

*Medizinische Universitätspoliklinik, Kantonsspital Basel*

**P. Hengstler**

## Epimembranöse Glomerulonephritis

*Patientin: geb. 1924, ehemalige Verkäuferin, Schweizerin*

*Leitsymptome: Ödeme, arterielle Hypertonie*

Sieben Wochen vor der Hospitalisation bemerkte die Patientin Kopfschmerzen und morgendliche Epistaxis. Beim Hausarzt wurde eine arterielle Hypertonie diagnostiziert und eine Therapie mit Verapamil (Isoptin®) 120 mg/d, sowie Torasemid (Torem®) 5 mg/d begonnen. Unter dieser Therapie entwickelte die Patientin dann massive Ödeme, vor allem der Beine, aber auch der Hände. Innerhalb von 4 Wochen nahm die Patientin 10 kg an Gewicht zu. Die Patientin wurde konsiliarisch einem Kardiologen zugewiesen. Ein Echokardiogramm zeigte ein tachykardes Vorhofflimmern mit einer Frequenz zwischen 120 bis 130/min, leichte konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie und deutlich vergrösserte Vorhöfe beidseits. Die Auswurfraction betrug 64%. Das Verapamil wurde stufenweise auf 360 mg/d gesteigert, dann auf Metoprolol (Beloc ZOK®) 150 mg/d gewechselt. Wegen der persistierenden Ödeme suchte die Patientin dann die Notfallstation auf.

In der persönlichen Anamnese findet sich ein seit 30 Jahren bekanntes, chronisches Vorhofflimmern, eine vor 20 Jahren diagnostizierte Hyperthyreose mit Status nach Carbimazol- (Neo-Mercazole®) und Radiojodtherapie, aktuell euthyreot, sowie ein Status nach Hysterektomie bei Uterus myomatosus und Status nach Tonsillektomie. Ebenfalls ist eine Adipositas und Hypercholesterinämie bekannt. Die Patientin nimmt keine Noxen zu sich und hat keine bekannten Allergien. Die aktuelle medikamentöse Therapie besteht aus Phenprocoumon (Marcoumar®) nach Quick, Metoprolol

(Beloc ZOK®) 150 mg/d und Furosemid (Lasix®) 80 mg/d.

Bei der klinischen Untersuchung fanden wir eine adipöse Patientin (BMI 36) in gutem AZ. Der Blutdruck betrug 140/100 mmHg, der Puls 97/min mit einer absoluten Arrhythmie. Der hepatojuguläre Reflux war fraglich positiv. Die Patientin hatte ausgeprägte einstellbare Ödeme beider Beine und, etwas weniger ausgeprägt, beider Hände und Unterarme.

Im Labor fand sich ein normales Blutbild, eine erhöhte Blutsenkungsreaktion von 60 mm/Std, ein leicht erhöhtes Serum-Natrium von 145 mmol/l, sowie eine deutliche Hypercholesterinämie von 11.8 mmol/l (Cholesterin/HDL-Quotient 6.9, LDL-Cholesterin 9.4 mmol/l). Das Kreatinin betrug 63 µmol/l, der Harnstoff 6.6 mmol/l. Der Nüchtern-Blutzucker betrug 4.7 mmol/l, das HbA 1c 5.2%. Das Serum-Protein war mit 54 g/l leicht, das Albumin mit 19 g/l deutlich erniedrigt. Die Serum-Globuline waren mit 35 g/l leicht erhöht. Der Urin-Status ergab ein pH von 7, Protein +++, Blut ++, das Sediment zeigte 10–25

Erythrozyten/Gesichtsfeld, davon 80% glomerulär, massenhaft hyaline Zylinder, und ein Erythrozyten-Zylinder. Im 24-Stunden-Urin wurde eine Proteinurie von 4.1 g/d gemessen, die kalkulierte Kreatinin-Clearance war 71 ml/min. Das Serum-Komplement war im Normbereich (C3 90 mg/dl, C4 29 mg/dl), die antinukleären Antikörper waren fein speckled mit einem Titer von 1:80, die Anti-DNS-Antikörper mit 2 IU/ml ebenfalls innerhalb der Norm.

## Differentialdiagnostische Überlegungen

Bei dieser Patientin liegt ein nephrotisches Syndrom vor, welches definiert ist durch eine Proteinurie von mehr als 3.5 g/d, Hypalbuminämie, Hyperlipidämie und Ödeme. Obwohl das nephritische und nephrotische Syndrom klinisch nicht immer scharf voneinander getrennt werden können, ist die Unterscheidung sinnvoll, da massiver renaler Proteinverlust zu einem Spektrum von spezifischen Komplikationen führen kann, die es zu verhindern gilt. Die häufigste Ursache einer Proteinurie im nephrotischen Bereich ist die diabetische Nephropathie, welche aber bei unserer Patientin aufgrund des normalen Nüchtern-Blutzuckers und HbA 1c ausgeschlossen werden kann. Andere, seltenere Krankheiten können ebenfalls ein nephrotisches Syndrom verursachen: Amyloidose, Leichtketten-Krankheit, Endokarditiden, tropische Infektionen. In diesem Fall fehlen jedoch andere Zeichen für eine dieser Erkrankungen.

Fünf primäre, glomeruläre Störungen können ätiologisch einem nephrotischen Syndrom zugrunde liegen (Tab. 1). In der klinischen Präsentation unterscheiden sie sich meist nicht, trotz unterschiedlicher Histologie. Die Häufigkeit dieser Glomerulopathien variiert stark mit dem Alter des untersuchten Patientenguts.

Bei pädiatrischen Patienten ist die Minimal Change Disease in 80% der Fälle für ein nephrotisches Syndrom

verantwortlich. Bei Erwachsenen findet sie sich in bis zu 20%. Der Verlauf ist charakterisiert durch spontane Remissionen und Rezidive. Die fokale segmentale Glomerulosklerose FSGS verursacht 15% der nephrotischen Syndrome bei Erwachsenen. Spontane Remissionen sind selten und die Krankheit schreitet typischerweise innerhalb von 5 bis 20 Jahren zur terminalen Niereinsuffizienz fort. Die epimembranöse Glomerulonephritis ist die häufigste histologische Diagnose bei Erwachsenen mit nephrotischem Syndrom: 40%. Die Krankheitsprogression ist meist langsam, 50 bis 75% der betroffenen Patienten haben nach 10 Jahren eine genügende Nierenfunktion und die Spontanremissionsrate beträgt 20 bis 30%. Die membranproliferative Glomerulonephritis MPGN ist selten, 5% der nephrotischen Patienten tragen diese Diagnose. Früher als idiopathisch bezeichnet, weiss man heute, dass ein Grossteil der Patienten mit MPGN Hepatitis-C-Virus-assoziiert ist. Klassischerweise finden sich bei der MPGN erniedrigte Serum-Komplement-Werte. In etwa 20% der Patienten mit nephrotischem Syndrom finden sich andere proliferative oder sklerosierende Glomerulopathien.

### Weitere Abklärungsschritte

Es wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt.

### Diagnose

Epimembranöse Glomerulonephritis

## Kommentar

Synonyme für die epimembranöse Glomerulonephritis sind membranöse, perimembranöse oder extramembranöse Glomerulonephritis. All diese Begriffe beschreiben die charakteristische subepitheliale Immunkomplexablagerung nahe der Basalmembran. Lichtmikroskopisch erscheinen die Glomerulumschlingen verdickt ohne Zellproliferation. Mit Immunfluoreszenz zeigen sich Immunglobuline und Komplement in einer feingranulären Verteilung entlang der Basalmembran. Elektronenmikroskopisch erscheinen diese als elektronendichte, subepitheliale Ablagerungen (Abb. 1).

Die sekundäre Form der epimembranösen Glomerulonephritis ist assoziiert mit Infektionen (Hepatitis B), Kollagenosen (SLE), Tumoren (Karzinome) oder Medikamenten (Gold, Penicillamin). Die in Klammern aufgeführten Beispiele sind für 75% der sekundären Form der epimembranösen Glomerulonephritis verantwortlich. In 20% aller Patienten über 60 mit einer epimembranösen Glomerulonephritis liegt der Krankheit ein okkultes Tumorleiden zugrunde.

Die epimembranöse Glomerulonephritis ist im Kindes- und Jugendalter selten, am häufigsten tritt sie in der fünften Dekade auf. Der klinische Verlauf ist indolent und langsam progressiv mit gelegentlichen Exazerbationen und Remissionen. Prädikativ für eine schlechte Prognose sind: männliches Geschlecht, Alter und massive Proteinurie und eingeschränkte Nierenfunktion bei Diagnosestellung. Komplette Remissionen bei Erwachsenen werden in etwa 25% der Fälle beobachtet.

Häufiger als andere Ursachen eines nephrotischen Syndroms ist die epimembranöse Glomerulonephritis mit thromboembolischen Ereignissen (insbesondere Nierenvenenthrombose) assoziiert. Diese treten in 20–30% aller Patienten auf. Aus diesem Grund sollten sämtliche Patienten antikoaguliert werden, solange die Proteinurie

**TAB. 1: GESAMTINZIDENZ DES IDIOPATHISCHEN NEPHROTISCHEN SYNDROMS BEI ERWACHSENEN**

Minimal change disease	10%–15%
Fokal segmentale Glomerulosklerose	15%–25%
Epimembranöse Glomerulonephritis	25%–35%
Membranproliferative Glomerulonephritis	5%
Andere proliferative und sklerosierende Glomerulonephritiden	15–20%

*Aetiologien des nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen (nach Appel G et al. MKSAP 11 Nephrology 1998, p696)*

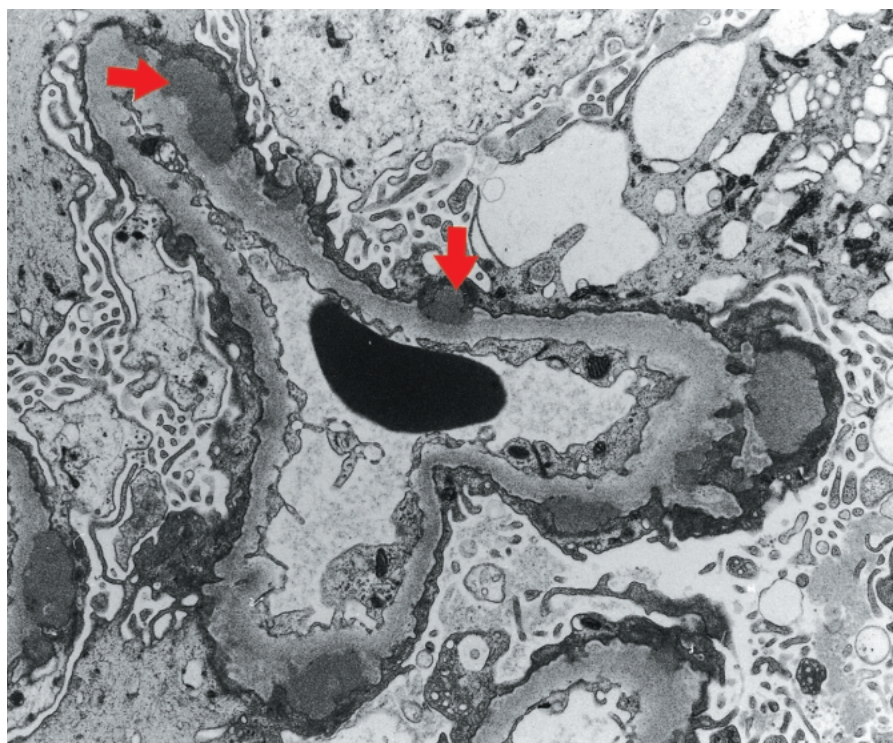


Abb. 1:  
Elektronenmikroskopische Aufnahme  
einer Glomerulumschlinge der  
Patientin (Vergrößerung  $8.2 \times 1624$ ).  
Deutliche Verbreiterung der peripheren  
Basalmembran. Abgelagertes Komple-  
ment und Immunglobuline stellen sich  
als osmiophile Depots an der Aussen-  
seite der Basalmembran dar ➔.

#### Bibliographie

1. Orth S.R., Ritz E.: *The Nephrotic Syndrome*. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-1210.
2. Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S., Ward H. (1986) *Primary glomerular diseases; Membranous nephropathy*. In Brenner B.M., Rector F.C. (eds) *The Kidney*. W.B. Saunders Company, p978-983.
3. Schieppati A., Mosconi L., Perna A., Mecca G., Bertani T., Garratini S., et al.: *Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy*. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-89.
4. Ponticelli C., Passerini P.: *Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis*. *Kidney Int* 1994; 46: 595-604.
5. Hogan S.L., Muller K.E., Jennette J.C., Falk R.J.: *A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy*. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25: 862-875.

im nephrotischen Bereich liegt. Obwohl noch keine Daten aus kontrollierten Studien eine Lipidsenkung unterstützen, drängt sich diese heutzutage aus Analogieschlüssen der bekannten Studien zu kardiovaskulärem Risiko bei Hyperlipidämie auf. Zur symptomatischen Reduktion der Proteinurie sind ACE-Hemmer indiziert. Die kausale Therapie der epimembranösen Glomerulonephritis ist immer noch kontrovers. Zur Zeit liegen mehrere randomisierte, prospektive Studien und eine Metaanalyse zu dieser Fragestellung vor. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es genügend Evidenz für die Wirksamkeit von Steroiden oder alkylierenden Substanzen gibt, aufgrund des langsamen Verlaufs und der möglichen Spontanremission der Zeitpunkt zum Einsatz dieser Therapien aber noch nicht klar definiert ist.

Dank gebührt Frau Dr. S. Moll, Institut für Pathologie der Universität Basel für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen

#### Korrespondenzadresse

Dr. P. Hengstler  
Medizinische Universitätspoliklinik  
Kantonsspital Basel  
4031 Basel