

# Goodpasture-Syndrom mit akutem Nierenversagen

## 2 Fälle mit günstigem Verlauf unter intensiver Plasmapherese


Franziska Piccoli-Gfeller<sup>a</sup>, Dorotée Iven<sup>d</sup>, Hüseyin Yurtsever<sup>b</sup>, H. Andreas Bock<sup>c</sup>

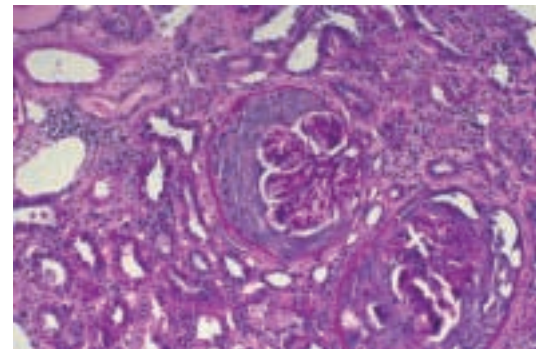
Regionalspital Laufenburg<sup>d</sup> und Abteilungen Innere Medizin<sup>a</sup>, Pathologie<sup>b</sup> und Nephrologie<sup>c</sup>, Kantonsspital Aarau

Das Goodpasture-Syndrom, die durch Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran (anti-GBM-Antikörper) verursachte Kombination von Lungenblutungen mit einer rapid progressiven Glomerulonephritis, geht mit einer hohen Letalität und einer noch höheren Rate irreversiblen Nierenversagens einher. Wir berichten über zwei Patienten, bei denen die Krankheit durch intensive Plasmapherese und Immunsuppression kontrolliert werden konnte.

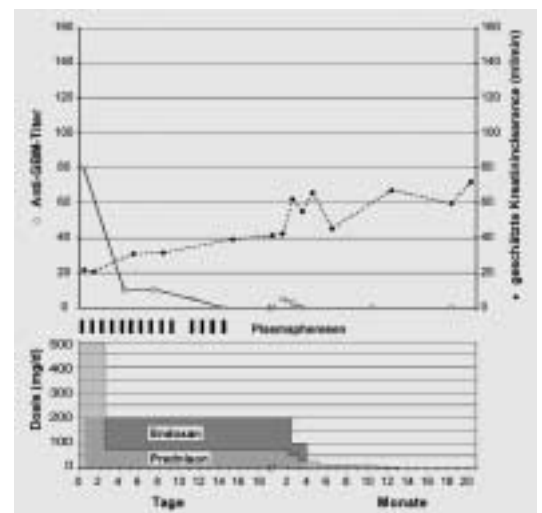
### Fall 1

Der 25jährige Patient ohne relevante medizinische Anamnese (aktiver Handballspieler; keine Allergien; mässiger Nikotinkonsum (1–2 P. Zigaretten/Tag) bemerkte vier Wochen vor der Hospitalisation eine leichte Dunkelfärbung des Urins und verlor ungewollt 4 kg an Gewicht. Wegen zunehmender Anstrengungsdyspnoe und einmalig beim Schwimmen aufgetretener Hämoptoe suchte er den Hausarzt auf, der den Patienten zur weiteren Abklärung ins Regionalspital einwies. Hier fiel eine normochrome und normozytäre Anämie (Hb 93 g/l) bei normalen Leukozyten und Thrombozyten auf sowie ein Serumkalium von 6,3 mmol/l und ein Serumkreatinin von 395 µmol/l. Das Urinsediment zeigte eine glomeruläre Mikrohämaturie (>40/GF) sowie Erythrozytenzylinder und eine Proteinurie. Eine obere Endoskopie (durchgeführt wegen gleichzeitiger Nausea bei Anämie) war normal. Das Thoraxröntgenbild zeigte infiltrative Verschattungen beider Lungen, beide Nieren erschienen sonographisch normal. Daraufhin wurde der Patient mit Verdacht auf Goodpasture-Syndrom ins Kantonsspital Aarau verlegt.


Eine am gleichen Tag durchgeführte Nierenbiopsie ergab eine diffuse extrakapillär proliferative Glomerulonephritis mit Halbmonden in 80% der Glomeruli (Abb. 1 ) , mit linearer Ablagerung von IgG entlang der glomerulären Basalmembranen. Die Anti-GBM-Antikörper im Serum waren hochtitrig positiv. ANCA, ANA und anti-DNS waren dagegen nicht nachweisbar, Komplement C3 und C4 normal.



**Abbildung 1.** Nierenbiopsie von Patient 1: Die glomerulären Kapillarschlingen sind komprimiert durch halbmondförmige, extrakapilläre Zellproliferate (zelluläre Halbmonde). PAS-Färbung.



**Abbildung 2.** Verlauf bei Patient 1.

Noch am gleichen Tag (Abb. 2 ) wurde mit einer Serie von Plasmapheresen begonnen, kombiniert mit einer intensiven Immunsuppression (Methylprednisolon 500 mg täglich für 3 Tage, Prednison 1 mg/kg täglich per os anschliessend sowie Cyclophosphamid (Endoxan® 200 mg pro Tag). Die Plasmapheresen wurden täglich für insgesamt 14 Tage durchgeführt, bis die Anti-GBM-Antikörper unter die Nachweisgrenze abgesunken waren. Zusätzlich wurde

nach Abschluss der Plasmapherese bei einem IgG von 0,87 g/l (Norm 7,0 bis 16,0 g/l) einmalig 12,5 g Hyperimmunglobulin (Octagam®) i.v. substituiert und während einer kurzen Zeit prophylaktisch mit Pentamidin inhaliert.


Unter dieser Therapie kam es zu einem deutlichen Rückgang des Kreatinins und zunehmender Verbesserung des Allgemeinzustandes.


Bei klinisch sehr gutem Verlauf und weiterhin negativem Anti-GBM-Titer konnte das Endoxan nach knapp fünf Monaten Therapie rasch reduziert und sistiert werden. Parallel dazu reduzierten wir auch das Prednison, das nach 12monatiger Therapie ganz abgesetzt werden konnte. Bis im November 2002 sind die Anti-GBM-Titer unter der Nachweisgrenze geblieben und die Kreatinin-Clearance scheint noch immer leicht zuzunehmen. Es besteht noch eine leichte Proteinurie (Protein 0,27 g/l, Protein/Kreatinin 35,5 mg/mmol, Norm <11,31 mg/mmol). Subjektiv ist der Patient beschwerdefrei und kann ein normales Leben führen.

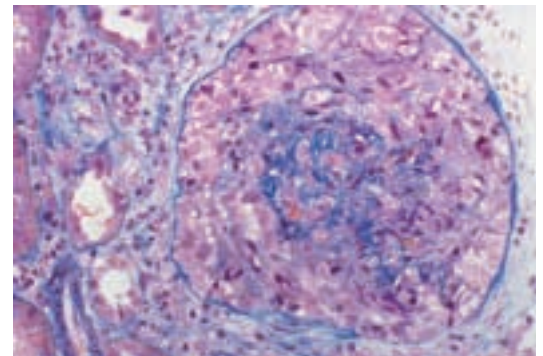
**Fall 2**

Der 19jährige, aus Süditalien stammende Koch litt seit mehreren Tagen unter heftigen Attacken eines trockenen Hustens, die teilweise auch zu Erbrechen (ohne Nausea) führten; er bemerkte dabei teilweise Blutbeimengungen. Ausserdem traten Fieber bis 39 °C, eine progrediente Belastungsdyspnoe bei leichter körperlicher Anstrengung und unspezifische Allgemeinsymptome wie Schwindel, Schwäche und Appetitlosigkeit auf. In den letzten 6 Monaten hatte der an sich übergewichtige junge Mann (183 cm, 125 kg) ungewollt 11 kg an Gewicht verloren.

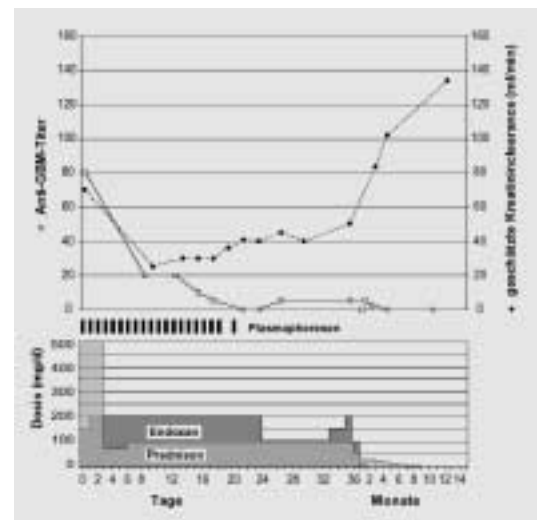
Der Status bei Spitaleintritt war unauffällig. Es bestand eine mikrozytäre Anämie (Hb 103 g/l, MCV 65 fl), eine normale BSR (18 mm/h), ein leicht erhöhtes CRP (54 mg/l) und ein auf 222 µmol/l erhöhtes Serumkreatinin. Das Urinsediment zeigte eine Proteinurie und Mikrohämaturie mit Erythrozytenzylindern. Wegen des Erbrechens wurde ebenfalls eine obere Panendoskopie durchgeführt, die eine mechanische Schleimhautläsion subkardial ohne Mallory-Weiss-Läsion ergab. Das Thoraxröntgenbild zeigte kleinfleckige Verschattungen in beiden Mittelfeldern. Es bestand eine respiratorische Partialinsuffizienz (pO<sub>2</sub> 61 mm Hg).

Die Nierenbiopsie ergab eine diffuse extrakapillär proliferative Glomerulonephritis mit Halbmonden in 4 von 4 gefundenen Glomeruli (Abb. 3 .

Es erfolgten tägliche Plasmapheresen kombiniert mit immunsuppressiver Therapie (Methylprednisolon 500 mg i.v. täglich während drei Tagen, dann Prednison 1 mg/kg täglich per os anschliessend und Cyclophosphamid 200 mg pro Tag) (Abb. 4 .



**Abbildung 3.** Nierenbiopsie von Patient 2. Ausgeprägte extrakapilläre Zellproliferation in einem Glomerulum. Im Zentrum Reste von Schlingenkonvolut erkennbar. SFOG-Färbung.



**Abbildung 4.** Verlauf bei Patient 2.

insgesamt während 20 Tagen durchgeführt bis die Anti-GBM-Antikörper negativ waren. 30 g Hyperimmunglobulin (Octagam®) wurden insgesamt zweimal intravenös substituiert. Nach einmonatiger Therapie kam es zu einem deutlichen Abfall des Kreatinins mit Anstieg der Kreatinin-Clearance.

Bei diesem Patienten kam es nach negativem Anti-GBM-Titer nach 20tägiger Therapie mit Immunsuppression und Plasmapherese erneut zu einem leichten Anstieg der Anti-GBM-Antikörper. Diese blieben in den folgenden 14 Tagen nachweisbar, so dass vorerst das Prednison mit 100 mg/d beibehalten und das Cyclophosphamid nach einer ersten Reduktion auf 100 mg pro Tag nach 26 Tagen Therapie in dieser Dosierung weiter geführt wurde. Bei weiterhin nachweisbaren Anti-GBM-Antikörpern wurde das Cyclophosphamid am 35. Therapietag wieder auf 150 mg und nach einigen Tagen auf 200 mg erhöht. Parallel dazu erfolgte eine Reduktion des Prednisons. Zwei Monate nach Therapiebeginn waren die Anti-GBM-Antikörper wieder sinkend, so dass das Cyclophosphamid sistiert und ledig-

lich die Therapie mit Prednison weitergeführt wurde. In der Folge wurde der Anti-GBM-Titer negativ und eine weitere Prednisonreduktion wurde vorgenommen. Nach insgesamt neunmonatiger Therapie wurde dieses ganz sistiert. Nach sechs Monaten ohne immunsuppressive Therapie bewegt sich das Kreatinin um 120  $\mu\text{mol/l}$ , die Anti-GBM-Antikörper bleiben negativ. Auch bei diesem Patienten besteht noch eine geringe Proteinurie (Protein 0,24 g/l, Protein/Kreatinin 28,7 mg/mmol; Norm <11,31 mg/mmol). Subjektiv geht es dem Patienten ebenfalls bestens.

## Diskussion

Dem Goodpasture-Syndrom liegt die Produktion von Autoantikörpern zugrunde, welche gegen die NC1-Domäne der  $\alpha 3$ -Kette des Kollagens Typ IV gerichtet sind [1]. Dieses Kollagen findet sich vor allem in Lunge und Niere, was die Organlokalisation der histologisch vorliegenden Kapillaritis erklärt [2].

Das Syndrom ist selten (ca. 0,5 Fälle pro Million Bevölkerung und Jahr), und seine Ursache unbekannt. Man kennt gewisse HLA-Allele, die zu der Krankheit disponieren [3]. Manche Patienten entwickeln nur die Glomerulonephritis («Anti-GBM-Glomerulonephritis»). Raucher, Patienten mit vorbestehenden Lungenleiden und Personen, die Kohlenwasserstoffinhalation exponiert wurden, scheinen für das Vollbild einschliesslich Lungenblutungen disponiert [4, 5].

Allgemeinsymptome wie Fieber und Gewichtsverlust werden beim Goodpasture-Syndrom seltener beobachtet als bei den eigentlichen Systemvaskulitiden. Wird die Akutphase überlebt, so scheint die Krankheit einen günstigen Spontanverlauf zu haben, indem die Antikörper im Laufe einiger Monate spontan verschwinden können [6].

Umso wichtiger ist eine rechtzeitige und genügend intensive Therapie während der akuten Phase des Syndroms. Patienten, welche inner-

halb der ersten 3 Tage nach Spiteleintritt dialysiert werden müssen, oder welche 100% Halbmonde in der Biopsie aufweisen, kommen fast nie wieder von der Dialyse los [7]. Die beste, wenn auch prospektiv nicht evaluierte Therapie, besteht in intensiver Plasmapherese zur Entfernung der Antikörper – kombiniert mit Steroiden und Cyclophosphamid [8]. Üblicherweise werden täglich 4 Liter Plasma entfernt – dies für 14 Tage oder bis keine Anti-GBM-Antikörper mehr nachweisbar sind [9]. Steroide werden anfangs üblicherweise als Methylprednisolon-Pulse (0,5–1,0 mg/kg i.v. für 3 Tage) verabreicht, gefolgt von Prednison in einer Anfangsdosierung von 1 mg/kg pro Tag. Cyclophosphamid wird mit 2 mg/kg/Tag per os relativ hoch dosiert.

Die Immunsuppression wird in der Regel im Verlauf von 6 bis 12 Monaten auf Null abgebaut. Es empfiehlt sich, die Abbauschritte durch Bestimmung der Anti-GBM-Antikörper zu kontrollieren [10].

Da es sich beim Goodpasture-Syndrom um eine selbstlimitierende Krankheit handelt, haben Patienten, die das erste Jahr mit intakter Nierenfunktion überleben, eine sehr gute Prognose; Rückfälle können aber dennoch vorkommen [11].

Die frühzeitige Nierenbiopsie ist in diesen und ähnlichen Fällen indiziert, sogar wenn Anti-GBM-Antikörper rasch bestimmt werden können, da der histologische Schweregrad (der Anteil von Halbmonden in der Biopsie) wichtige prognostische Informationen mit therapeutischen Konsequenzen gibt.

Beide beschriebenen Patienten befanden sich in einer Phase der raschen Nierenfunktionsverschlechterung und haben heute einen signifikanten Restschaden in der Niere. Dass diese beiden jungen Männer heute noch am Leben sind und nicht dialysiert werden müssen, ist der Wachheit ihrer betreuenden Ärzte zuzuschreiben, welche aus der Kombination von nephritischem Sediment, Niereninsuffizienz und Lungeninfiltraten die richtige Verdachtsdiagnose stellten. Es geht in diesen Fällen buchstäblich um Stunden!

## Literatur

- 1 David M, Borza DB, Leinonen A, Belmont JM, Hudson BG. Hydrophobic amino acid residues are critical for the immunodominant epitope of the Goodpasture autoantigen: molecular basis for the cryptic nature of the epitope. *J Biol Chem* 2001;276:6370–7.
- 2 Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, Chonko AM, et al. Identification of the alpha-3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibodies against basement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1178–85.
- 3 Phelps RG, Rees AJ. The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyzing susceptibility to autoimmunity. *Kidney Int* 1999;56:1638–53.
- 4 Boyce NW, Holdsworth SR. Pulmonary manifestations of the clinical syndrome of acute glomerulonephritis and lung hemorrhage. *Am J Kidney Dis* 1986;8:31.
- 5 Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983;2:1390–3.

- 6 Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2446–53.
- 7 Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033–42.
- 8 Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367.
- 9 Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70:S33–40.
- 10 Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996;50: 1753–66.
- 11 Mehler PS, Brunvand MW, Hutt MP, Anderson RJ. Chronic recurrent Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 1987;82: 833–5.