Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis

Reto Hochuli[a], Adrian Stoller[a], Martin Egger[a], Robert Escher[a], Maja Klein Lüthi[a], Patricia Hirt-Minkowski[a, b]

[a] Medizinische Klinik, Regionalspital Emmental AG, Burgdorf/Langnau
[b] Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel

Anamnese

Ein 46-jähriger Patient wurde uns wegen eines akuten Nierenversagens zugewiesen. Drei Wochen vor Spitaleintritt hatte er unter starken Schluckschmerzen mit hohem Fieber und eine Woche vor der Zuweisung unter zunehmender Belastungsdyspnoe und Orthopnoe sowie progredienten Unterschenkelödemen beidseits gelitten. Bei Verdacht auf einen persistierenden Infekt der oberen Atemwege wurde drei Tage vor Spitaleintritt eine antibiotische Therapie mit Clarithromycin begonnen. In der Blutentnahme am Eintrittstag fielen bei zuvor normaler Nierenfunktion deutlich erhöhte Nierenretentionsparameter auf.
Die persönliche Anamnese war bis auf ein Ulcus ventriculi vor 15 Jahren unauffällig. Medikamente hatte der Patient bis auf das erwähnte Antibiotikum und Paracetamol seit Beginn der Beschwerden keine weiteren eingenommen.

Untersuchungsbefunde

Bei Eintritt präsentierte sich der Patient in reduziertem Allgemeinzustand und afebril. In der klinischen Untersuchung fielen hypertone Blutdruckwerte bis systolisch 200 mm Hg, Rasselgeräusche über den Lungenfeldern basal beidseits und Unterschenkel- sowie Lidödeme auf. Die Rachenschleimhaut und die Tonsillen waren unauffällig.
Laboranalytisch zeigten sich eine normochrome, normozytäre Anämie (Hämoglobin 112 g/l, MCV 93 fl, MCH 32,5 pg), eine Thrombozytose (489 G/l), eine Leukozytose von 11,5 G/l ohne Linksverschiebung und eine Blutsenkungsreaktion von 98 mm/h. Weiter fanden sich stark erhöhte Nierenretentionsparameter (Kreatinin 312 µmol/l, Harnstoff 30,6 mmol/l), ein CRP von 29 mg/l (Norm bis 5 mg/l), eine grenzwertige Hyperkaliämie von 5,3 mmol/l (Norm 3,5–5,1 mmol/l) und eine Hypoalbuminämie von 24 g/l (Norm 35–50 g/l). Der pH-Wert betrug 7,44 und der Bikarbonatwert 19 mmol/l. Das Laktat lag im Normbereich. Der Spoturin liess semiquantitativ auf eine ausgeprägte glomeruläre Proteinurie von ca. 10 g/Tag schliessen (Protein/Kreatinin-Quotient 973 mg/mmol, Albumin/Kreatinin-Quotient 719 mg/mmol). Zudem zeigte das Urinsediment eine Mikrohämaturie mit dysmorphen Erythrozyten sowie eine Leukozyturie und granulierte Zylinder. Zelluläre Zylinder waren nicht nachweisbar.
Radiologisch fanden sich Pleuraergüsse beidseits. Die Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege war vereinbar mit einer akuten Nephropathie mit grossen, geschwollen wirkenden Nieren (Poldurchmesser von 14 cm) beidseits und kräftigem Parenchymsaum. Eine Aufweitung der Nierenhohlraumsysteme lag nicht vor.
Insgesamt lag ein akuter Nierenschaden mit sich rasch verschlechternder Nierenfunktion sowie einem nephrotischem Syndrom und nephritischem Sediment vor. Ein Schnelltest auf Anti-Basalmembran-Antikörper (Goodpasture-Antikörper) war negativ, ebenso der Bestätigungstest. Die Immunserologie ergab folgende Befunde: Der Rheumafaktor war negativ, ANA und ANCA waren grenzwertig erhöht. Der Komplementfaktor C3 lag unter der Nachweisgrenze (<0,30 g/l, Norm 0,9 bis 1,8 g/l) bei normalem Komplementfaktor C4. Im Rachenabstrich konnten keine beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A nachgewiesen werden (negativer Antigentest und negative Kultur). Der Antistreptolysintiter war jedoch wiederholt stark positiv (max. 3065 U/ml; Norm: <200 U/ml). Die klinische Verdachtsdiagnose einer sogenannten *rapidly progressive glomerulonephritis* (RPGN) konnte mittels Nierenbiopsie bestätigt werden. Die histologische Aufarbeitung zeigte eine schwere, diffuse und globale, endokapillär exsudative Glomerulonephritis sowie die für die RPGN typische extrakapilläre Proliferation mit sogenannter Halbmondbildung (Abb. 1A). Immunhistologisch liess sich ein diffuser Nachweis von granulären IgG- und Komplement-C3-Ablagerungen in den Kapillarschlingen nachweisen.
In der Gesamtschau der Befunde stellten wir die Diagnose einer akuten postinfektiösen Glomerulonephritis bei wahrscheinlicher vorgängiger Streptokokkenpharyngitis.

Therapie und Verlauf

Wir begannen eine diuretische Therapie mit einem Schleifendiuretikum und eine antihypertensive mit Amlodipin und im Verlauf Ramipril. Aufgrund des raschen Verlaufs der Nierenfunktionsverschlechterung und der ausgeprägten Proteinurie setzten wir zusätzlich hochdosiert Steroide ein. Eine akute Dialysebehandlung war nicht nötig.
Im weiteren Verlauf waren die Nierenretentionsparameter rückläufig, und die Ödeme und Pleuraergüsse bildeten sich zurück. Unter der fortgeführten Therapie mit Steroiden in ausschleichender Dosierung normalisierten sich die Entzündungsparameter (Komplementfaktor C3 und CRP), und die Nierenfunktion erholte sich

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

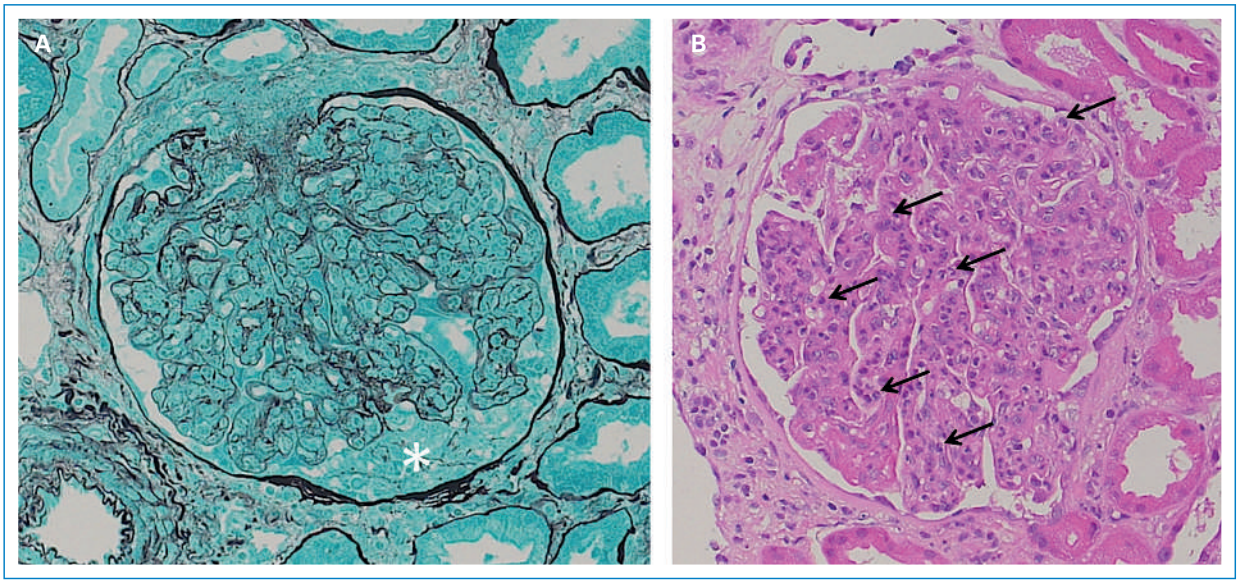

Abbildung 1

A Das lichtmikroskopische Bild der Nierenbiopsie zeigt einen fibrozellulären Halbmond (*) als Ausdruck der extrakapillären Proliferation.

B Zeigt den typischen Befund einer schweren, diffusen endokapillär exsudativen Glomerulonephritis. Im Vordergrund steht die Hyperzellularität im Glomerulum mit Präsenz von neutrophilen Granulozyten (schwarze Pfeile).

Abbildung A: Arg/Meth-Färbung, Vergrösserung 20fach. Abbildung B: HE-Färbung, Vergrösserung 20fach.

innerhalb von drei Wochen vollständig. Die Hypoalbuminämie normalisierte sich innerhalb von zehn Wochen, und die Proteinurie fiel zeitgleich unter den nephrotischen Bereich (<3,5 g/Tag). Sechs Monate später war jedoch die Proteinurie immer noch erhöht bei 2 g/Tag.

Kommentar

Die epidemisch oder sporadisch vorkommende akute postinfektiöse Glomerulonephritis (APIGN) infolge einer meist pharyngealen Infektion mit Streptokokken der Gruppe A gehört zum pädiatrischen Lehrbuchwissen. Sie hat in den letzten Jahrzehnten in Westeuropa und Nordamerika vor allem dank der Verbesserung der Lebensumstände an Häufigkeit abgenommen, insbesondere wegen verbesserter Hygienemassnahmen und steigenden sozioökonomischen Status und des verbreiteten sowie frühen Einsatzes von Antibiotika [1]. In Entwicklungsländern gehört die akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN) immer noch zu den häufigsten Ursachen eines nephritischen Syndroms bei Kindern, und die Inzidenz ist auch bei Erwachsenen nach wie vor hoch [1, 2].

Früher war auch in entwickelten Ländern eine APIGN praktisch ausschliesslich durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A verursacht und betraf vor allem Kinder unter zehn Jahren. Heute hat sich das Spektrum der Auslöser von APIGN gewandelt: Neben beta-hämolysierenden Streptokokken werden auch zahlreiche andere bakterielle und virale Erreger in Assoziation mit einer APIGN beobachtet [3]. Im Weiteren sind sporadische Fälle postinfektiöser Glomerulonephritiden bei Erwachsenen häufiger als früher. Diese betreffen oft immunkompromittierte Patienten respektive Individuen mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Malignomen, eingeschränkter Nierenfunktion und Alkoholabusus [4, 5]. Unser Patient hatte hingegen keine der genannten Risikofaktoren.

Die APIGN ist eine Immunantwort der Niere, ausgelöst durch Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen, getriggert durch «nephritogene Keime», wobei die genaue Pathogenese der Immunantwort auf die «nephritogenen» Antigene nicht bekannt ist. Die klassische Form dieser Immunkomplex-Erkrankung ist die APSGN in der Folge einer Infektion mit Streptokokken der Gruppe A des Nasopharynx (Tonsillopharyngitis, Scharlach) oder der Haut (Impetigo, Infektionen von Ulzera). Durch die Ablagerung von hauptsächlich subendothelial (zwischen Endothel und glomerulärer Basalmembran) gelegenen Immunkomplexen kommt es in der Folge zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und der alternativen Komplementkaskade, was zu einer für diese Erkrankung typischen, (diffusen) exsudativen Entzündungsreaktion führt. Im Vordergrund steht meist, wie bei unserem Patienten, die Hyperzellularität im Glomerulum mit Präsenz von Monozyten und neutrophilen Granulozyten (Abb. 1B). Jedoch ist die glomeruläre Antwort variabel und hängt von Wirtsfaktoren wie auch von der Pathogenität des Keimes ab [5]. Bei der APSGN finden sich in der Regel zusätzlich auch subepitheliale Immundepots (zwischen Podozyten und glomerulärer Basalmembran), die sogenannten «humps» (Abb. 2). Kommt es als Folge einer APIGN zu einer zusätzlichen extrakapillären Proliferation mit Halbmondbildung, manifestiert sie die Glomerulonephritis meistens mit einer sich rasch verschlechternden Nierenfunktion in Zusammenhang mit einem nephritischen Syndrom; wir sprechen dann von einer RPGN. Die Charakteristika des nephritischen Syndroms sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Die RPGN ist keine spezifische Erkrankung, sondern der Ausdruck einer schweren glomerulären Schädigung und kann verschiedene Ätiologien und Pathomechanismen haben [6].

Die immunpathogenetische Einteilung der RPGN ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Das klinische Leitsymptom der APSGN ist das akute Auftreten eines nephritischen Syndroms 1–4 Wochen nach vorausgegangenem Streptokokkeninfekt der oberen Luftwege oder der Haut. Unspezifische Allgemeinsymptome, periorbitale und periphere Ödeme mit Gewichtszunahme und arterieller Hypertonie in Folge der Salz- und Wasserretention sind fast immer anzutreffen. Oft bestehen initial eine Oligurie und erhöhte Nierenretentionsparameter, welche sich normalerweise innerhalb weniger Wochen normalisieren. Labormässig findet sich praktisch immer ein erniedrigter Komplementfaktor C3 als Ausdruck der gesteigerten Aktivierung der alternativen Komplementkaskade. Die Hypokomplementämie normalisiert sich typischerweise innerhalb weniger Wochen. Der positive Antistreptolysintiter als Marker einer vorausgegangenen Streptokokkeninfektion ist nur in ca. 75% der Patienten nachweisbar. Je nach Schwere der glomerulären Entzündungsreaktion ist die Proteinurie stärker ausgeprägt, selten findet sich auch, wie im geschilderten Fallbeispiel, eine Proteinurie im nephrotischen Bereich (>3,5 g/Tag) respektive eine Kombination eines nephritischen/nephrotischen Syndroms.

Differentialdiagnostisch müssen bei einer APSGN alle mit einem akuten nephritischen Syndrom einhergehenden Glomerulonephritiden in Erwägung gezogen werden. In unklaren Fällen und bei sich rasch verschlechternder Nierenfunktion ist eine histologische Klärung mittels Nierenbiopsie zwingend.

Die Therapie bei unkompliziertem Verlauf besteht primär in der symptomatischen Behandlung und Kontrolle der Salz- und Wasserretention sowie der arteriellen Hypertonie. Flüssigkeitsrestriktion, eine salzarme Ernährung und der Einsatz eines Schleifendiuretikums sind in der Regel notwendig. Zur Kontrolle der arteriellen Hypertonie, verbunden mit einer Proteinurie, sind ACE-Hemmer die Mittel der Wahl, jedoch in der akuten Krankheitsphase nur unter engmaschiger Kontrolle der Nierenretentionsparameter und der Elektrolyte einzusetzen.

Bei Nachweis einer RPGN ist ein Therapieversuch mit Steroiden angezeigt, hierfür sprechen Fallberichte mit Ansprechen der Erkrankung auf Steroide, auch wenn randomisierte kontrollierte Studien fehlen.

Bei persistierenden Zeichen eines Streptokokkeninfektes sind ein Keimnachweis und eine orale Antibiotikatherapie notwendig, wobei für Gruppe-A-Streptokokken nach wie vor Penicillin V oder Amoxicillin erste Wahl ist.

Tabelle 1. Leitsymptome des akuten nephritischen Syndroms.

Aktives («nephritisches») Urinsediment mit Nachweis von dysmorphen Erythrozyten und Erythrozytenzylindern*. Gelegentlich auch granulierte Zylinder und Leukozytenzylinder
Proteinurie, häufig <3 g/Tag, selten im nephrotischen Bereich >3,5 g/Tag
Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, Anstieg der Nierenretentionswerte (Kreatinin, Harnstoff)
Natrium- und Wasserretention mit intravasaler Volumenexpansion und Auftreten einer arteriellen Hypertonie
Variables Auftreten von Ödemen

* Lehrbuch, in der Praxis sind Erythrozytenzylinder selten nachweisbar.

Tabelle 2. Immunpathogenetische Klassifikation der sogenannten *rapidly progressive glomerulonephritis* (RPGN) gemäss [6].

Typ I: RPGN durch Anti-Basalmembrantikörper (Good-pasture-Antikörper)
– Mit Lungenblutung (Goodpasture-Syndrom)
– Ohne Lungenblutung
Typ II: RPGN mit immunhistologischem Nachweis von Immunkomplexen
– Infektiöse und **postinfektiöse** Glomerulonephritiden
– **Poststreptokokken-Glomerulonephritis als klassische Form**
– Shuntnephritis
– Glomerulonephritis (GN) bei Endokarditis und Weichteilabszessen
– Autoimmunerkrankungen
– Lupusnephritis
– Gemischte essentielle Kryoglobulinämie
– Primäre Glomerulonephritiden
– IgA-Nephritis
– Membranoproliferative GN
Typ III: RPGN ohne immunhistologische glomeruläre Befunde (pauci-immune GN)
– ANCA-assoziierte systemische Vaskulitiden
– Pauci-immune GN (auf die Niere beschränkte ANCA-assoziierte Vaskulitis)

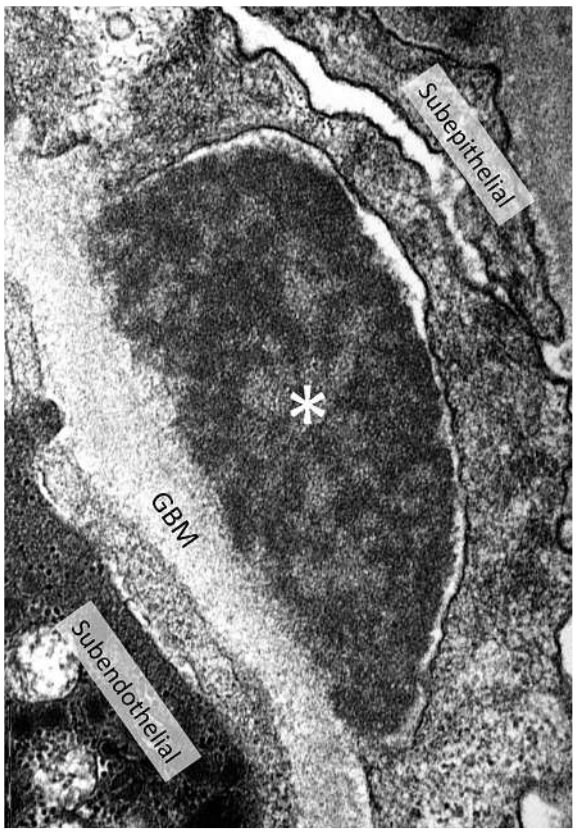

Abbildung 2
Elektronenmikroskopisch (EM) gelingt bei der akuten Poststreptokokken-Glomerulonpehritis (APSGN) meistens der Nachweis glomerulärer, subepithelialer Immunkomplexablagerungen, sogenannter «humps», die bei unserem Fallbeispiel allerdings fehlen. Die Bildquelle wurde uns freundlich überlassen von Herrn Prof. M. Mihatsch, Pathologie, Universitätsspital Basel, und zeigt einen «hump» an der Basalmembranaussenseite (*). GBM = Glomeruläre Basalmembran. Vergrösserung 6000fach.

Die Prognose der APSGN ist gut. Im Kindesalter kann in den meisten Fällen eine vollständige Remission erwartet werden. Im Erwachsenenalter tragen schwere akute Verlaufsformen zur schlechteren Prognose bei [4, 5]. Eine Mikrohämaturie und geringe Proteinurie können noch 12–18 Monate nach Diagnosestellung nachweisbar sein, und nach einem symptomfreien Intervall von mehreren Jahren können eine Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie auftreten, so dass diese Patienten regelmässig nachkontrolliert werden müssen.

Fazit

Trotz abnehmender Inzidenz der APSGN sollte nach vorausgegangenem Streptokokkeninfekt an diese Komplikation gedacht werden. Die Therapie ist vorwiegend symptomatisch. Regelmässige nephrologische Verlaufskontrollen nach Abheilung der Erkrankung sind empfohlen, um Spätkomplikationen wie das Auftreten einer Nierenfunktionsverschlechterung und einer arteriellen Hypertonie rechtzeitig zu erfassen.

Danksagung
Wir danken Herrn PD Dr. med. M. Gugger, Institut für Pathologie der Universität Bern, und Herrn Prof. M. Mihatsch, Pathologie, Universitätsspital Basel, für die histologischen Bilder.

Korrespondenz:
Dr. med. Patricia Hirt-Minkowski
Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
phirt@uhbs.ch

Literatur

1 Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. Nat Rev Nephrol. 2009;5:259–68.
2 Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2008;19:1855–64.
3 Yao-Ko Wen. Clinicopathological study of infection-associated glomerulonephritis in adults. Int Urol Nephrol. 2010;42:477–85.
4 Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. J Am Soc Nephrol. 2011;22:187–95.
5 Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era. Experience with 86 adults and review of the literature. Medicine. 2008;87(1):21–32.
6 Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis. 1988;11:449–64.

Assoziation? Eine 31-jährige Frau, vor 4 Jahren aus Kathmandu eingewandert, klagt, dass sie und ihr Mann aller Anstrengungen zum Trotz kein Kind zeugen könnten. Menarche und Menses sind unauffällig, keine Geschlechtskrankheiten, keine Unterleibsentzündungen, keine intrauterinen Devices, keine Medikamente, nichts! Als Kind wurde sie BCG-geimpft und hat seither einen borderlinepositiven Tuberkulintest. Die Anamnese des Ehemanns, inkl. Sperma, ist o.B. Der «Fertilitätsspezialist» findet alles normal, ausser, dass das Kontrastmittel aus beiden Tuben distal nicht ausläuft. Was soll das?

(Auflösung siehe rechte Spalte)

Auflösung: *In ihrer Kindheit erhielt die Nepalesin Kuh- und Büffelmilch – dafür die BCG-Impfung. Distaler Tubenverschluss ist meist durch C. trachomatis, N. gonorrhoeae, seltener durch Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasmen, Ureaplasmen, Coliforme und obligate Anaerobier bedingt. Nach zwei vergeblichen IVF-Versuchen wird eine Endometrium-Biopsie gemacht, die nicht verkäsende Granulome und einzelne Mycobakterien zeigt. Eine sorgfältige Anamnese nach Herkunft und Reisen ist nicht selten der Schlüssel zur Diagnose! (N Engl J Med. 2010;363:965–70.)*