

Koma unter Therapie einer Anti-GBM-Glomerulonephritis

Welche Differenzialdiagnosen sind wesentlich?

Anamnese

Ein 77-jähriger Mann wird im September 2013 wegen zunehmender Allgemeinzustandsreduktion, Inappetenz und regelmäßigem Erbrechen beim Hausarzt vorgestellt. Neben einer arteriellen Hypertonie sind eine Hypercholesterinämie und eine koronare Herzerkrankung vorbekannt. Bei der klinischen Untersuchung fällt neben einem Blutdruck von 140/70 mmHg eine moderate Exsikkose auf. Die vom Hausarzt veranlassten Laboruntersuchungen zeigen eine Niereninsuffizienz im Stadium V mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 12,8 ml/min (Kreatinin 398 µmol/l); 3 Monate zuvor lag lediglich eine diskrete Niereninsuffizienz

mit einem Kreatininwert von 113 µmol/l (eGFR: 54,6 ml/min) vor.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 5 Tage später wird ein Kreatininwert von 1173 µmol/l gemessen. Die sich unmittelbar anschließende Diagnostik mittels Urin-, serologischer und nierenbiopischer Untersuchungen bestätigt das Vorliegen einer nekrotisierenden Glomerulonephritis (siehe **Abb. 1a**) im Sinne einer Anti-GBM-Glomerulonephritis (siehe **Abb. 1b**). Hinweise für eine Lungenbeteiligung ergeben sich zunächst nicht. Es werden 1 Tag nach stationärer Aufnahme eine immunsuppressive Therapie mit hochdosiertem Methylprednisolon (je 1 g absolut über 3 Tage) und Plasmapheresebehandlungen (insgesamt 13 Sitzungen mit einem Austauschvolumen von je 3,8 l „Fresh-frozen“-Plasma)

eingeleitet. Nach Eingang des Nierenbiopsiefunds wird am 7. Tag der stationären Behandlung eine intravenöse Cyclophosphamidtherapie mit 700 mg begonnen. Trotz der initial täglich und im Verlauf alle 2 Tage durchgeführten Plasmapheresen fallen die Anti-GBM-Titer nur zögerlich ab [initial 654 U/ml, am 22. stationären Tag noch 126 U/ml (<7 U/ml)]. Aus diesem Grund wird, obgleich der Patient anurisch bleibt, die Plasmapherese über 13 Behandlungen bis zum 30. stationären Behandlungstag fortgesetzt.

Nach 21 Tagen stationärer Behandlung kommt es zu einer respiratorischen Insuffizienz, begleitet von einer Vigilanzminderung. Für einige Stunden kann mittels dialytischem Flüssigkeitsentzug und nicht-invasiver Beatmung die Situation stabilisiert werden. Danach müssen

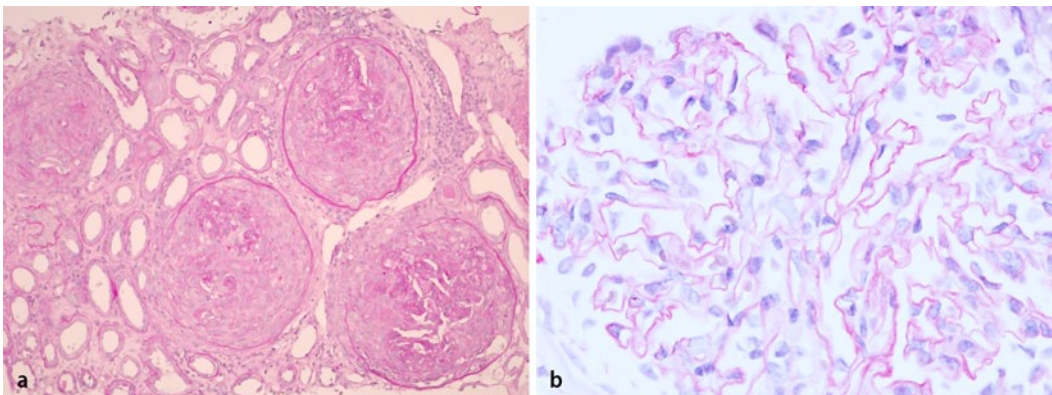


Abb. 1 ◀ Nierenhistologie: **a** 3 Glomeruli mit fokalsegmentaler Nekrose und weitgehendem Übergang der nekrotischen Anteile in eine fibrozelluläre Reparatur (PAS-Färbung, 10-fach); **b** Immunhistologie für IgG: IgG ist entlang glomerulärer Basalmembranen linear positiv

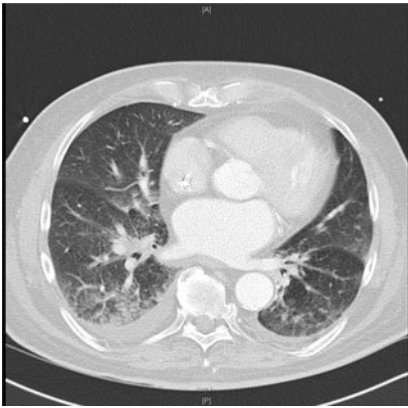


Abb. 2 ▲ Thorax-CT nativ: Neben schmalen Pleuraergüssen beidseits zeigen sich dorsal betonte Milchglastrübungen in allen Lungenlappen, die suspekt für pulmonale Hämorrhagien bzw. (weniger wahrscheinlich) ein alveoläres Ödem sind

Intubation und invasive Beatmung erfolgen. Die native Thorax-Computertomographie (Thorax-CT) zeigt dorsale Milch-

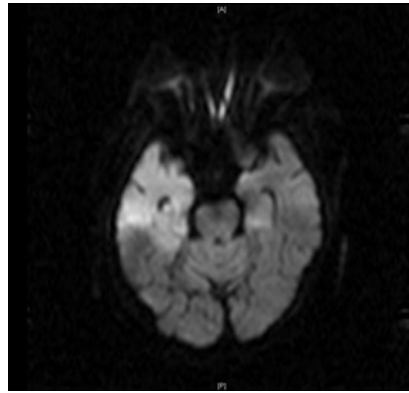


Abb. 3 ▲ MRT Schädel: Ausgedehnte Diffusionsstörungen (frontal, temporal, Lobus insularis, Gyrus parahippocampalis bds., rechts mehr als links) ohne Nachweis einer signifikanten Schrankenstörung

glastrübungen in allen Lungenabschnitten, suspekt auf alveoläre Hämorrhagien (siehe ■ **Abb. 2**). Sowohl die Broncho-

skopie als auch die transbronchialen Lungenbiopsien können im weiteren Verlauf jedoch eine alveoläre Einblutung bzw. eine Lungenbeteiligung im Rahmen eines Goodpasture-Syndroms ausschließen, sodass ein Lungenödem angenommen und entsprechend behandelt wird.

Bei rascher Besserung der respiratorischen Situation gelingt die Entwöhnung vom Respirator nicht, da der Patient trotz beendeter Sedierung komatös bleibt. Obgleich im Schädel-CT 4 Tage nach Intubation (26. stationärer Tag) ein unauffälliger Befund zur Darstellung kommt, zeigt die am Folgetag durchgeführte Magnetresonanztomographie (MRT) markante Veränderungen (siehe ■ **Abb. 3**).

Wie lautet Ihre Diagnose?

» **Diagnose: virale Enzephalitis [Herpes-simplex-Typ-2 (HSV)-Enzephalitis] unter immunsuppressiver Therapie**

Diagnose

In der Auswertung der initialen MRT waren von den befundenden Radiologen neben einer reversiblen Enzephalopathie, wie sie nach einem Grand-mal-Anfall auftreten kann, differenzialdiagnostisch bilateral embolisch bedingte Infarkte, z. B. im Rahmen einer zerebralen Vasculitis oder, aufgrund der temporalen Betonung der Veränderungen, eine virale Enzephalitis diskutiert worden. Die systemische Serologie zeigte positive HSV-IgG und IgM-Titer (3481,1 bzw. 44,8 U/ml, jeweils <20). Im Liquor konnte dann bei einer Erhöhung des Gesamteiweißgehalts (942 mg/l, <500]) und der Gesamtzellzahl (196/μl, <5]) ebenfalls eine intrathekale HSV-Immunglobulin-Synthese auf IgG-Ebene (1,95 AI, <1,5) nachgewiesen werden. Der Befund wurde durch eine positive HSV-2-PCR aus dem Liquor bestätigt, bei negativem Signal für HSV 1.

Nahezu zeitgleich wurden ein für Herpes genitalis suspektes Ulkus an der Penisspitze (siehe ■ **Abb. 4a**) und ein aphthös wirkendes Ulkus an der Zungenspitze (siehe ■ **Abb. 4b**) festgestellt.

Verlauf

Nach Sicherung der Diagnose wurde in Absprache mit den neurologischen Kollegen eine systemische Therapie mit Aciclovir eingeleitet. Bei im Verlauf abgefallenen Anti-GBM-AK-Titern (11 U/ml am 30. stationären Tag) wurde die Plasmapherese eingestellt. Es wurde keine neurole Cyclophosphamidapplikation vorgenommen. Im Verlauf wurden mehrfach Versuche der Entwöhnung vom Respirator vorgenommen. Dies gelang aufgrund des persistierend komatösen Zustands des Patienten nicht. In einer MRT-Schädel-Verlaufskontrolle nach 26-tägiger antiviraler Therapie zeigten sich die zerebralen Veränderungen progredient mit multiplen Rindennekrosen, einer größeren intraparenchymatösen Einblutung sowie einer progredienten Leukenzephalopathie (siehe ■ **Abb. 5a,b**). In Anbetracht der infausten zerebralen Prognose wurden alle

weiteren Therapiemaßnahmen beendet, und der Patient verstarb nach insgesamt 66 Tagen der stationären Behandlung.

Diskussion

Bei dem hier vorgestellten Fall ist zunächst zu beklagen, dass durch eine zeitliche Verzögerung der stationären Einweisung wesentliche Zeit bis zur Einleitung der Therapie verstrich. So haben die Patienten, die mit einem Kreatininwert unter 265 μmol/l und histologisch weniger als 30% glomerulären Halbmonden in der Nierenbiopsie die Behandlung aufnehmen, wesentlich bessere Chancen, langfristig dialysefrei zu bleiben [1]. Unser Patient wies zum Biopsiezeitpunkt bereits eine Anurie auf; von 21 getroffenen Glomeruli zeigten 9 eine floride Nekrose, 8 waren segmental bzw. global vernarbt.

Die Aggressivität der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer Anti-GBM-Glomerulonephritis, insbesondere der Einsatz und der Zeitraum einer Plasmapheresetherapie, sollte sich in erster Linie am Muster der beteiligten Organsysteme und dem hier bereits etablierten Schaden sowie in geringerem Maße an para-



Abb. 4 ◀ **a** Penisspitze des Patienten mit Nachweis eines superinfizierten Ulkus bei Herpes genitalis; **b** Zungenrand mit Nachweis einer aphthösen Läsion, suspekt für eine *Herpes-simplex*-Infektion

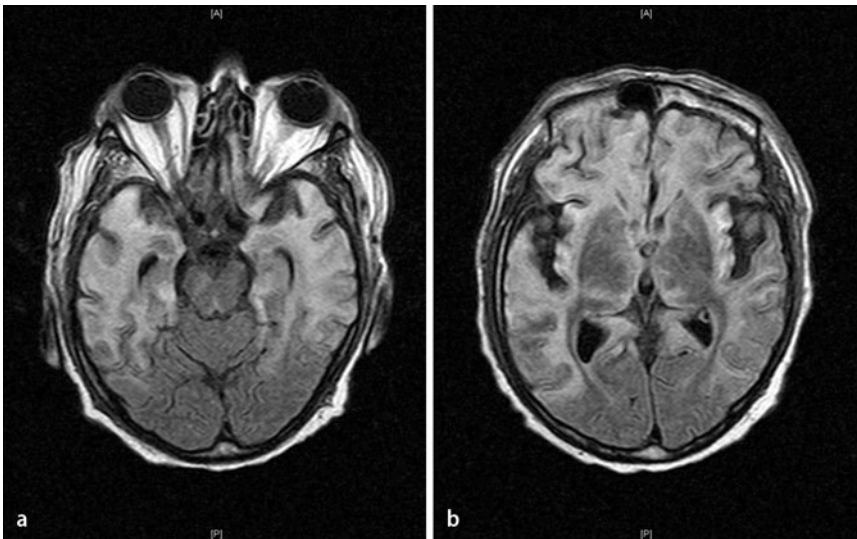


Abb. 5 ▲ **a,b** MRT Schädel nach 26-tägiger antiviraler Therapie: Mikrohämorrhagien mit Schrankenstörungen als Zeichen von Rindennekrosen (bifrontal, Inselregion, parietotemporal und temporal bds., im Gyrus cinguli, okzipital rechts sowie im Caput nuclei caudati), flächige Leukoenzephalopathie mit Marklagergliosen; intraparenchymatöse Einblutung (rechts paramedian, 1×1 cm)

klinischen Parametern wie dem Titer der nachgewiesenen Autoantikörper orientieren. Ein höheres Patientenalter und weitere Begleiterkrankungen steigern insbesondere das infektiologische Risiko. Lediglich 1 kontrollierte Studie zum Einsatz der Plasmapherese bei Anti-GBM-Glomerulonephritis liegt vor [1]. Hier blieben 6 von 8 Patienten in der Gruppe mit Plasmapherese plus konservative Therapie langfristig dialysefrei im Gegensatz zu lediglich 3 von 9 Patienten in der rein konservativen Therapiegruppe mit Steroiden und Cyclophosphamid. Eine Plasmapherese wird für 2 bis 3 Wochen Therapiedauer empfohlen. Die Ursache für die prolongierte Therapie mit Plasmapheresen bis zum 30. Behandlungstag im aktuellen Fall lag zum einen in der nur zögerlichen Elimination der Anti-GBM-Titer begründet. Andererseits war bei zwischenzeitlicher pulmonaler Symptomatik eine Lungenbeteiligung im Sinne eines Goodpasture-Syndroms eine wesentliche

Differenzialdiagnose. Erst mit zeitlicher Latenz gelang der Ausschluss der pulmonalen Antibasalmembranerkrankung.

Die intravenöse Applikation des obligat einzusetzenden Cyclophosphamids ist bei der Anti-GBM-Glomerulonephritis aufgrund fehlender Studien weniger etabliert als bei ANCA-positiven Vaskulitiden. Allerdings sprachen sowohl die guten Erfahrungen bei ANCA-positiven Vaskulitiden im Sinne geringerer Komplikationsraten als auch das höhere Risiko hämorrhagischer Zystitiden bei Oligo- bzw. Anurie bei unserem Patienten für diesen Applikationsweg.

Infektionen sind bei der Behandlung renaler Autoimmunerkrankungen eine stets gefürchtete Komplikation, insbesondere wenn in der Frühphase der Erkrankung neben der kombinierten Therapie mit Steroiden und Cyclophosphamid eine zusätzliche Plasmaaustauschtherapie angezeigt ist. Obgleich nicht generell empfohlen, setzen vielen Zentren in

derartigen Situationen eine antibakterielle und/oder *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe mit Cotrimoxazol ein. Eine Prophylaxe mit antiviralen bzw. antimykotischen Medikamenten, wie sie bei onkologischen Patienten unter bestimmten Chemotherapien zum Einsatz kommt, ist weniger etabliert. Dies sollte jedoch, wie im hier vorgestellten Fall dargestellt, wohl insbesondere bei entsprechender Risikokonstellation (hohes Patientenalter, aggressive und ggf. prolongierte Therapiedauer) immer erwogen werden.

Enzephalitiden, hervorgerufen durch HSV Typ 2 sind deutlich seltener als HSV-1-Infektionen [2]. Da die genitale Infektion des Patienten wenige Tage vor der zerebralen Manifestation bemerkt wurde, muss festgestellt werden, dass bei derartigen Risikopatienten die tägliche klinische Evaluation und ggf. die konsequente Therapie von Infektionszeichen auch an der Haut und den Schleimhäuten obligat sein sollten. Gerade bei HSV-Enzephalitiden ist dann die sehr schnelle virustatische Therapieeinleitung entscheidend für die Prognose des Patienten [2].

Fazit für die Praxis

- Ein rascher Anstieg der Nierenretentionswerte ohne ersichtliche Ursache stellt einen Notfall dar, der schnellstmöglich und konsequent stationär abgeklärt werden muss.
- Die Anti-GBM-Glomerulonephritis kann generell in jedem Lebensalter auftreten und muss in die Differenzialdiagnose einbezogen sowie einer unmittelbaren Therapie zugeführt werden.
- Die Aggressivität der Immunsuppression einschließlich der Plasmapheresetherapie muss speziell im höheren Alter täglich neu kritisch bewertet werden.

- Bei hohem Risiko sollte neben einer antibiotischen auch eine antivirale und ggf. antimykotische Prophylaxe erwogen werden. Dies gilt insbesondere bei Hinweisen auf virale Infektionen an Haut und Schleimhäuten, wie genitalen oder labialen Herpesbläschen.

Korrespondenzadresse



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

Interessenkonflikt. J.H. Gerth, N. Illner, H.-J. Gröne, A. Hansch, M. Rudolf, I. Tenner und H.H. Sigusch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA III et al (1985) Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 64:219–227
2. Kennedy PG, Steiner I (2013) Recent issues in herpes simplex encephalitis. *J Neurovirol* 19:346–350