgreiche Therapiestrategien sollte den Nephrologen zu einer Rebiopsie veranlassen.
- Die primäre FSGS stellt eine nichtproliferative Glomerulopathie dar, die nur selten in eine proliferative Glomerulonephritis übergeht. Ein derartiger Wandel des histologischen Erscheinungsbilds legt die Existenz einer Zweiterkrankung nahe, die konsequent diagnostiziert werden sollte.
- Eine proliferative Glomerulonephritis stellt definitionsgemäß ein diagnostisches Kriterium der infektiösen Endokarditis dar und sollte bei Nachweis weiterer Haupt- bzw. Nebenkriterien immer zur Einbeziehung einer solchen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen führen.

Nephrologe 2012 · 7:335–338
DOI 10.1007/s11560-012-0654-7
© Springer-Verlag 2012

J.H. Gerth · T. Groh · H.-J. Gröne · R. Waldherr · B. Zimmermann · H.H. Sigusch

Nephrotisches Syndrom bei einem jungen Mann. Drei Biopsien – drei Diagnosen?

Zusammenfassung

Im aktuellen Fallbericht wird ein 24-jähriger Mann beschrieben, der über 4 Jahre bei histologisch gesicherter FSGS mit Cyclosporin A stabil in einer partiellen Remission behandelt wird. Unter Therapie kommt es zum Rezidiv des nephrotischen Syndroms. Zwei neuerlich durchgeführte Nierenbiopsien im Abstand von etwa 1 Jahr zeigen das Bild einer Immunkomplexnephritis in differenter histologischer Erscheinungsform. Als Ursache wird eine Endokarditis lenta diagnostiziert. Nach operativer Sanierung kommt es erneut zur partiellen Remission ohne neuerliche immunmodulatorische Therapie.

Schlüsselwörter

Fokal segmentale Glomerulosklerose · Immunkomplexglomerulonephritis · Endokarditis lenta

Nephrotic syndrome in a young man. Three biopsies – three diagnoses?

Abstract

This report describes the case of a 24-year-old man who was treated with cyclosporin A for histologically proven focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and remained in stable remission. After 4 years the patient suffered a sudden flare of nephrotic syndrome and two renal biopsies at 1 year follow-up intervals showed different forms of immune complex glomerulonephritis. The patient was diagnosed as having endocarditis lenta and was treated surgically. Over the next few months the nephrotic syndrome improved without the need for further immune modulatory therapy.

Keywords

Focal segmental glomerulosclerosis · Immune complex glomerulonephritis · Endocarditis lenta

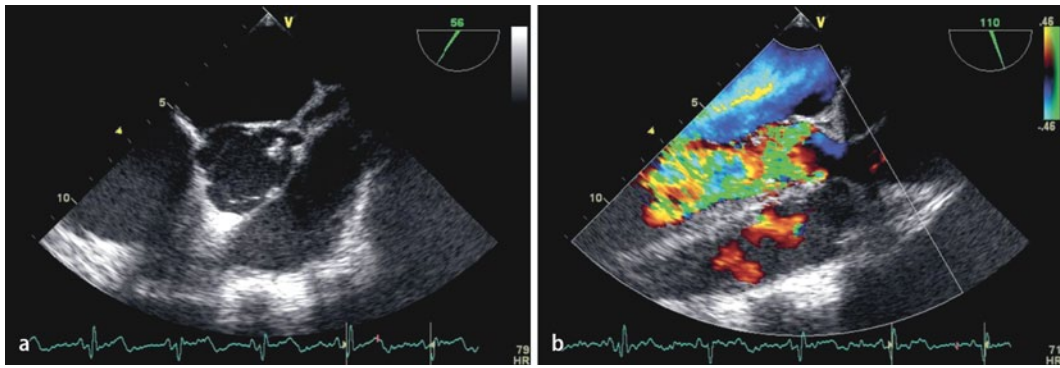


Abb. 4 ◀ Transösophageale Echokardiographie: **a** Aortenklappe trikuspid; die linkskoronare Tasche ist zerstört und zeigt eine teils echoreiche, teils echoarme flottierende Vegetation von 1,1 cm Größe. **b** Aortenklappe mit einer exzentrischen, mindestens mittelgradigen Aorteninsuffizienz (V. contr. 5 mm)

Korrespondenzadresse



PD Dr. J.H. Gerth
Klinik für Innere Medizin II,
Heinrich-Braun-Klinikum
Zwickau
Karl-Keil-Str. 35,
08060 Zwickau
Jens.Gerth@hbk-zwickau.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Pavlovic M et al (2010) Prolonged infections associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase: diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Rheumatol* 29 (8):893–904
2. Branch J, Suganami Y, Kitagawa I et al (2010) A rare case of group A streptococcal endocarditis with absence of valvular vegetation. *Intern Med* 49 (15):1657–1661
3. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA et al (2000) Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 15 (11):1782–1787

Hier steht eine Anzeige.

 Springer