

Diplomarbeit

**Glomerulonephritiden im Kindes-
und Jugendalter**

eingereicht von

Dean Filipovic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.03.2019

Dean Filipovic eh

Vorwort

Im dritten respektive vierten Jahr des Studiums lernte ich zunächst das Fach der Nephrologie, später die Pädiatrie kennen. Meine Neugier und mein Interesse den verschiedensten Aspekten dieser beiden Disziplinen gegenüber waren ausschlaggebend meine Diplomarbeit über dieses Thema zu verfassen.

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Siegfried Gallistl, welcher als Betreuer meiner Arbeit für jegliche Fragen offenstand und sich für persönliche Gespräche immer Zeit nahm. Die Zusammenarbeit mit ihm war hervorragend und kann von mir nur weiterempfohlen werden.

An dieser Stelle ist es mir ein großes Anliegen meiner Familie, vor allem meiner Mutter zu danken, die mir die Möglichkeit gab das zu studieren, was schon immer mein Wunsch war und mich dabei in allen Bereichen immer unterstützte. Auch wenn ich es oft als Selbstverständlichkeit ansah, kann ich dir heute nicht genug dafür danken!

Weiters möchte ich mich bei meinen Freunden, Studienkollegen und meiner Freundin bedanken, mit denen ich einerseits über vieles reden konnte, was letztendlich auch dem Gelingen dieser Arbeit zu Gute kam, und die mir andererseits auch halfen abzuschalten und mich abzulenken, wenn es mal nicht so gut lief.

Vielen, vielen Dank!

Zusammenfassung

Glomerulonephritiden zählen neben angeborenen Fehlbildungen der Niere zu den häufigsten Ursachen für eine chronische und terminale Niereninsuffizienz im Kindesalter. Die Variabilität in der klinischen Präsentation, von asymptomatisch bis hin zum akuten Nierenversagen reichend, macht eine frühzeitige Diagnose oft schwierig und kann zu Verzögerungen in der Therapie führen. Dementsprechend ist es von großer Bedeutung sich mit der Klassifikation einer primären und sekundären Glomerulonephritis auseinanderzusetzen, die pathophysiologischen Hintergründe zu verstehen und prognostisch günstige von ungünstigen Verläufen unterscheiden zu können.

Diese Diplomarbeit bietet daher eine Übersicht der wichtigsten Glomerulonephritiden in der Pädiatrie dar und legt vor allem ihren Fokus auf die Pathogenesen, Symptome, Behandlungsoptionen und Prognosen jener.

Es handelt sich hierbei um eine Literaturrecherche, welche auf Kenntnisse aus aktuell zur Verfügung stehenden Publikationen, Studienresultaten, Lehrbüchern und Fachzeitschriften beruht. Google Scholar, PubMed und UpToDate dienten im Forschungsverlauf vorrangig als Datenbanken.

Bezüglich der Therapiemöglichkeiten wird in dieser Arbeit vorwiegend auf die KDIGO-Leitlinien zur Behandlung von Glomerulonephritiden, sowie auf die neuesten Studienlagen zu den einzelnen Erkrankungen verwiesen.

Abstract

Glomerulonephrites along with congenital malformations of the kidney account for the most common causes of chronic and terminal renal insufficiency in childhood. Variability in clinical presentation, ranging from asymptomatic to acute renal failure, often makes early diagnosis difficult and can lead to delays in therapy. Accordingly, it is of great importance to deal with the classification of primary and secondary glomerulonephritis in order to understand the pathophysiological background and to be able to distinguish between prognostically favorable and unfavorable courses.

This thesis therefore provides an overview of the most important pediatric glomerulonephrites and places special emphasis on the pathogenesis, symptoms, treatment options and prognoses.

It is based on literature research and relies on expertise provided in currently available publications, on study results as well as on textbook and scientific journal content. The most important databases used for the research have been Google Scholar, PubMed, and UpToDate.

With regard to treatment options, this work focuses on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, as well as on the most recent studies about the individual diseases.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	iv
Abstract.....	v
Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	xi
1 Glomerulonephritis.....	12
1.1 Definition	12
1.2 Pathogenese	12
1.3 Klinik	15
1.3.1 Asymptomatische abnorme Urinbefunde	15
1.3.2 Akutes nephritisches Syndrom	16
1.3.3 Nephrotisches Syndrom.....	17
1.3.4 Rasch progrediente Glomerulonephritis.....	19
1.3.5 Chronische Glomerulonephritis.....	20
1.4 Diagnostik	21
1.5 Therapie	23
2 Einteilung der Glomerulonephritis	25
2.1 Akut postinfektiöse Glomerulonephritis.....	27
2.2 IgA – Nephritis (Mb. Berger)	33
2.3 Purpura Schönlein Henoch	38
2.4 Minimal-Change Glomerulonephritis.....	45
2.5 Membranoproliferative Glomerulonephritis.....	52
2.6 Systemischer Lupus Erythematoses	59
2.7 Alport-Syndrom	71
3 Diskussion	77
4 Literaturverzeichnis	80

Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
ADH	Anti-Diuretisches-Hormon
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophilen zytoplasmatische Antikörper
ANV	akutes Nierenversagen
ARBs	Angiotensin II Receptor Blockers
ASLO	Antistreptolysin O
AT III	Antithrombin III
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BlyS	b-lymphocyte-stimulator
C3NeF	C3 nephritic factor
CKD	chronic kidney disease
cm	Centimeter
CNI	Calcineurininhibitor
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGF	epidermal growth factor
ESRD	end-stage renal disease
etc.....	et cetera
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
GBM	glomerular basement membrane
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	human immunodeficiency virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IFN- α	Interferon-alpha
IgA	Immunglobulin A
IgAN	IgA-Nephritis
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-13	Interleukin-13
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KOF	Körperoberfläche
LDL	low density lipoprotein
MAC	membrane attack complex
MAS	macrophage activation syndrome
Mb	Morbus
MCGN	Minimal-Change-Glomerulonephritis
MCH	major histocompatibility complex
mg	Milligramm
MGN	Membranöse Glomerulonephritis
min	Minute
mind	mindestens
MMF	Mykophenolat-Mofetil
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mPA	mikroskopische Polyangiitis
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
MPO	Myeloperoxidase
NAP1r	nephritis-associated plasmin receptor
NETs	neutrophil extracellular traps

NLE.....	<i>Neonataler Lupus Erythematoses</i>
NPSLE.....	<i>neuropsychiatrischer SLE</i>
NSAR.....	<i>Nichtsteroidale Antirheumatika</i>
PDGF.....	<i>platelet-derived growth factor</i>
PIGN.....	<i>postinfektiöse Glomerulonephritis</i>
PR3.....	<i>Proteinase 3</i>
PSH.....	<i>Purpura Schönlein-Henoch</i>
PSHN.....	<i>Purpura Schönlein-Henoch Nephritis</i>
RAAS.....	<i>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i>
RPGN.....	<i>rasch progrediente/rapid-progressive Glomerulonephritis</i>
s.u.....	<i>siehe unten</i>
SLE.....	<i>Systemischer Lupus Erythematoses</i>
SLICC.....	<i>Systemic Lupus International Collaboration Clinics</i>
SPeB.....	<i>streptococcal pyrogenic exotoxin B</i>
SRNS.....	<i>steroidresistentes nephrotisches Syndrom</i>
SSA.....	<i>Sjögren's syndrome-related antigen A</i>
SSB.....	<i>Sjögren's syndrome-related antigen B</i>
SSNS.....	<i>steroidsensitives nephrotisches Syndrom</i>
TBMN.....	<i>thin basement membrane nephropathy</i>
TMA.....	<i>thrombotische Mikroangiopathie</i>
v.a.....	<i>vor allem</i>
VLDL.....	<i>very low density lipoprotein</i>
z.B.....	<i>zum Beispiel</i>
ZNS.....	<i>Zentralnervensystem</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation von Immunkomplexen (3).....	13
Abbildung 2: Befallsmuster bei Glomerulonephritis (7).....	14
Abbildung 3: IgA-Nephritis mit mesangialer und intrakapillärer Zellvermehrung sowie dezenther Halbmondbildung (Pfeil) (13).....	20
Abbildung 4: Vaskulitismanifestation (GPA) mit extrakapillärer Halbmondbildung (Pfeil) und fibrinoider Nekrose (Pfeilspitzen) (13).....	20
Abbildung 5: Akanthozyt mit typischen "Mickey-Mouse Ohren"(17)	22
Abbildung 6: Einteilung der Glomerulonephritiden nach verschiedenen Prinzipien (19) ..	25
Abbildung 7: Pathogenese der Immunkomplex-GN bei PIGN (30)	29
Abbildung 8: Lichtmikroskopisches Bild einer PIGN. Zelluläre Proliferationen und Vermehrung neutrophiler Granulozyten (68)	30
Abbildung 9: Immunhistochemisches Bild einer PIGN. C3-Komplement-Ablagerungen (68)	30
Abbildung 10: Elektronenmikroskopisches Bild einer PIGN. Pfeil zeigt auf eine subepitheliale Ablagerung („humps“) (22)	31
Abbildung 11: Histologie einer IgA-Nephritis im Biopsat. Pfeil deutet auf mesangiale Proliferation hin (68)	34
Abbildung 12: IgA-Nephritis im Elektronenmikroskop. Pfeile zeigen mesangiale Proliferationen (68).....	34
Abbildung 13: Algorithmus zur Behandlung der IgA-Nephritis in Anlehnung an die STOP- IgAN-Studie (52).....	37
Abbildung 14: Histologisches Bild einer PSHN mit fibrinoider Nekrose (Pfeil) sowie extrakapillärer Proliferationen (68)	39
Abbildung 15: Purpura als klassische Manifestation der PSH bei einem 6-jährigen Kind (179)	40
Abbildung 16: Charakteristische histologische Veränderungen bei PSH-Nephritis mit Pfeil auf die fibrinoide Nekrose (68)	42
Abbildung 17: Nierenbiopsie einer PSHN mit immunhistochemischer Färbung von IgA (68)	42
Abbildung 18: Biopsie einer Minimal-Change GN. Unauffälliger lichtmikroskopischer Befund (108).....	46
Abbildung 19: Minimal-Change GN im Elektronenmikroskop. Pfeile weisen auf die verschmolzenen Fußfortsätze hin (108)	46
Abbildung 20: Histologisches Bild einer FSGS. Vermehrung extrazellulärer Matrix mit dazwischenliegenden Schaumzellen (3).....	49
Abbildung 21: Verschiedene Therapie-Prozeduren für den Einsatz von Prednison und deren Entwicklungen (78)	51

Abbildung 22: Lichtmikroskopisches Bild einer MPGN Typ I mit typischer Doppelkonturierung der glomerulären Basalmembran (114).....	54
Abbildung 23: Erworbene und genetische Aberrationen, die mit einer komplement-medierten MPGN assoziiert sind (110)	55
Abbildung 24: Fundoskopie einer MPGN Typ II-assoziierten Netzhautveränderung (A) im Vergleich zu einer normalen Retina (B) (117)	56
Abbildung 25: Klassifizierung und Diagnose der MPGN nach Immunfluoreszenzmikroskopie (114)	57
Abbildung 26: Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematoses (150).....	60
Abbildung 27: Klassisches Bild eines Schmetterlingserythem (142)	62
Abbildung 28: Histologie der Lupusnephritis (68).....	64
Abbildung 29: Therapieschema für die Lupusnephritis (153).....	70
Abbildung 30: Typ-IV-Kollagen-Ketten und deren Organisation zu Protomer (165)	72
Abbildung 31: Bilateraler Lenticonus anterior und posterior bei einer Patientin mit Alport-Syndrom. Untersuchung mittels Spaltlampe (177)	73
Abbildung 32: Elektronenmikroskopisches Bild eines Glomerulus mit Aufsplitterung der GBM (Pfeile) im Rahmen eines Alport-Syndroms (178).....	74
Abbildung 33: Eine Möglichkeit das Alport-Syndrom vom Syndrom der dünnen Basalmembran zu unterscheiden (172)	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Erscheinungsbilder von Glomerulopathien (6)	15
Tabelle 2: Ursachen des akuten nephritischen Syndroms (5)	17
Tabelle 3: Ursachen des nephrotischen Syndroms (7)	18
Tabelle 4: primäre und sekundäre Glomerulonephritiden (20)	26
Tabelle 5: proliferative und nicht proliferative Glomerulonephritiden (3)	26
Tabelle 6: MEST-C Kriterien der Oxford-Klassifikation für IgA-Nephritis (1).....	35
Tabelle 7: Klassifikation der Purpura Schönlein-Henoch (55)	38
Tabelle 8: Organmanifestationen der PSH mit Inzidenz und klinischer Zeichen (60).....	40
Tabelle 9: Ursachen für sekundäre MPGN (111)	53
Tabelle 10: Klinik des SLE (142).....	60
Tabelle 11: Klassifikation der Lupusnephritis (151).....	63
Tabelle 12: Prävalenzen klinischer Manifestationen einer Lupusnephritis (153)	65

1 Glomerulonephritis

1.1 Definition

Der Begriff „Glomerulonephritis (GN)“ umfasst im engeren Sinne eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch eine abakterielle, immunvermittelte Entzündung der für die Ultrafiltration des Primärharns verantwortlichen Glomerula gekennzeichnet sind. In der Regel betrifft die Glomerulonephritis, deren Genese vielfältig ist, symmetrisch beide Nieren und kann deren Funktion massiv beeinträchtigen, weshalb sie auch zu den häufigsten Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz zählt.

Trotz ihrer Klassifikation als entzündliche Erkrankungen ist anzumerken, dass Glomerulonephritiden nicht durch eine Infektion mit Erregern wie Bakterien, Pilze oder Viren ausgelöst werden, sondern vielmehr auf einem autoimmunvermittelten Prozess beruhen. Nichtsdestoweniger gibt es Formen einer GN, wie beispielsweise die akut postinfektiöse Glomerulonephritis, bei den Infektionen mit bestimmten Erregern der Krankheit vorausgehen.

Die Glomerulonephritiden gehören einer Untergruppe der glomerulären Erkrankungen, sogenannter Glomerulopathien, an und sollten daher klar von den nicht-entzündlichen Glomerulopathien abgegrenzt werden.

1.2 Pathogenese

Wie schon erwähnt gehen Glomerulonephritiden auf Reaktionen des körpereigenen Immunsystems zurück, wobei sowohl humoral als auch zellvermittelte Immunmechanismen eine Rolle in der Pathogenese der glomerulären Inflammation spielen (1). In Abhängigkeit der ursächlichen Erkrankung unterscheidet man folgende Auslöser der glomerulären Schädigung:

- Ablagerung von Immunkomplexen
- Antikörper gegen glomeruläre Bestandteile
- Zellvermittelte glomeruläre Schädigung

Die unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge interagieren in ihrer Wirkung auch untereinander und können so gemeinsam zur Ausbildung einer Glomerulonephritis beitragen.

Ablagerung von Immunkomplexen

Bei der Immunkomplex-vermittelten Glomerulonephritis bilden sich sogenannte Antigen-Antikörper-Komplexe, die sich an den Wänden der glomerulären Kapillarschlingen ablagern und in Folge eine Entzündungsreaktion hervorrufen.

Dabei werden Glomerulonephritiden in Abhängigkeit der Lokalisation der Immunkomplexablagerungen folgendermaßen unterschieden:

- mesangial → Immunkomplexe im Mesangium führen zu Entzündung und Proliferation der Mesangialzellen. Bsp.: mesangioproliferative Glomerulonephritis/membranoproliferative Glomerulonephritis
- subepithelial → zwischen Podozyten und Basalmembran (auf der Primärharnseite der Kapillarschlingen) bewirken die Immunkomplexablagerungen eine Podozytenschädigung, wodurch deren Fußfortsätze retrahieren und in Folge dessen eine Proteinurie entsteht. Klinisch manifestiert sich dies als „nephrotisches Syndrom“. Bsp.: membranöse Glomerulonephritis
- subendothelial → zwischen Endothel und Basalmembran (auf der Blutseite der Kapillarschlingen) induzieren die Immunkomplexablagerungen eine Entzündung und Proliferation des Endothels, die sich klinisch als „nephritisches Syndrom“ manifestieren. Bsp.: postinfektiöse Glomerulonephritis und rapid-progressive Glomerulonephritis

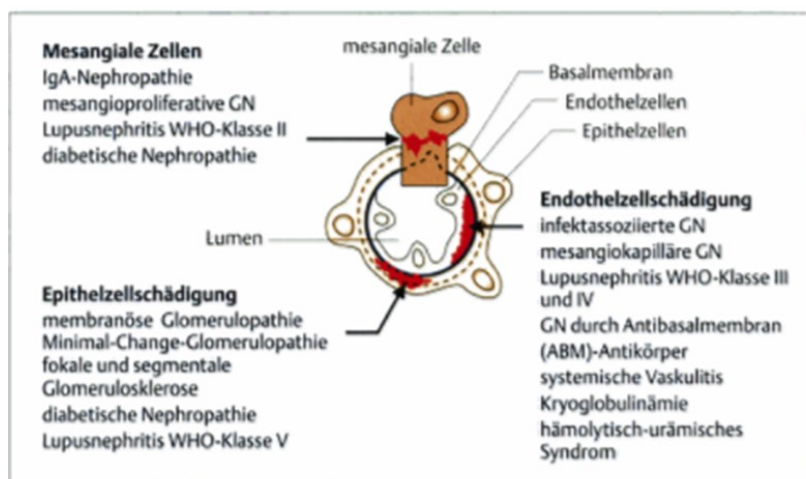


Abbildung 1: Lokalisation von Immunkomplexen (3)

Hier ist wichtig zu bemerken, dass rein die Lokalisation der Immunkomplexablagerungen einen wesentlichen Einfluss auf die Klinik und den Verlauf der Glomerulonephritiden hat (3).

Antikörper gegen glomeruläre Bestandteile

Bei der selteneren Antikörper-vermittelten Glomerulonephritis werden Autoantikörper gebildet, die durch Angriff auf körpereigene Bestandteile des Glomerulus eine Entzündungsreaktion auslösen. Betroffene Bestandteile wären zum Beispiel die glomeruläre Basalmembran im Rahmen des Goodpasture-Syndroms oder Komponenten der neutrophilen Granula bei ANCA (Anti-Neutrophilen zytoplasmatische Antikörper) – assoziierten Glomerulonephritiden. Die Ursachen, warum sich die Antikörper im Gewebe der Glomeruli ablagern, sind unbekannt.

Zellvermittelte glomeruläre Schädigung

Hier liegt eine Aktivierung zellvermittelter Immunprozesse unter Beteiligung von T-Lymphozyten der glomerulären Schädigung zugrunde. Beispiele hierfür sind die Minimal-Change-Glomerulonephritis und die fokal-segmentale Glomerulosklerose.

Alle genannten Mechanismen führen zur Aktivierung des Komplementsystems (v.a. des Membrane attack complex), Infiltration von Leukozyten, Zytokinsynthese, Freisetzung proteolytischer Enzyme sowie Aktivierung der Gerinnungskaskade und Produktion proinflammatorischer Lipidmediatoren (1). Lichtmikroskopisch erkennt man folglich eine Proliferation von Endothel-, Mesangiumzellen und Podozyten als Reaktion auf Wachstumsfaktoren [EGF (epidermal growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor)] und eine Verdickung der Basalmembran.

Daraus ergeben sich unterschiedliche Befallsmuster, die in nachstehender Grafik dargestellt sind:

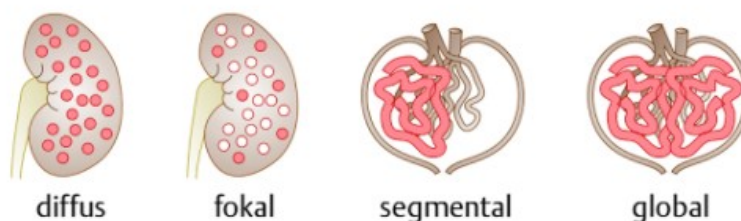


Abbildung 2: Befallsmuster bei Glomerulonephritis (7)

Letzten Endes können vereinfacht betrachtet zwei verschiedene Veränderungen auftreten:

- Schädigung der glomerulären Kapillarwand, aufgrund dessen es zu einer Einblutung in die Bowman-Kapsel, also in den Primärharn kommt. Man spricht vom „nephritischen Syndrom“ mit Nachweis von Blutbestandteilen im Harn.
- Störung der glomerulären Filtrationsbarriere, was zu einem Selektionsverlust des glomerulären Filters führt. Man spricht vom „nephrotischen Syndrom“ mit Nachweis unangemessener Proteintypen im Harn.

1.3 Klinik

In Abhängigkeit vorliegender klinischer und laborchemischer Befunde und Krankheitsverläufe werden fünf Symptomenkomplexe bzw. klinische Syndrome definiert, anhand derer sich eine klinische Einteilung der Glomerulonephritiden festlegen lässt (3):

- asymptomatische Proteinurie/Hämaturie
- akutes nephritisches Syndrom
- nephrotisches Syndrom
- rasch progrediente Glomerulonephritis
- chronische Glomerulonephritis

Tabelle 1: klinische Erscheinungsbilder von Glomerulopathien (6)

Asymptomatische Urinbefunde	– Isolierte Hämaturie und/oder Proteinurie
Akutes nephritisches Syndrom	– Hämaturie mit dysmorphen Erythrozyten (Akanthozyten), Erythrozytenzylinder, Proteinurie
	– Akutes Nierenversagen, Hypertonie, Ödeme
Nephrotisches Syndrom	– Ausgeprägte Proteinurie >3,5 g/24h, Lipidurie
	– Ödeme, Hypalbuminämie, Hyperlipidämie, Neigung zu Thrombosen und Infekten
Rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN)	– Hämaturie, Proteinurie
	– Nierenversagen mit >50% Funktionsverlust innerhalb von Wochen bis Monate, Hypertonie
Chronische Glomerulonephritis	– Unspezifische Urinbefunde

1.3.1 Asymptomatische abnorme Urinbefunde

Bei der asymptomatischen Proteinurie und/oder Hämaturie handelt es sich um eine milde glomeruläre Schädigung, die mit einer normalen glomerulären Filtrationsrate (GFR) und ohne jegliche Nierenfunktionsstörung einhergeht. Sie ist oft die erste klinische Manifestation einer Glomerulonephritis und wird meistens als Zufallsbefund entdeckt, da hier eine mikroskopische Hämaturie vorliegt, die die Betroffenen selbst nicht bemerken. Die Proteinurie liegt in der Regel <1,5 g/d. Hypertonie und Ödeme bestehen nicht. Solange es zu keiner Einschränkung der GFR kommt und die Proteinurie nicht persistiert, ist die Prognose generell gut.

Ursachen (1):

- IgA-Glomerulonephritis (Mb. Berger)
- Syndrom der dünnen Basalmembran
- Alport-Syndrom
- Overflow-Proteinurie
- Funktionelle Proteinurie bei Fieber oder körperlicher Anstrengung
- Orthostatische Proteinurie (<1 g/d)

Letztere lageabhängige Proteinurie tritt v.a. bei Kindern und Jugendlichen auf und zeichnet sich dadurch aus, dass der Harn nachts eiweißfrei ist, wohingegen sich tagsüber Eiweiße im Urin feststellen lassen. Zur Bestätigung einer orthostatischen Proteinurie vergleicht man einfach den Morgen- mit dem Nachtharn.

Die Nephropathie vom Typ der dünnen Basalmembran ist die häufigste Ursache einer Hämaturie, die in der Regel autosomal-dominant vererbt wird. Elektronenmikroskopisch erkennt man, wie der Name schon sagt, eine tatsächliche Verdünnung der Basalmembran. Betroffene Patienten und Patientinnen tragen oft Mutationen in denjenigen Genen, welche auch für das Alport-Syndrom verantwortlich sind und können daher als mögliche heterozygote Überträger und Überträgerinnen des Alport-Syndroms angesehen werden (4).

Bei der Overflow-Proteinurie, oder auch Überlaufproteinurie, überschreitet die Filtration bestimmter Eiweiße (vornehmlich niedermolekulare Proteine wie Myoglobin und Hämoglobin) das tubuläre Resorptionsvermögen und genannte Proteine laufen in den Endharn über (5).

1.3.2 Akutes nephritisches Syndrom

Das akute nephritische Syndrom wird durch folgende Krankheitszeichen, wobei nicht immer das Vollbild nachweisbar sein muss, charakterisiert:

- Hämaturie
- Proteinurie
- arterielle Hypertonie
- akutes Nierenversagen

Je nach Fortschreiten der Nierenfunktionseinschränkung können Ödeme (betont an den Augenlidern; bei kompliziertem Verlauf auch als Lungenödem), Oligurie bzw. Anurie sowie Flankenschmerzen vorkommen. Die milde, unselektive Proteinurie bewegt sich meist im subnephrotischen Bereich (<3,5 g/d) bei normalem Serumproteingehalt, während die Hämaturie als Mikro- oder Makrohämaturie (man spricht auch vom sogenannten „colafarbenen“ Urin) vorliegen kann. Die klinischen Befunde aus Hämaturie, Ödemen und Hypertonie werden manchmal als die „Volhard-Trias“ zusammengefasst. Oft tritt das akute nephritische Syndrom als plötzliche Erkrankung nach vorausgehenden Infekten auf und zeigt im Harnsediment dysmorphe Erythrozyten und Erythrozytenzylinder (sogenanntes „aktives“ bzw. nephritisches Urinsediment) (5,6).

Nachstehende Tabelle illustriert mögliche Ursachen, die zu einem akuten nephritischen Syndrom führen können:

Tabelle 2: Ursachen des akuten nephritischen Syndroms (5)

para- und postinfektiöse Ursachen	autoimmune Ursachen	primäre idiopathische Glomerulonephritiden
• Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (nach Rachen- oder Hautinfekt mit β-hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A) • Glomerulonephritis im Rahmen von anderen Infekten, wie andere akute Rachen- oder Hautinfekte, akute und subakute bakterielle Endokarditis, viszerale oder intramuskuläre oder -artikuläre Abszesse, infizierter ventrikuloatrialer Shunt („Shunt-Nephritis“) • Immunkomplexnephritis bei anderen bakteriellen, viralen (Hepatitis C und B) oder parasitären Infekten • Membranoproliferative Glomerulonephritis bei Hepatitis C	• Systemische Vaskulitiden (Purpura Schönlein-Henoch) • Systemischer Lupus Erythematodes • Kryoglobulinämie	• IgA-Nephritis und andere mesangial-proliferative Glomerulonephritiden (oft durch Infekt getriggert) • Membranoproliferative Glomerulonephritis

1.3.3 Nephrotisches Syndrom

Das nephrotische Syndrom wird durch folgenden in seiner Ausprägung variierenden Symptomenkomplex definiert:

- Große Proteinurie ($>40 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/h}$, entsprechend $>1 \text{ g/m}^2 \text{ KOF/d}$)
- Hypalbuminämie ($<2,5 \text{ mg/dl}$)
- Hyperlipidämie
- Ödeme

Die Ursache der Proteinurie liegt in einem Defekt der Podozyten (glomeruläre Epithelzellen) und der zwischen den Fußfortsätzen der Podozyten befindlichen glomerulären Schlitzmembran, was in einer zunehmenden Durchlässigkeit für Proteine mit relativ niedrigem Molekulargewicht wie Albumin ($\rightarrow$ selektive Proteinurie) resultiert (8). Dieser Eiweißverlust hat noch zwei weitere klinisch relevante Folgen: Zum einen eine erhöhte Infektanfälligkeit, da neben Albumin auch ein Defizit an Immunglobulinen wie IgG vorherrscht. Zum anderen leiden Patienten und Patientinnen mit nephrotischem Syndrom häufig an Nierenvenenthrombosen und tiefen Beinvenenthrombosen, da antikoagulatorisch wirkende Proteine wie AT III (Antithrombin III) im Rahmen der großen Proteinurie verloren gehen (9).

Wenn die Leber ihre kompensatorisch erhöhte Proteinsynthese nicht mehr aufrechterhalten kann, kommt es zur Hypalbuminämie mit Sinken des kolloidosmotischen Drucks und Hypovolämie. Dies führt zur Ausbildung generalisierter Ödeme (vorwiegend als Knöchel-, Unterschenkel-, – und Lidödeme sowie Aszites). Die zusätzlich verstärkte Natrium- und

Wasserrückresorption, entsprechend einer Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) und vermehrter ADH-Sekretion als Reaktion auf die Hypovolämie, „unterhält“ die Ödembildung.

Die Hyperlipidämie beim nephrotischen Syndrom folgt einer durch den sinkenden onkotischen Druck getriggerten hepatischen Lipoproteinsynthese und wird charakterisiert durch erhöhte Triglyzeride und erhöhtes Cholesterin (VLDL=Very Low Density Lipoprotein, LDL=Low Density Lipoprotein). Die damit einhergehende Lipidurie manifestiert sich im Harnsediment mit sogenannten Fettkörnchenzellen (Tubuluszellen mit Lipideinschlüssen) (5).

Nachfolgende Tabelle veranschaulicht mögliche Ursachen eines nephrotischen Syndroms:

Tabelle 3: Ursachen des nephrotischen Syndroms (7)

Primäre Glomerulonephritis (→ selektive Schädigung des Podozyten)	• Minimal-change-Disease (häufigste Ursache im Kindesalter) • Fokal-segmentale Glomerulosklerose • Membranöse Glomerulonephritis • Membranoproliferative Glomerulonephritis
Sekundäre glomerulonephritis (→ Podozyten ebenfalls geschädigt, aber Erkrankung beschränkt sich nicht nur auf Podozyten)	• Lupus Erythematodes • Paraneoplastische Glomerulonephritis (z.B. Mb. Hodgkin, maligne Lymphome, Bronchialkarzinom) • Medikamentös ausgelöste Glomerulonephritis (z.B. Penicillamin, Gold) • Primäre und sekundäre Amyloidose • Diabetes mellitus (Kimmelstiel-Wilson-Glomerulosklerose) • Leichtkettenerkrankung (bei Plasmozytom)

1.3.4 Rasch progrediente Glomerulonephritis

Die rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN), auch rapid-progressive oder extrakapilläre Glomerulonephritis, ist eine seltene, dennoch gefährliche Erkrankung, da sie innerhalb von Wochen bis Monaten zu einem plötzlichen und rasch fortschreitenden Abfall der Nierenfunktion führen kann. Diagnostische Kriterien für eine RPGN beinhalten einen Verlust der renalen Funktion von 50% innerhalb von drei Monaten sowie ein aktives nephritisches Sediment mit Hämaturie (10). Hauptkriterium jedoch sind die histologischen Veränderungen ausgehend von extrakapillären Zellproliferationen im sogenannten Bowman-Raum (zwischen Bowman-Kapsel und glomerulären Kapillarschlingen), die zur Entstehung von Halbmonden („crescents“) führen (11).

Einteilung:

- Typ 1 (ca. 10%) - Anti-GBM (Goodpasture-Syndrom): Lineare Immunkomplexablagerungen an der glomerulären Basalmembran können innerhalb von Tagen zu Nierenversagen führen. Meist findet man in allen Glomeruli einer Biopsie die charakteristischen Halbmonde.
- Typ 2 (ca. 40%) – Immunkomplexe: Granuläre Immunkomplexablagerungen an der glomerulären Basalmembran kommen vor bei: Schönlein-Henoch Purpura, gemischte Kryoglobulinämie, systemischer Lupus, postinfektiöser GN und IgA-Nephropathie.
- Typ 3 (ca. 50%) – pauci-immun (ohne Immunkomplexablagerungen): Renale Verlaufsformen ANCA-assoziiierter Vaskulitiden. Häufigste Ursache einer RPGN im Rahmen einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischen Polyangiitis (mPA) (12).

Klinisch präsentiert sich die RPGN mit raschem Beginn und Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Gewichtsverlust, Hämaturie und evtl. Proteinurie. Unbehandelt kommt es zu einer Niereninsuffizienz, die innerhalb von Wochen bis Monate dialysepflichtig werden kann, wobei die Nieren im Ultraschall normal groß erscheinen. Handelt es sich um ein Goodpasture-Syndrom, kann es zusätzlich noch zu Lungenblutungen (Hämoptysen) kommen, man spricht dann vom pulmorenalen Syndrom.

Neben einer immunologischen Diagnostik mit Antikörperbestimmung sollte bei jedem Verdacht auf Vorliegen einer RPGN eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Auch wenn der starken Progression gegeben das Ergebnis einer Biopsie nicht immer abgewartet werden kann, so stützt sich eine adäquate Therapie stets auf die histologischen Befunde und beinhaltet hoch dosierte Immunsuppressiva (Methylprednisolon + Cyclophosphamid) sowie zusätzlich eine Plasmapherese bei der Anti-GBM-RPGN.

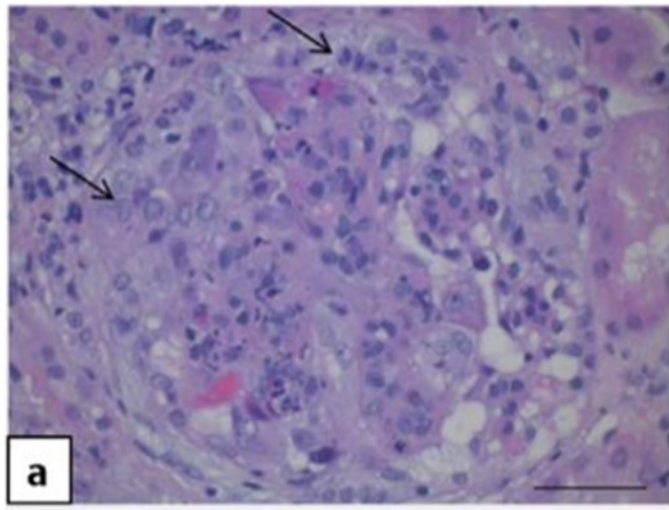


Abbildung 3: IgA-Nephritis mit mesangialer und intrakapillärer Zellvermehrung sowie dezentrier Halbmondbildung (Pfeil) (13)

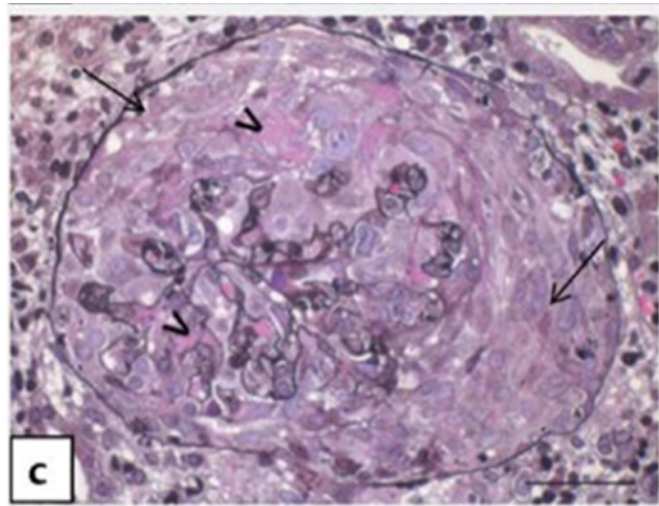


Abbildung 4: Vaskulitismanifestation (GPA) mit extrakapillärer Halbmondbildung (Pfeil) und fibrinoider Nekrose (Pfeilspitzen) (13)

1.3.5 Chronische Glomerulonephritis

Die chronische Glomerulonephritis ist weniger als eigenständige Erkrankung, sondern vielmehr als Spätform einer primären oder sekundären Glomerulonephritis zu sehen. Die Tatsache, dass die chronische Glomerulonephritis als Folge vorhergehender Glomerulopathien auftritt, ist allerdings nicht leicht zu belegen, da sich in der Mehrzahl der Fälle bei den Betroffenen in der Anamnese keine Hinweise auf eine akute Glomerulonephritis finden lassen. Dementsprechend wird die Diagnose oft zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung gestellt (5).

Klinisch präsentiert sie sich mit einem eher schleichenden Beginn, wobei Patienten und Patientinnen meist asymptomatisch sind bzw. mit Erythrozyturie, Proteinurie und Hypertonie in weiterer Folge auffällig werden. Das Spektrum kann jedoch von normaler Nierenfunktion bis hin zu terminaler Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit variieren.

Histologische Zeichen sind fokale oder diffus mesangiale Proliferationen, Glomerulosklerosen sowie Sklerosen zuführender Gefäße und tubuläre Atrophien. Diese sind jedoch Ausdruck einer generellen Schädigung der Niere bei fortschreitender Insuffizienz und lassen somit keine Rückschlüsse auf eine mögliche Grunderkrankung ziehen (14). Eine Nierenbiopsie ist damit im Endstadium nicht mehr indiziert.

Eine heilbare Therapie existiert bei der chronischen Glomerulonephritis nicht, sodass hier symptomatische Maßnahmen im Vordergrund stehen. Auch sollten keine Kortikoide mit/ohne Kombination anderer Medikamente verabreicht werden, da der Verlauf unwesentlich beeinflusst wird und diese Arzneimittel erhebliche Nebenwirkungen mit sich bringen. Behandlungsziel ist v.a. den renal bedingten Bluthochdruck mit ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten in den Griff zu bekommen und das meist unausweichliche Fortschreiten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz zu verlangsamen.

1.4 Diagnostik

Dieses Kapitel soll eine Einführung in die diagnostischen Möglichkeiten geben und soll zeigen, dass es von der einfachen Anamnese angefangen bis hin zum Goldstandard der Nierenbiopsie eine Reihe an diagnostischen Untersuchungen gibt, die bei Verdacht auf Glomerulonephritis indiziert sein können (5):

Die **Anamnese** sollte sich auf Fragestellungen nach Wassereinlagerungen (Ödeme), Volumen und Farbe des Urins, sowie ob jener schäumt (Proteinurie), Blutdruck, Blutzucker, Familien-, Medikamenten- und Infektanamnese beziehen. Ferner sollte auch nach Symptomen von Systemerkrankungen erfragt werden. Bei sehr jungen Kindern sind natürlich die Eltern gefordert.

Die **körperliche Untersuchung** richtet sich entsprechend nach der Anamnese, wobei immer genau auf Blutdruck, Körpergewicht und Ödeme geachtet werden soll. Hautveränderungen wie Purpura (Vaskulitis), Schmetterlingserythem (SLE), etc. können Hinweise auf systemische Krankheiten geben.

Die **Nierenfunktion** lässt sich mittels Bestimmung der GFR unter Zuhilfenahme der sogenannten Schwartz-Formel für Kinder abschätzen (Korrekturfaktoren hängen vom Alter des Kindes ab (15)):

$$\text{GFR (ml/min./1,73m}^2\text{)} = \text{Korrekturfaktor} \times \text{Körperlänge (cm)} / \text{Kreatininkonzentration im Plasma (mg/dl)}$$

Urinuntersuchung: Der Harnstreifentest dient zum Nachweis einer Proteinurie (mit Ausnahme einer niedrigen Albuminurie und Bence-Jones-Proteinurie), wobei zwischen glomerulärer, tubulärer und Überlaufproteinurie unterschieden wird. Die glomeruläre Proteinurie entsteht durch einen Schaden am glomerulären Filter und kann weiter in selektive (hauptsächlich Albumin) und nicht-selektive (Albumin und andere Proteine wie IgG) unterteilt werden. Eine tubuläre Proteinurie resultiert aus ungenügendem Reabsorptionsvermögen des Tubulussystems und die Überlaufproteinurie ist Ausdruck für

das Überschreiten besagter Reabsorptionskapazität. Die Untersuchung des Harnsediments dient dem Nachweis von Erythrozyten und Erythrozytenzylinder sowie Leukozyten und Leukozytenzylinder. Hier liegt der Fokus auf Detektion einer Mikrohämaturie (>5 Erythrozyten/ μl), dysmorphen Erythrozyten, besonders solche mit „ohrenförmigen“ Ausstülpungen (Akanthozyten) und Erythrozytenzylinder, als typische Konstellation bei einer Glomerulonephritis.

Serologische Methoden umfassen die Suche nach Autoantikörpern (ANA, Anti-DNS-AK, cANCA, pANCA, Anti-GBM-AK) sowie die Quantifizierung von Komplementfaktoren, welche bei bestimmten Glomerulonephritiden (z.B. Poststreptokokken-GN) erniedrigt sein können.

In Abhängigkeit von der klinischen Situation und den Ergebnissen der Harnanalyse muss der Versuch unternommen werden, zwischen primären und sekundären Nephropathien differentialdiagnostisch zu unterscheiden (16). Oft bleibt dabei als unerlässliche Lösung nur noch die **Nierenbiopsie** übrig, zudem sie für den Ausschluss einer rasch progredienten Glomerulonephritis ungemein wichtig ist und für die Prognose und Therapieplanung eine entscheidende Rolle spielt.

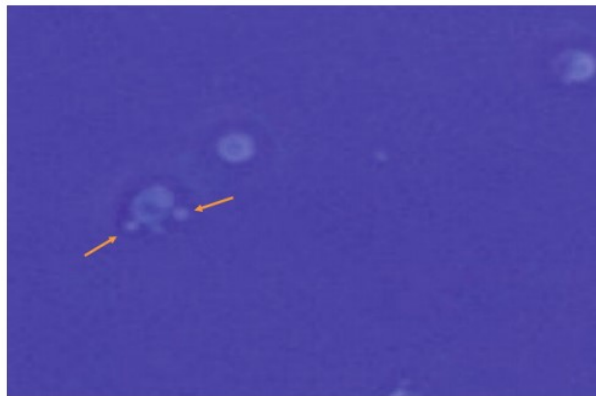


Abbildung 5: Akanthozyt mit typischen "Mickey-Mouse Ohren"(17)

1.5 Therapie

Die ursächliche Therapie der Glomerulonephritiden ist abhängig von deren Ätiologie und genauere Schritte der therapeutischen Maßnahmen werden daher gesondert in den Abschnitten der jeweiligen Glomerulonephritiden näher ausgeführt. In diesem Kapitel geht es mehr darum die supportiven, symptomatischen, kausalen Behandlungsoptionen vorzustellen und einen besonderen Blick auf die Therapie des nephrotischen Syndroms beim Kind zu werfen. Letztere stützt sich vor allem auf die KDIGO-Leitlinien zur Behandlung von Glomerulonephritiden (2).

Supportiv beschränkt sich die Therapie zunächst vor allem auf diätische Maßnahmen im Rahmen einer sogenannten Nierendiät, wie z.B. Einschränkungen im Konsum von Kochsalz (~3 g/d), Eiweiß (0,8 g/kg KG/d) und eine Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes. Allein hierdurch können Ödeme und eine eventuell bestehende Hypertonie günstig beeinflusst werden (20), die zusätzlich mit einer konsequenten Blutdrucksenkung und Blutzuckereinstellung kombiniert werden sollen.

Als **kausale** Behandlungsmethode ist der Gebrauch von Immunsuppressiva meist unumgänglich, wobei die Indikation streng nach Ansprechen, vorliegendem Stadium der Erkrankung und Nebenwirkungen erfolgen muss. Eine Kombination mit Zytostatika kann bei schweren Verläufen einiger Glomerulonephritiden von Vorteil sein. Dialyse und als finale Therapieoption eine Nierentransplantation werden im Endstadium einer Niereninsuffizienz notwendig.

Die **Therapie des nephrotischen Syndroms** definiert sich einerseits als symptomatisch gegen die Kardinalsymptome Ödeme, Hyperlipidämie, Hypertension sowie die Hyperkoaguabilität und andererseits spezifisch als immunsuppressive Therapie.

Symptomatisch: Neben Kochsalz-Restriktion werden beim Management von Ödemen weiters Hydrochlorothiazid (Thiazid-Diuretikum) und Furosemid (Schleifendiuretikum) in Betracht gezogen. Zielwerte bei der Blutdrucktherapie sind ein systolischer Blutdruck (RR) von 120-130 mmHg und ein diastolischer RR von 70-80 mmHg. In Kombination mit der schon angesprochenen salzarmen Diät kommen hierzu folgende Medikamente zum Einsatz: ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARBs), welche beide ebenfalls zu einer vorübergehenden Senkung der Proteinurie führen, und Diuretika, wobei auf die regelmäßige Kontrolle des Elektrolythaushaltes geachtet werden muss. Hyperlipidämien lassen sich mit Statinen (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) therapieren und eine Thrombose-Prophylaxe erfolgt mittels niedermolekularem Heparin (18).

Spezifisch: Hier muss unterschieden werden zwischen der Behandlung des steroidsensitiven nephrotischen Syndrom (SSNS) und jener des steroidresistenten nephrotischen Syndroms (SRNS).

SSNS: Empfohlen ist eine tägliche Gabe oralen Prednison (60 mg/m²/Tag) für 2 bis 5 Monate unter Reduzierung der Dosis. Rezidiv: Bei seltenen Rezidiven des SSNS wird eine Behandlung mit einer 1-mal täglichen Gabe Prednison (60 mg/m²) empfohlen bis das Kind mind. 3 Tage in kompletter Remission ist. Sowohl bei häufigen („frequent relapses“; FR) als auch bei steroidabhängigen (SD-) SSNS wird eine tägliche Einnahme von Prednison niedrigster Dosis (ohne, dass es zu

Nebenwirkungen kommt), bis das Kind mind. 3 Tage in kompletter Remission ist, vorgeschlagen.

SRNS: Eine Mindestzeit von 8 Wochen Kortikoid-Behandlung muss vorliegen, um eine Steroidresistenz diagnostizieren zu können. Als Therapieempfehlung wird die Gabe von Calcineurininhibitoren (CNI) in Kombination niedrigdosierter Steroide und ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten für mind. 12 Monate bei partieller oder kompletter Remission nach 6 Monaten vorgeschlagen. Falls eine Remission unterbleibt, soll der Einsatz von Mycophenolat-Mofetil (MMF), hochdosierten Steroiden oder eine Kombination dieser Substanzen in Betracht gezogen werden. Rezidiv: Wiederbeginn der Therapie mit oralen Kortikosteroiden, vorherigen oder alternativen Immunsuppressiva (2).

2 Einteilung der Glomerulonephritis

Eine eindeutige Klassifikation der Glomerulonephritiden zu finden, ist schwer, da viele verschiedene Betrachtungsweisen die Morphologie dieser Erkrankungen definieren können und es nicht immer möglich ist, eine tatsächliche Ursache festzustellen. Neben der bereits in Kapitel 2.2 beschriebenen pathogenetischen und der in Kapitel 2.3 erklärten klinischen Einteilung, lassen sich Glomerulonephritiden weiters anhand ihrer Ätiologie und Histologie klassifizieren.

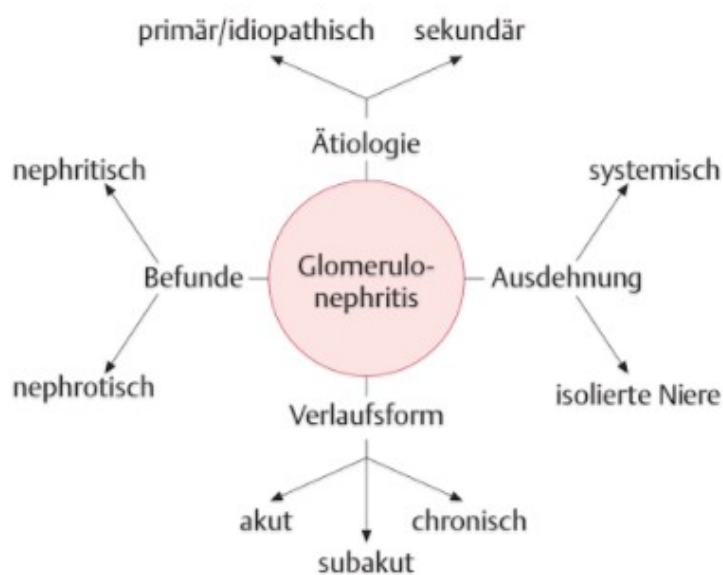


Abbildung 6: Einteilung der Glomerulonephritiden nach verschiedenen Prinzipien (19)

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen primären GN, die isoliert nur die Niere befallen und deren Ursachen unbekannt sind, und sekundären GN, die sich auf bestimmte Systemerkrankungen mit bekannter Genese zurückführen lassen und neben der Niere auch andere Organe (Haut, Gelenke, Augen etc.) befallen (20).

Tabelle 4: primäre und sekundäre Glomerulonephritiden (20)

primäre GN	▪ IgA-Nephritis ▪ Postinfektiöse GN ▪ Minimal-Change-GN (MCGN) ▪ Membranöse GN (MGN) ▪ Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ▪ Membranoproliferative GN (MPGN)
sekundäre GN	▪ Systemerkrankungen → systemischer Lupus, Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis, Purpura Schönlein-Henoch, Goodpasture-Syndrom, Amyloidose, diabetische Nephropathie, Kryoglobulinämie, Alport-Syndrom ▪ Infektionen → Hepatitis B und C, HIV, Endokarditis, Syphilis ▪ Toxisch → Medikamente (NSAR, Penicillamin), Heroin, Gold, Lithium ▪ Maligne → Lymphom, Leukämie ▪ Vaskulär → hypertensive Nephropathie, thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Histologie: Hier unterteilt man angesichts pathoanatomischer Kriterien (lichtmikroskopische Beurteilung) in proliferative und nicht proliferative Glomerulonephritiden (3).

Tabelle 5: proliferative und nicht proliferative Glomerulonephritiden (3)

nicht proliferative GN	▪ Minimal-Change-GN (MCGN) ▪ Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ▪ Membranöse GN (MGN)
proliferative GN	▪ Diffus-proliferative GN ▪ Fokal-proliferative GN ▪ Membranoproliferative GN (MPGN) ▪ Mesangioproliferative GN (IgA-Nephritis) ▪ Extrakapilläre GN (mit Halbmondbildung) ▪ Endokapilläre (akut postinfektiöse) GN

2.1 Akut postinfektiöse Glomerulonephritis

Definition

Unter der auch als „akute (diffuse) endokapilläre Glomerulonephritis“ bezeichneten postinfektiösen GN (PIGN) verstand und assoziierte man früher vor allem die durch bestimmte nephritogene Stämme β -hämolisierender Streptokokken der Gruppe A verursachten „Poststreptokokken-Glomerulonephritis“, die heute immer noch die häufigste postinfektiöse GN im Kindesalter ist (24). Jedoch beschränkt sich das Aufkommen dieses Prototyps postinfektiöser GN mehrheitlich nur noch auf Entwicklungsländer, während in Industrienationen zunehmend andere Erreger (s.u.) als Ursache in Frage kommen (21). Klassischerweise werden in der Anamnese ca. 1 – 5 Wochen vor Nierenmanifestation eine Infektion des Respirationstraktes (Pharyngitis) oder der Haut (Impetigo contagiosa) geschildert, aber auch andere Entzündungen (Streuung einer bakteriellen Endokarditis oder einer Infektion eines ventrikuloatrialen Shunts) können der Erkrankung vorausgehen.

Epidemiologie

Die PIGN ist am häufigsten bei Kindern zwischen dem 4. und 12. Lebensjahr vorzufinden, wobei Jungen etwas öfter betroffen sind (22). Bei ungefähr 10% aller Streptokokkeninfektionen tritt im Verlauf eine Glomerulonephritis auf, wobei die meisten davon wiederum subklinisch verlaufen. Insgesamt ist die Inzidenz der typischen Poststreptokokken-GN allerdings, wie bereits erwähnt, in der westlichen Welt im Rücklauf, was wahrscheinlich auf den frühzeitigen Einsatz von Antibiotika zurückzuführen ist.

Erreger

Folgende Erreger können mit einer postinfektiösen Glomerulonephritis assoziiert sein (23):

Bakterien:

- nephritogene β -hämolisierende Streptokokken Gruppe A
- Staphylokokken (aureus und albus)
- Mykoplasmen
- Pseudomonas aeruginosa
- Treponema pallidum
- Leptospiren
- Rickettsien

Viren:

- Hepatitis B, C
- CMV (Zytomegalievirus)
- EBV (Epstein-Barr-Virus)

- Coxsackie-Virus
- HIV

Pilze:

- *Candida albicans*

Parasiten:

- Plasmodien (*malariae* und *falciparum*)
- Toxoplasmose *gondii*
- *Schistosoma mansoni*
- Trypanosomen

Pathogenese

Von der pathogenetischen Seite her handelt es sich bei der akuten postinfektiösen GN bzw. Poststreptokokken-GN um eine Immunkomplex-GN, deren Markenzeichen Antikörper-Antigen-Komplexablagerungen im Glomerulum darstellen (25). Verschiedene Streptokokken-Stämme des Typs M, die zunächst als nephritogen eingestuft wurden, induzieren zu einer Infektion des oberen Respirationstraktes (Typen 1,2,4,12,18 und 25), zu anderen Hautinfekten (Typen 49,55,57 und 60). Neuere Studien belegen allerdings, dass das M-Protein an sich nicht nephritogen ist und die Suche für andere solcher Antigene auf zwei bestimmte Proteine stieß: NAPlr (nephritis-associated plasmin receptor) und SPeB (streptococcal pyrogenic exotoxin B) (26). Diese beiden Antigene aktivieren in den Glomerula das Komplementsystem, genauer gesagt dessen alternativen Weg, was für den charakteristischen Abfall der C3-Level im Serum sorgt, und haben eine hohe Bindungsaffinität an glomeruläre Strukturproteine sowie Plasmin (27). Weiters wurden Antikörper gegen NAPlr und SPeB gefunden deren langjährige Persistenz in Patienten und Patientinnen eine gewisse Immunität suggerieren (28). Ob nun an Antikörper gebunden oder nicht, können diese nephritogenen Proteine mit Plasmin interagieren, vorherrschende Kollagenasen aktivieren, um dadurch schließlich die glomeruläre Basalmembran abzubauen. Immunkomplexe durchwandern dann die geschädigte Basalmembran und akkumulieren als sogenannte „humps“ im subepithelialen Raum (29). Dies führt letztendlich zum Bild einer Glomerulonephritis.

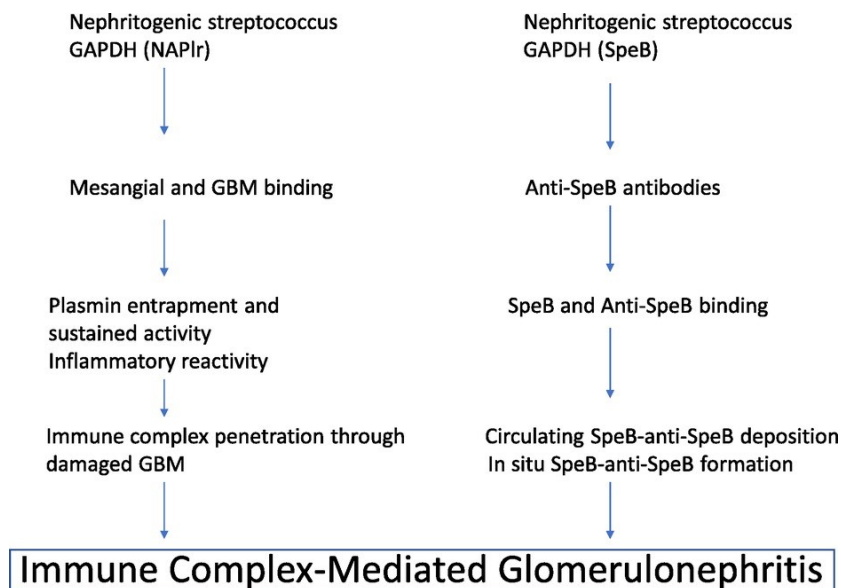


Abbildung 7: Pathogenese der Immunkomplex-GN bei PIGN (30)

Klinik

Die Latenzzeit zwischen dem Auftreten der primären Infektion und den Symptomen einer Glomerulonephritis beträgt in etwa 3-5 Wochen für eine Hautinfektion und 1-2 Wochen für eine Entzündung der oberen Atemwege (31). Klinisch kann die postinfektiöse Glomerulonephritis subklinisch, als akutes nephritisches Syndrom, als nephrotisches Syndrom oder als rasch progrediente GN (RPGN) verlaufen. Die subklinische Form, präsentierend durch niedriggradige Proteinurie ($<1\text{ g} / 24\text{h}$), Pyurie und mikroskopische Hämaturie, ist hierbei ungefähr vier bis fünf Mal öfter anzutreffen als die restlichen Typen, wobei die Inzidenzrate noch deutlich höher werden kann, je nachdem, wie streng und exakt die Patienten und Patientinnen bzw. die Diagnosen nachverfolgt werden (32). Das heißt, dass die meisten Fälle einer PIGN asymptomatisch verlaufen und gar nicht oder nur zufällig diagnostiziert werden. Die klassische Manifestation einer postinfektiösen GN ist das akute nephritische Syndrom mit Hämaturie (in bis zu einem Drittel makroskopisch), Hypertonie (60-80%) und Ödemen (90%, vor allem periorbital), was das charakteristische Bild einer Volhard-Trias komplettiert (33). Typische Patienten und Patientinnen sind Kinder, deren Augenlider kurze Zeit nach einer Infektion anschwellen und mit erhöhtem Blutdruck sowie Oligurie vorstellig werden. Sehr selten kann ein nephrotisches Syndrom und/oder eine rapid-progressive GN, die durch eine rasch entwickelnde Azotämie geprägt ist, die Folge sein (34). Die makroskopische Hämaturie verschwindet zumeist nach wenigen Tagen, während eine mikroskopische Hämaturie bis zu einem Jahr lang persistieren und in Anwesenheit entzündlicher Vorgänge exazerbieren kann.

Diagnose

Bei vorliegendem Verdacht auf eine PIGN stützt sich die Diagnose zunächst auf die Anamnese in Hinblick auf oben beschriebene Infekte. Ein Urinbefund zeigt oft eine Hämaturie mit oder ohne Proteinurie (und wenn, dann nur niedriggradig) an, wobei wichtig ist, dass eine Hämaturie während der Episode einer Infektion mit Streptokokken meist harmlos ist und spontan sistiert, eine Hämaturie postinfektiöser Natur jedoch erstes Anzeichen einer Glomerulonephritis sein kann und weiter abgeklärt werden muss (1). Der Nachweis von Erythrozytenzyliedern macht die Diagnose wahrscheinlich. Serologisch wird sie durch die Bestätigung einer vorhergehenden Streptokokkeninfektion erhärtet, indem man mittels Titer Antikörper gegen die Streptokokken-Antigene Antistreptolysin O (ASLO), Antihyaluronidase und Anti-DNAase-B bestimmt. Der Antistreptolysin O – Titer hat eine hohe Sensitivität und steigt v.a. bei Patienten und Patientinnen mit einer Pharyngitis als Trigger an, allerdings lässt die Spezifität etwas zu wünschen übrig, da oft ein falsch positiver Wert bei Nichterkrankten vorliegt (35). Der Anti-DNAase-B-Titer ist besonders bei vorangehenden Entzündungen der Haut erhöht. Ein relativ konstanter Marker ist der Wert für C3-Komplement, welcher in über 90% der Fälle erniedrigt ist, sich aber innerhalb von 6-8 Wochen wieder normalisiert. Eine Nierenbiopsie ist diagnostisch nur in seltenen Fällen notwendig und dann indiziert, wenn das C3-Komplement nach 2 Monaten nicht wieder in den Normbereich fällt, eine makroskopische Hämaturie wieder auftritt, eine progrediente Zunahme der Proteinurie festgestellt wird oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion eintritt (22). Ein Biopsiebefund würde Proliferationen von Kapillarendothelzellen (→ endokapilläre Glomerulonephritis), sowie ein exsudatives Bild mit vielen neutrophilen Granulozyten und Monozyten zeigen. Sollte eine PIGN klinisch als RPGN verlaufen, so wären die klassischen Halbmonde als histologisches Korrelat im Lichtmikroskop zu erkennen. In der immunhistochemischen Untersuchung lassen sich meist granuläre subepithelial gelegene Ablagerungen von C3 mit IgG und eventuell IgM darstellen, welche sich im Elektronenmikroskop als die für die Erkrankung typischen „humps“ erweisen (36).

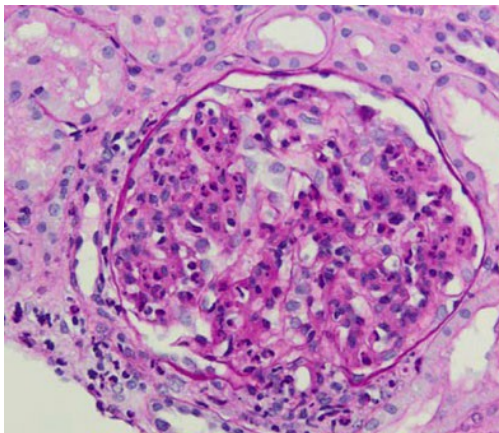


Abbildung 8: Lichtmikroskopisches Bild einer PIGN. Zelluläre Proliferationen und Vermehrung neutrophiler Granulozyten (68)

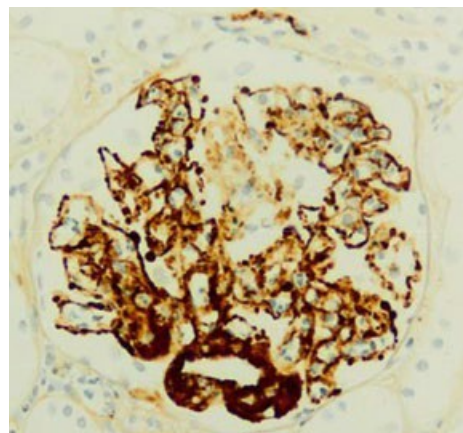


Abbildung 9: Immunhistochemisches Bild einer PIGN. C3-Komplement-Ablagerungen (68)

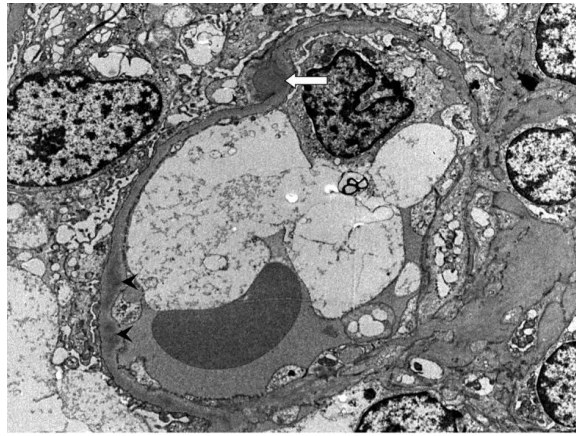


Abbildung 10: Elektronenmikroskopisches Bild einer PIGN. Pfeil zeigt auf eine subepitheliale Ablagerung („humps“) (22)

Differentialdiagnose

IgA-Nephritis
 Membranoproliferative Glomerulonephritis
 Membranöse Glomerulonephritis
 Hämolytisch urämisches Syndrom
 SLE
 ANCA-assoziierte Glomerulonephritiden

Prognose

Die Kurzzeit-Prognose der postinfektiösen Glomerulonephritis ist im Allgemeinen sehr gut bis exzellent (bei Kindern in > 90% der Fälle eine komplette Heilung zu erwarten), wobei nicht vergessen werden darf, dass die PIGN noch immer eine der wichtigsten Ursachen für akutes Nierenversagen und Krankenhausaufenthalte im Kindes- und Jugendalter darstellt (37). Komplikationen wie Hyperkaliämie oder Lungenödeme bleiben Raritäten und sind v.a. assoziiert mit dem Verlauf einer RPGN, die mit einer schlechteren Prognose gleichgestellt ist. Neben der Histopathologie hängt der Outcome zusätzlich noch von Faktoren wie Alter (deutlich schlechtere Prognose im Erwachsenenalter), Begleiterkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus, kardiovaskuläre sowie Leber-Erkrankungen) und dem Erreger selbst ab (38, 39). Die Langzeit-Prognose scheint für Kinder ebenfalls gut zu sein, jedoch kann eine Restsymptomatik (klinisch als Mikrohämaturie und Proteinurie) noch über Jahre bestehen bleiben. Dementsprechend ist es stark von der Qualität der Verlaufskontrollen abhängig, inwieweit diese Symptome als harmlos einzustufen sind, oder die Nierenfunktion in weiterer Folge gefährden.

Therapie

Supportiv:

Das therapeutische Management der PIGN respektive der Poststreptokokken-GN beläuft sich primär auf supportive Behandlungsoptionen, zumal die Erkrankung häufig selbstlimitierend ist. Dazu gehören körperliche Schonung, sowie diätische Maßnahmen im Sinne von Salz- und Flüssigkeitsrestriktion, um die Ödeme und die Hypertonie zu verringern. Bei Notwendigkeit können Schleifendiuretika wie Furosemid bzw. ACE-Hemmer eingesetzt werden, wobei auf eine mögliche Hyperkaliämie geachtet werden muss. Bei Auftreten eines Lungenödems sollte zusätzlich eine Sauerstofftherapie erfolgen. Laborkontrollen mit Augenmerk auf den Kreatinin-Wert sollten mindestens 2x wöchentlich durchgeführt werden, um bei eventuellem Anstieg eine rapid-progressive Glomerulonephritis mittels Nierenbiopsie ausschließen zu können (1).

Antibiotisch:

Sollte die Infektion, in diesem Fall des Rachens oder der Haut, während der Diagnose einer PIGN noch vorherrschen, so werden Antibiotika-Gaben empfohlen. Penicillin G oder, falls eine Penicillin-Allergie vorliegt, Erythromycin sind hier die Medikamente der Wahl. Während eine Hautinfektion mit Streptokokken recht schnell erkannt wird, ist die Diagnose einer Pharyngitis durch selbige Erreger nicht immer leicht zu stellen, jedoch wichtig, um keine unnötige Antibiotika-Therapie zu starten. Zwei Scores können hierzu verwendet werden (40): Der Centor-Score bzw. der McIsaac-Score (adaptiert den Centor-Score für Kinder ab dem dritten Lebensjahr). Der Score ergibt sich aus 5 Kriterien: Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ (+1), Fehlen eines Hustens (+1), geschwollene Halslymphknoten (+1), belegte Tonsillen (+1) und Alter < 15 Jahren (+1) bzw. > 45 (-1). Ab einem Wert von 3 wird der Einsatz von Antibiotika empfohlen. Für Kontaktpersonen wird eine Antibiotikaphylaxe vorgeschlagen.

2.2 IgA – Nephritis (Mb. Berger)

Definition

Die IgA-Nephritis (IgAN), auch als Morbus Berger bezeichnet, ist die weltweit am häufigsten auftretende Glomerulonephritis, deren Aufkommen vor allem sporadischer Natur ist, jedoch wurden selten auch familiäre Fälle beschrieben. Es handelt sich bei der IgA-Nephritis um eine immunkomplex-vermittelte mesangioproliferative Glomerulonephritis, deren Charakteristikum Ablagerungen des Immunglobulin A sind. Jungen sind dabei öfters betroffen als Mädchen (41).

Pathogenese

Wie schon erwähnt sind es die IgA-Ablagerungen, die immunhistologisch diese Erkrankung kennzeichnen, wobei weitaus weniger häufig und intensiv auch IgG, IgM und C3 im Mesangium lokalisiert sein können (42). Auch wenn die genauen ätiologischen Mechanismen nicht vollständig aufgeklärt sind, so scheint eine pathologische Glykosylierung von IgA die Pathogenese am besten zu beschreiben. Zusätzlich gibt es Formen, bei denen es sekundär nach systemischen Erkrankungen (Purpura Schoenlein-Henoch, SLE, Dermatitis herpetiformis, Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Morbus Crohn, Zöliakie) zu mesangialen IgA-Ablagerungen kommen kann.

Klinik

Zu Beginn bleibt die IgA-Nephritis meist asymptomatisch oder setzt sich als schwach persistierende Mikrohämaturie im Verlauf fort. Viel deutlicher kann sich die Erkrankung im Rahmen einer Makrohämaturie präsentieren, die ihrerseits häufig durch Infekte des oberen Respirationstraktes (vor allem Pharyngitis = „synpharyngitic hematuria“) bzw. des Gastrointestinaltraktes oder durch extensive körperliche Anstrengung getriggert wird und in Schüben abläuft (44). Daneben kann eine leichte Proteinurie auftreten, deren Ausmaß allerdings sehr selten drei Gramm pro Tag überschreitet. Ein erhöhter Blutdruck ist praktisch nur in fortschreitenden Fällen zu diagnostizieren. Schließlich ist auch ein primär akutes Nierenversagen von extrem seltener Natur (Funktionsverlust der Nieren eher langsam über 10 bis 20 Jahre nach Diagnosestellung), sodass betroffene Kinder kaum Beeinträchtigungen aufweisen und auch wenig klinische Beschwerden angeben (43).

Diagnose

Die klinische Untersuchung gibt meist keine konklusiven Befunde, da vor allem eine Hypertonie anfangs nur vereinzelt in Erscheinung tritt. Im Labor zeigt sich selten primär eine Kreatinin-Erhöhung, Antistreptolysin-Titer sowie C3-Komplement sind normal und erhöhte IgA-Spiegel im Serum sind nicht beweisend für einen Morbus Berger. Im Gegensatz dazu kann ein Urinbefund wichtigere Hinweise, wie etwa eine Hämaturie (mit oder ohne Proteinurie), die in den meisten Fällen einen ersten Anhaltspunkt zum Verdacht auf eine IgA-Nephritis gibt, oder, mittels Phasenkontrastmikroskopie (spezielle Analyse zentrifugierten Harns bei einer Vergrößerung um den Faktor 400 (46)), dysmorphe Erythrozyten liefern. Letztlich kann nur eine Biopsie tatsächlichen Aufschluss geben, wobei eine solche nur bei akut verlaufender Präsentation (rasch progrediente GN), rezidivierenden Makrohämaturien oder Persistenz einer Proteinurie über 3 bis 6 Monaten indiziert ist.

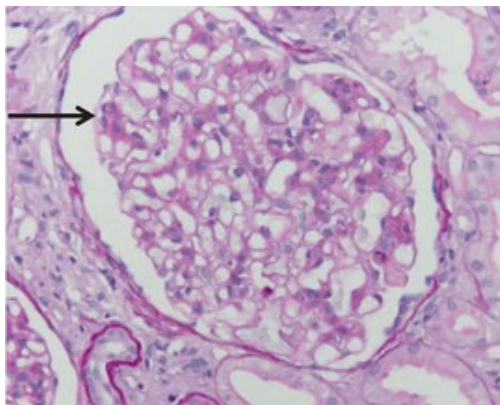


Abbildung 11: Histologie einer IgA-Nephritis im Biopsat. Pfeil deutet auf mesangiale Proliferation hin (68)

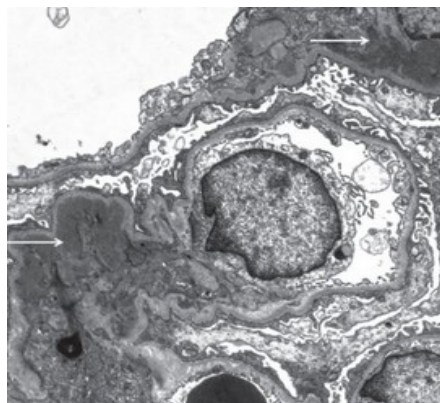


Abbildung 12: IgA-Nephritis im Elektronenmikroskop. Pfeile zeigen mesangiale Proliferationen (68)

Differentialdiagnose

Alport-Syndrom

Syndrom der dünnen Basalmembran

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Akut postinfektiöse Glomerulonephritis

Purpura Schönlein-Henoch mit renaler Manifestation (histologisch nicht von einer IgA-Nephritis unterscheidbar)

Prognose

Die IgA-Nephritis zeigt einen variablen Verlauf. In bis zu 30 Prozent der Fälle entwickelt sich bei bioptisch bestätigter Diagnose ein chronisches und nach etwa 20 Jahren in 50 Prozent der Fälle ein terminales Nierenversagen (47), während der Rest über Jahrzehnte hinweg keine wesentlichen Beeinträchtigungen der Nierenfunktion zu erwarten hat. Aufgrund dieser unterschiedlichen Prognosen und der daraus resultierenden unterschiedlichen Therapieansätze, ist es von großer Bedeutung zu wissen, in welche Sparte ein Patient und eine Patientin fällt (45). Dementsprechend existieren bestimmte prädiktive Risikofaktoren, die prognostische Aussagen ermöglichen können. Zum einen richtet man sich an klinische Parameter wie Hypertonie, persistierende Proteinurie, sowie bei Diagnosestellung bereits vorbestehende reduzierte glomeruläre Filtrationsrate, die alle eine ungünstige Prognose vermitteln. Zum anderen entscheiden histopathologische Angaben des Biopsie-Befundes, die seit 2009 in der Oxford-Klassifikation als MEST bzw. MEST-C – Score zusammengefasst werden, über das weitere Vorgehen (Voraussetzung: mindestens 8 Glomerula im Biopsat) (48).

Tabelle 6: MEST-C Kriterien der Oxford-Klassifikation für IgA-Nephritis (1)

Oxford-Klassifikation der IgA-Nephritis: MEST-C Score		
Mesangiale Hyperzellularität	0 = < 50%	1 = > 50%
Endokapilläre Hyperzellularität	0 = nein	1 = ja
Segmentale Glomerulosklerose	0 = nein	1 = ja
Tubulusatrophie/interstitielle Fibrose	0 = 0-25%	1 = 26 – 50% 2 = > 50%
Zelluläre „crescents“	0 = nein	1 = 0-25% 2 = > 25%

Therapie

Die folgenden Empfehlungen für die Therapie der IgA-Nephropathie entstammen wiederum der KDIGO-Leitlinien zur Behandlung von Glomerulonephritiden (2) und umfassen supportive, immunsuppressive und weitere Ansätze.

Supportiv:

Langzeitbehandlungen mittels ACE-Hemmer oder mit einem AT1-Rezeptorblocker werden ab einer Proteinurie zwischen 0,5 und 1g pro 24h pro 1,73 m² empfohlen, wobei die Dosis jeweils vom Blutdruck (Zielwert: < 125/75 mmHg) abhängig gemacht werden soll. Eine Dosissteigerung ist bis zu einem Abfall der Proteinurie auf < 1g pro Tag erwünscht, solange tolerabel.

Immunsuppressiv:

Sollte eine Proteinurie von 1g / Tag sowie eine GFR über 50 ml/min pro 1,73 m² trotz optimaler supportiver Therapie mit oben genannten Maßnahmen über 3 bis 6 Monate bestehen bleiben, so wird eine 6-monatige Kortikosteroid-Therapie vorgeschlagen. Steroide sollte man hierbei allerdings nicht mit Cyclophosphamid oder Azathioprin in Kombination verabreichen und generell werden Immunsuppressiva bei einer GFR unter 30 ml/min/ 1,73 m² nicht empfohlen. Einzige Ausnahme bei Letzteren Beiden bestehe, wenn sich eine IgA-Nephritis mit vielen Halbmonden und einer zusätzlich sehr schnellen Abnahme der Nierenfunktion im Sinne einer rasch progredienten Glomerulonephritis präsentiert. Für den Einsatz von Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird keine Empfehlung ausgesprochen, wenngleich MMF vor allem bei endokapillärer Hyperzellularität eine histopathologische Verbesserung zu erbringen scheint (51).

Weitere:

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bietet die Verwendung von Fischöl, deren Indikation gleich jener für Kortikosteroide ist. Eine Tonsillektomie wird zurzeit nicht empfohlen, jedoch gibt es Resultate, die zeigen, dass vor allem bei Formen mit mesangialer Hyperzellularität die Gabe von Kortikosteroiden kombiniert mit einer Tonsillektomie die Rate an erneutem Auftreten der IgA-Nephropathie reduziert (50).

Stop-IgAN-Studie (49):

Diese dreijährige Studie wurde 2008 gestartet, mit dem Ziel herauszufinden, ob eine optimal durchgeführte supportive Therapie in Kombination mit immunsuppressiver Therapie einen besseren Outcome bei einer high-risk IgA-Nephropathie liefert, als eine rein supportive Behandlung. Das Resultat war, dass zwar durch den zusätzlichen Einsatz einer Immunsuppression eine Remission der Proteinurie erreicht wurde, eine signifikante Verlangsamung der Abnahme der eGFR allerdings nicht beobachtet werden konnte. Vielmehr gab es bei Patienten und Patientinnen mit einer moderaten Proteinurie und einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) Grad 1 bis 3 schwerwiegendere Nebenwirkungen durch die immunsuppressiven Maßnahmen als bei der Kontrollgruppe, ohne jedoch eine wesentliche Besserung des Outcomes zu erzielen.

Für Kinder galt die Remission der Proteinurie als Endpunkt der Studie, wobei die meisten davon Betroffenen eine geringgradige Proteinurie mit einer normalen eGFR hatten. Dennoch wurde die Remission hier tatsächlich durch die immunsuppressive Therapie erreicht.

Für die Praxis lässt sich davon ableiten, dass Patienten und Patientinnen mit höhergradigen Stadien der IgA-Nephritis nicht mehr von einer Immunsuppression profitieren würden, sehr wohl jedoch deren Nebenwirkungen ausgesetzt werden. Dementsprechend sollte

immer individuell entschieden werden, inwieweit die Gabe immunsupprimierender Medikamente den Verlauf der Erkrankung verbessert.

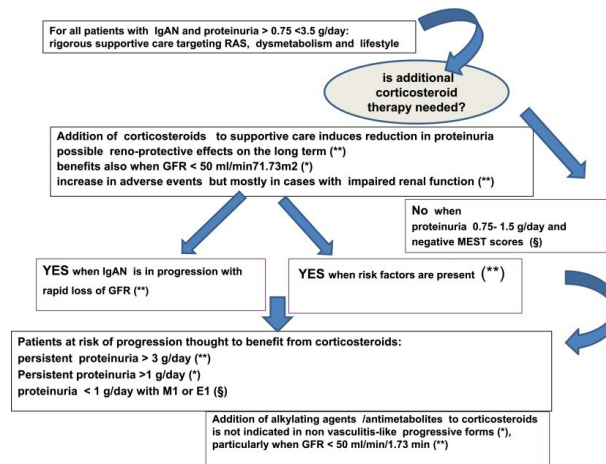


Abbildung 13: Algorithmus zur Behandlung der IgA-Nephritis in Anlehnung an die STOP-IgAN-Studie (52)

2.3 Purpura Schönlein Henoch

Definition

Die Purpura Schönlein-Henoch (PSH) ist eine akut auftretende leukozytoklastische Vaskulitis und unter den systemischen Vaskulitiden die häufigste im Kindes- und Jugendalter. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung, deren Erscheinungsbild klassischerweise durch Hautmanifestation im Rahmen einer Purpura markant wird, aber auch andere Organe, wie die Gelenke (Arthritis), den Gastrointestinaltrakt (Schmerzen, gastrointestinale Blutungen) und in 30-50 % der Fälle die Niere (Purpura Schönlein-Henoch Nephritis – PSHN) betreffen kann (53). Der Altersgipfel erstreckt sich vom dritten bis zum 15. Lebensjahr, wobei das männliche Geschlecht dominiert (54). Eine Assoziation zu Infekten der oberen Atemwege ist anzunehmen, da die PSH vielfach häufiger in den Wintermonaten, als im Sommer auftritt.

Tabelle 7: Klassifikation der Purpura Schönlein-Henoch (55)

Kriterien einer Purpura Schönlein-Henoch
Palpable Purpura in Anwesenheit ein oder mehrerer folgender weiterer Symptome:
• Abdominale Schmerzen • Biopsie mit IgA-Ablagerungen • Arthritis oder Arthralgie • Renale Manifestation (Hämaturie und/oder Proteinurie)

Pathogenese

Ähnlich der IgA-Nephritis spielen bei der Purpura Schönlein-Henoch aberrant glykosylierte Immunglobulin A – Moleküle die entscheidende Rolle in der Pathogenese, wenngleich der zugrundeliegende Mechanismus noch nicht ausreichend erforscht ist (56). Diese IgA, speziell der Subtyp IgA1, bilden durch Anlagerung an IgG-Antikörper Immunkomplexe aus, die ihrerseits im Kreislauf zirkulieren und an verschiedenen Orten akkumulieren. Geschieht dies an den Mesangien der Glomerula, werden entzündliche Vorgänge aktiviert und eine Mesangiumproliferation indiziert, welche schließlich zur Ausbildung einer Purpura Schönlein-Henoch Nephritis führen (57). Dies erklärt, warum man eine PSHN rein histologisch nicht von einer IgAN unterscheiden kann.

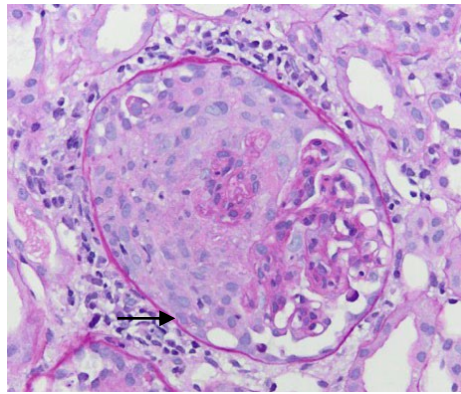


Abbildung 14: Histologisches Bild einer PSHN mit fibrinoider Nekrose (Pfeil) sowie extrakapillärer Proliferationen (68)

PSHN vs. IgAN

Die Purpura Schönlein-Henoch Nephritis und die IgA-Nephritis werden heutzutage als zwei miteinander verwandte Erkrankungen betrachtet, da beide beim selben Menschen auftreten können, bei Zwillingen beschrieben worden sind und, wie oben schon erwähnt, nahezu idente pathologische Abnormitäten aufzeigen. Unterschiede ergeben sich einerseits in der klinischen Präsentation, da die PSHN zunächst durch extrarenale Symptomatik auffällig wird und öfter mit nephritischem und/oder nephrotischem Syndrom vergesellschaftet ist. Andererseits tritt eine IgAN meist erst ab dem 15. Lebensjahr auf, während die PSHN vornehmlich in der Kindheit anzutreffen ist (58). Letztlich bestehen auch teilweise Differenzen in der Histopathologie: Die PSHN zeigt vor allem endokapilläre und mesangiale Proliferationen, Fibrin-Ablagerungen und epitheliale Halbmonde mit akutem Auftreten. Hingegen präsentieren sich die mesangialen Läsionen der IgAN in einer eher langsamen Progression (59).

Klinik

Die Symptome der PSH sind oft sehr eindeutig und lassen in den meisten Fällen eine schnelle klinische Diagnose zu. Sie inkludieren (61):

- nicht-thrombozytopenische palpable selten schmerzhafte Hautblutungen (Purpura), vor allem an den unteren Extremitäten, die nicht wegdrückbar sind
- akutes Einsetzen einer oligoartikulären Arthritis oder Arthralgie, mit Gelenksschwellungen, meist ohne Rötung und Erwärmung
- diffuse kolikartige Bauchschmerzen mit oder ohne gastrointestinale Blutungen als gastrointestinale Beteiligung mit Komplikationen wie Invagination und seltener Protein-Verlust-Enteropathie (62)

- Nierenbeteiligung mit Proteinurie und/oder Hämaturie (siehe unten)

Gerade die Haut- und Gelenksmanifestationen geben den ersten Verdacht auf eine PSH, dementsprechend wird die Diagnose allerdings auch umso schwerer, sollten diese Zeichen fehlen.

Tabelle 8: Organmanifestationen der PSH mit Inzidenz und klinischer Zeichen (60)

Organmanifestationen		
<i>Organ</i>	<i>Inzidenz</i>	<i>Symptome</i>
Haut	100%	Palpable Purpura
Gelenke	Bis zu 82%	Oligoarthritis/Arthralgie
Gastrointestinaltrakt	50-75%	Koliken, Blutungen, Perforation, Invagination
Niere	20-60%	Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie, ANV
Urogenitaltrakt	Bis zu 27% bei Jungen	Orchitis
ZNS	2%	Hirnblutungen
Lunge	<1%	Interstitielle Pneumonie, alveoläre Blutungen



Abbildung 15: Purpura als klassische Manifestation der PSH bei einem 6-jährigen Kind (179)

Renale Manifestation: PSHN

Der Befall der Nieren kann ab dem dritten Tag der Erkrankung entstehen, wobei innerhalb von 6 Wochen in 91%, innerhalb von 6 Monaten in 97% und innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in 99% der Fälle das Auftreten wahrscheinlicher ist (65). Die PSH-Nephritis verläuft bei Kindern generell mild ab, wobei das Risiko mit zunehmendem Alter (ab dem 8. Lebensjahr) steigt (64). Charakteristisch für die PSHN ist eine isolierte mikroskopische oder makroskopische Hämaturie mit oder ohne leichtgradiger Proteinurie. Seltener kommt es zur Persistenz einer mäßigen Proteinurie oder einem nephrotischen bzw. nephritischen Syndrom, was in weiterer Folge eine schlechtere Prognose impliziert. Generell gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der renalen Manifestation und den Ergebnissen der Biopsie. Beispielsweise hatten Patienten und Patientinnen mit einer asymptomatischen Hämaturie nur fokale mesangiale Proliferationen, im Gegensatz zu solchen mit einer Proteinurie, in denen Halbmonde im Biopsat festgestellt werden konnten (63).

Diagnose

Die übergeordnete Rolle bei der Diagnose der Purpura Schönlein-Henoch spielen die klinischen Zeichen mit den oben bereits erwähnten Kombinationen aus den verschiedenen Organmanifestationen. Im Labor lässt sich zusätzlich in etwa 50 Prozent der Fälle ein erhöhter Serum-IgA-Spiegel messen (66), dessen Höhe mit renalem Befall assoziiert ist. Die Gerinnungsmarker sowie die Thrombozytenzahl sind gewöhnlich im Normbereich, lediglich eine normochrome Anämie kann sich aufgrund gastrointestinaler Blutungen bemerkbar machen. Bis auf eine eventuelle Proteinurie bzw. Hämaturie, die sich im Spätverlauf präsentieren kann, ist auch der Harnbefund meist unauffällig. Bei Kindern, denen eine Streptokokken-Infektion der PSH vorausging, fand man häufiger eine transiente Verminderung vom C3- und/oder C4-Komplement, deren Spiegel sich aber innerhalb von 5 Wochen wieder normalisierten und nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierten (67). Um andere Kleingefäßvaskulitiden, die in Ausnahmefällen ähnliche Symptome machen können, auszuschließen, sollten zudem entsprechende Labormarker für Lupus (ANA; ds-DNA-Antikörper) oder ANCA-assoziierte Vaskulitiden (ANCA; MPO- u. PR3-Antikörper) abgeklärt werden (68).

Bietet die Klinik trotz Verdacht keinen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer PSH, so steht die Biopsie der Haut oder der Niere als diagnostisches Mittel der Wahl. Die Hautprobe zeigt das klassische Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis mit IgA-Ablagerungen in postkapillaren Venolen, die pathognomonisch für diese Krankheit ist (69). Die Nierenbiopsie bleibt jenen vorbehalten, deren Nieren stark involviert sind und mit persistierender Proteinurie oder rasch progredienter Glomerulonephritis vorstellig werden.

Histologisch wird durch die ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) dabei folgend unterteilt:

- Grad 1: minimale Läsionen
- Grad 2: mesangiale Proliferationen
- Grad 3: extrakapilläre Proliferationen mit Halbmonden in <50 % der Glomerula
- Grad 4: extrakapilläre Proliferationen mit Halbmonden in 50- 70 % der Glomerula
- Grad 5: extrakapilläre Proliferationen mit Halbmonden in >75 % der Glomerula
- Grad 6: membranoproliferative GN

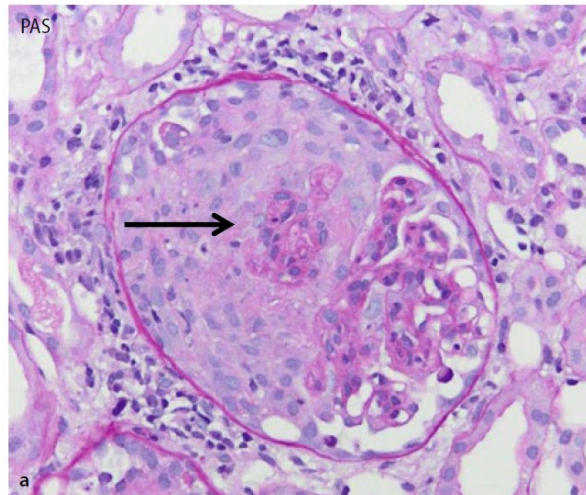


Abbildung 16: Charakteristische histologische Veränderungen bei PSH-Nephritis mit Pfeil auf die fibrinoide Nekrose (68)

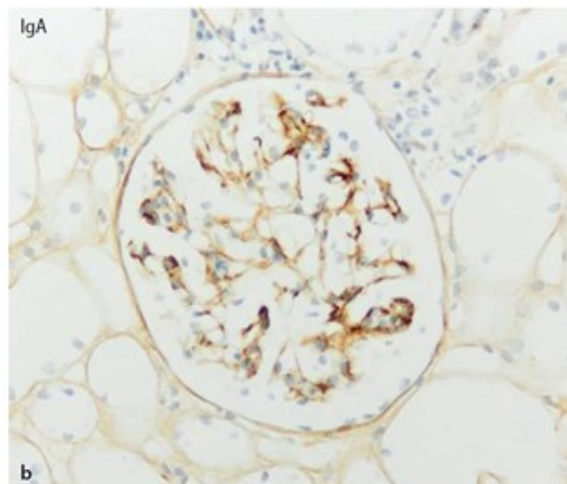


Abbildung 17: Nierenbiopsie einer PSHN mit immunhistochemischer Färbung von IgA (68)

Differentialdiagnose

Akutes hämorrhagisches Ödem (Finkelstein-Seidlmayer-Syndrom):

Kokardenartige Plaques, die meist bei Kindern vor dem 2. Lebensjahr auftreten und selten andere Organe neben der Haut befallen. Es ist unklar ob dies ein eigenständiges Krankheitsbild ist, oder eine Manifestationsform der PSH darstellt (70)

Hypersensitive Vaskulitis (kutan leukozytoklastisch, aber ohne IgA-Abglagerung)

Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

IgA-Nephritis (hinsichtlich der Nierenbeteiligung)

Andere Kleingefäßvaskulitiden:

Granulomatose mit Polyangiitis
mikroskopische Polyangiitis
eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)
Kryoglobulinämie

Die Purpura selbst kann Ausdruck einer Vielzahl anderer Erkrankungen, wie Septikämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Hämolytisch-urämisches Syndrom oder Leukämien sein, wobei dann die PSH differentialdiagnostisch klar anhand der Thrombozytenzahl abgegrenzt werden kann.

Prognose

Die Prognose der Purpura Schönlein-Henoch ist generell gut, hängt jedoch stark von der renalen Mitbeteiligung ab. In den meisten Fällen klingen die Symptome nach einigen Wochen spontan ab und der renale Verlauf ist ebenso günstig, solange sich Hämaturie und Proteinurie innerhalb weniger Monate zurückbilden. Insgesamt lässt sich sagen, dass Kinder einen mildereren Fortschritt zu erwarten haben als Erwachsene, was bei Letzteren wohl durch den längeren Zeitraum zwischen Krankheitsbeginn und klinischen Symptomen, als auch einer meist bereits im Alter begleitenden chronischen Nierenerkrankung bedingt ist (71). Faktoren, die die Prognose verschlechtern, sind zum einen eine nephrotische Proteinurie, erhöhtes Serum-Kreatinin und/oder Hypertonie, zum anderen die pathologischen Befunde der Nierenbiopsie, wobei der Prozentsatz an Glomerula, die Halbmonde zeigen, am ausschlaggebendsten ist: In etwa 86 % aller Patienten und Patientinnen mit Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz wurden Halbmonde in mehr als 50 % der Glomerula verzeichnet (72).

Kinder, deren Harnuntersuchung initial normale Befunde ergab, müssen sich für weitere 6 Monate Kontrollen unterziehen, da 97 % aller PSH-Erkrankten, sollte es überhaupt dazu kommen, innerhalb dieser Zeit eine Nierenbeteiligung entwickeln. Bei persistierender Hämaturie mit oder ohne milder Proteinurie ist, solange diese anhalten, in periodischen Abständen der Kreatinin-Wert im Serum zu überprüfen.

Therapie

der Vaskulitis:

Die Mehrheit der Betroffenen mit einer Purpura Schönlein-Henoch erholen sich spontan von der Erkrankung. Deswegen wird hier eine symptomatische Therapie mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr, Bettruhe und Schmerzbekämpfung vorgeschlagen. Die Analgesie stützt sich zunächst auf die Behandlung gastrointestinaler Schmerzen, sowie der Arthritis mittels NSAR. Besonders starke Schmerzen, die das Erledigen alltäglicher Aufgaben der Patienten und Patientinnen verhindern oder die Lebensqualität einschränken und einen stationären Aufenthalt erzwingen, sollen in weiterer Folge mit Prednison (1-2 mg/kg/Tag, Maximaldosis: 60-80 mg/Tag) oder, bei Intoleranz oraler Medikation, mit

Methylprednisolon (0,8 – 1,6 mg/kg/Tag, Maximaldosis: 64 mg/Tag) therapiert werden (73).

der PSH-Nephritis:

Eine spezifische Therapie der PSHN kann nur nach adäquater histologischer Beurteilung erfolgen. Da eine Biopsie aber nur bei entsprechender Klinik indiziert ist, werden lediglich jene renal therapiert, die eine Proteinurie von $>1\text{ g/Tag}$, eine akute Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder Halbmonde in der Histologie haben (74):

- ➔ iv-Methylprednisolon-Stoßtherapie (drei Pulse mit 1 g/1,73m^2 , eine Dosis täglich) + orale Prednison-Therapie (30mg/m^2 1x täglich über 1 Monat) (75)

Sollte sich nur eine milde Manifestation im Sinne einer mikroskopischen Hämaturie, makroskopischen Hämaturie über eine kurze Dauer oder eine milde Proteinurie ($<1\text{ g/Tag}$) zeigen, so wird keine spezifische Therapie empfohlen, da diese Patienten und Patientinnen ja auch keine Biopsie benötigen (76). Solche Fälle müssen dann kontinuierlich abgeklärt werden, indem die Proteinurie und das Serum-Kreatinin einmal wöchentlich für einen Monat, später alle zwei Wochen über zwei Monate kontrolliert werden. Ergäbe sich dabei ein Anstieg der Proteinurie auf $>1\text{ g/Tag}$ bzw. ein Anstieg des Serum-Kreatinins, so wird eine Biopsie notwendig, um über den weiteren Verlauf der Therapie entscheiden zu können:

- ➔ Zeigt die Biopsie Hinweise einer proliferativen Glomerulonephritis mit persistierenden Entzündungsvorgängen, so wird obige Therapie wiederholt
- ➔ Zeigt die Biopsie Zeichen chronischer Läsionen ohne akute Inflammation, wird eine Behandlung mit ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorblocker empfohlen

Prävention der PSH-Nephritis

Es herrschte lange die Vermutung, dass Glukokortikoide im prophylaktischen Einsatz einen renalen Befall der Purpura Schönlein-Henoch verhindern können. Studien zeigten schließlich, dass es keinen Unterschied im zeitlichen Auftreten einer Nierenbeteiligung macht, ob Patienten und Patientinnen nun entsprechende Medikation bekommen oder nicht. Es wird daher, nicht zuletzt auch wegen der Nebenwirkungen, von einer vorbeugenden Gabe von Steroiden abgeraten (77).

2.4 Minimal-Change Glomerulonephritis

Definition

Die Minimal-Change Glomerulonephritis (MCGN), auch Lipoidnephrose genannt, ist die häufigste Ätiologie des nephrotischen Syndroms, sowie zu großen Anteilen verantwortlich für das idiopathische nephrotische Syndrom im Kindesalter (78). In bis zu 90% der Fälle bei Kindern unterm 10. Lebensjahr und in bis zu 50% jener überm 10. Lebensjahr ist die MCGN als zugrundeliegende Ursache bekannt. Den Namen erhielt diese Krankheit dadurch, dass in der lichtmikroskopischen Untersuchung keine Veränderungen an den Glomerula festgestellt werden können, weshalb die Symptomatik lange nicht erklärbar war.

Pathogenese

Wie bereits erwähnt ist das pathologische Charakteristikum dieser Erkrankung das Fehlen lichtmikroskopisch erkennbarer glomerulärer Schäden, lediglich vergrößerte Glomerula können manchmal verzeichnet werden (79). Das Elektronenmikroskop jedoch ermöglicht die Darstellung der histologischen Aberrationen und zeigt, dass es sich bei der zugrundeliegenden Läsion der MCGN um eine Störung der Podozytenarchitektur bzw. einer Verschmelzung der Fußfortsätze („effacement“) handelt. Genauer gesagt kommt es zur Retraktion, Ausdehnung und Verkürzung der Podozyten (80), was wiederum den Raum zwischen diesen (Schlitzmembran) vermindert, dadurch die Plasma-Filtration beeinflusst und so einen massiven Albumin-Verlust erzeugt (81). Die Ausprägung dieses „effacement“ korreliert dabei nicht mit dem Grad der folgend entstehenden Proteinurie (82). Warum es zu dieser Pathologie kommt, ist nicht ganz geklärt. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer primären und einer sekundären Genese der MCGN. Die sekundäre beruht meist auf hämatologischen Neoplasien (Hodgkin-Lymphom, non-Hodgkin-Lymphom, Leukämie), den Einsatz bestimmter Medikamente (NSAR, Gold, Penicillamin, Lithium, Ampicillin, Interferon, Rifampicin), allergischen Reaktionen oder anderen glomerulären Erkrankungen (IgA-Nephritis, SLE) (83). Die primäre Form ist noch nicht vollständig erforscht, jedoch gibt es mehrere Hypothesen, die mögliche Antworten liefern. Eine allgemein anerkannte Theorie wäre, dass eine Störung der T-Lymphozyten die überwiegende Rolle in der Pathogenese zu spielen scheint, was durch folgende Beobachtungen bekräftigt wird (84):

- Auf eine Infektion mit Masern fand sich in Menschen mit einer MCGN, als Folge der Suppression des zellulären Immunsystems durch die Entzündung, eine Remission der Symptomatik
- Die MCGN tritt gehäuft bei Menschen mit einem Hodgkin-Lymphom auf

- Medikamente, die die zell-vermittelte Immunität hemmen, wirken sich positiv auf eine MCGN aus
- Rückfälle bei Kindern mit steroidsensitiven nephrotischen Syndrom waren assoziiert mit einer Abnahme der T-Regulator/Suppressor-Zellen
- Im Gegensatz zu anderen Glomerulopathien gibt es bei der MCGN keine Anzeichen von Störungen der humoralen Immunabwehr bzw. Ablagerungen von Ig-Molekülen oder Komplementen

Studien an Ratten zeigen, dass die Dysfunktion in den T-Zellen eventuell aus der Produktion eines bestimmten glomerulären Permeabilitätsfaktors, speziell Interleukin-13 (IL-13), resultiert. Im Tiermodell konnte bereits bestätigt werden, dass eine verstärkte Expression von IL-13 zu einer Albuminurie, Hypalbuminämie und Verschmelzung der Fußfortsätze im Elektronenmikroskop, ohne nennenswerte Veränderungen im Lichtmikroskop (analog der Befunde einer MCGN), führt (85). Weiters könnte dieser Permeabilitätsfaktor in die Struktur der glomerulären Basalmembran eingreifen und dort deren elektronegative Ladung aufheben, was dazu führt, dass das ebenfalls negativ geladenen Albumin nicht mehr abgestoßen wird, und so eine Proteinurie begünstigen (86).

Therapieerfolge mit Rituximab (monoklonaler Anti-CD20-AK) lassen neben den T-Lymphozyten möglicherweise auch auf eine Beteiligung von B-Lymphozyten an der Krankheitsentstehung schließen (87).

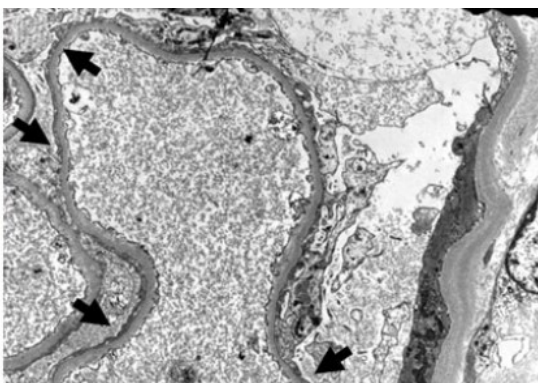


Abbildung 19: Minimal-Change GN im Elektronenmikroskop. Pfeile weisen auf die verschmolzenen Fußfortsätze hin (108)

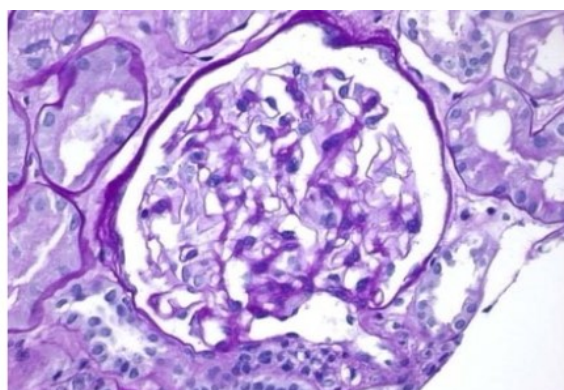


Abbildung 18: Biopsie einer Minimal-Change GN. Unauffälliger lichtmikroskopischer Befund (108)

Klinik

Das klinische Korrelat zur Minimal-Change Glomerulonephritis ist das nephrotische Syndrom. Patienten und Patientinnen präsentieren sich mit einem akuten (über Tage bis wenige Wochen) Einsetzen einer Proteinurie und Ödemen, die vor allem periorbital (oft als allergische Reaktion missinterpretiert), genital und an den unteren Extremitäten auftreten (88). Eventuell können sich auch ein Aszites bzw. seltener Pleura- und/oder Perikardergüsse bilden. Die Ödeme entstehen durch den verminderten intravasalen kolloidosmotischen Druck entsprechend der Hypalbuminämie, die aus den renalen Albuminverlusten resultiert. Wie so oft geht den Symptomen häufig eine Infektion des oberen Respirationstraktes voraus, wobei vor allem bei Kindern schwerwiegendere Entzündungen, wie Sepsis oder Peritonitis, aufgrund der fehlerhaften T-Zell-Funktion, aufkeimen können (89). Mikroskopische Hämaturie ist bei Erwachsenen üblich, findet sich bei Kindern aber nur in 20-25% der Betroffenen, während eine makroskopische Hämaturie mit knapp 3% selten zum Vorschein kommt (88). Obwohl ein akutes Nierenversagen eher auf das Erwachsenenalter beschränkt ist, entwickeln etwa 50% erkrankter Kinder, die wegen eines nephrotischen Syndroms stationär aufgenommenen werden mussten, im Laufe der Zeit ein ANV (90).

Diagnose

Im Kindesalter wird die Diagnose aus den klinischen Parametern gestellt, was durch die hohe Prävalenz der MCGN als Ursache für das nephrotische Syndrom vor allem bei Kindern unterm 10. Lebensjahr zu einer hohen Aussagekraft führt. Ein Verzicht auf eine Nierenbiopsie kann damit gerechtfertigt werden. Bei Vorliegen entsprechender Symptomatik ist eine kurzzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden indiziert, die, wenn sie anschlägt, zusätzlich für die Diagnose einer Minimal-Change Glomerulonephritis spricht. Sollte sich eine Steroidresistenz (keine Remission nach 1-monatiger Therapie) ergeben, so handelt es sich möglicherweise um eine MCGN mit IgM-Immunkomplex-Bildungen, die mittels Immunfluoreszenztest nachgewiesen werden können (91). Ansonsten bleiben Befunde der Immunhistologie bzw. generell jene einer Biopsie bland und die elektronenmikroskopisch erkennbaren Veränderungen an den Podozyten bleiben das einzige morphologische Merkmal der MCGN.

Die nephrotische Proteinurie wird mittels Untersuchung des Harns festgestellt und anhand der Eiweiß-Kreatinin-Ratio (>200 mg/mmol bei Kindern) quantifiziert (88). Im Labor zeigt sich eine Verminderung des Gesamteiweißes, speziell des Albumins ($<3,5$ g/dl), und einer daraus resultierenden Hypokalzämie (Gesamtkalzium ist erniedrigt; der Anteil des freien, ionisierten Kalziums ist normal oder erhöht). Eine verstärkte Synthese von Cholesterin, Triglyzeriden und Lipoproteinen in der Leber führt zur Hyperlipidämie, als weiteres Merkmal des nephrotischen Syndroms.

Differentialdiagnose

Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS):

Die fokal segmentale Glomerulosklerose ist die 2. häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms und tritt vor allem bei Kindern in der Altersgruppe über 10 Jahren auf (92). FSGS kann in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt werden (wichtig für nachfolgende Therapie). Erstere lässt, ähnlich der MCGN, Alterationen der T-Lymphozyten mit konsekutiver Schädigung der Podozyten als pathologischen Mechanismus vermuten (93). Zusätzlicher Faktor in der Pathogenese der FSGS sind die glomerulären Epithelzellen, deren Mitbeteiligung dazu führt, dass sich die Kapillarschlingen der Glomerula an die erwähnten Epithelzellen anheften. Es erfolgt eine Ablagerung von hyalinem Material (extrazelluläre Matrix) und resultiert so schließlich in ein Zugrundegehen der Podozyten mit Ausbildung einer Narbe des betroffenen Segments (→ Sklerose) (94). Diese Veränderungen sind aber nicht in allen Nierenkörperchen zu finden, was den Befund einer Biopsie oft erschwert und möglicherweise zu der inkorrekten Diagnose einer MCGN führen kann. Der sekundäre Typ entsteht aus einer bereits vorausgegangenen Nierenschädigung (entzündlich, toxisch, genetisch) mit Verlust von Nephronen und Hyperperfusion der Restlichen.

MCGN vs. FSGS:

Noch immer wird diskutiert, ob die MCGN und die FSGS differenzierte Manifestationsformen der gleichen Erkrankung sind, oder doch auf unterschiedlichen pathophysiologischen Prinzipien beruhen (95). Auf der einen Seite präsentiert sich die MCGN mit einem klassischen nephrotischen Syndrom, der Verschmelzung der Fußfortsätze im Elektronenmikroskop und einem relativ raschen Ansprechen auf immunsuppressive Therapie. Auf der anderen Seite ist die FSGS mit jeweils sklerotischen und nicht-sklerotischen glomerulären Läsionen vergesellschaftet und zeigt nur in etwa der Hälfte der Patienten und Patientinnen eine positive Antwort auf die Gabe von Immunsuppressiva (meist steroidresistent). Klinisch unterscheidet sich die FSGS von der MCGN dadurch, dass der Krankheitsverlauf eher schleichend von statten geht und die Proteinurie sich nach und nach steigert, während die MCGN mit einem akuten nephrotischen Syndrom assoziiert ist. Grund ist, dass die FSGS, wie der Name verrät, einen fokalen (einzelne Glomerula betroffen) und segmentalen (einzelne Kapillarschlingen betroffen) Prozess darstellt, dessen Progression viel wahrscheinlicher bis zum Nierenversagen führen kann (lediglich beim sekundären FSGS kann die Nierenfunktion stabil bleiben (96)).

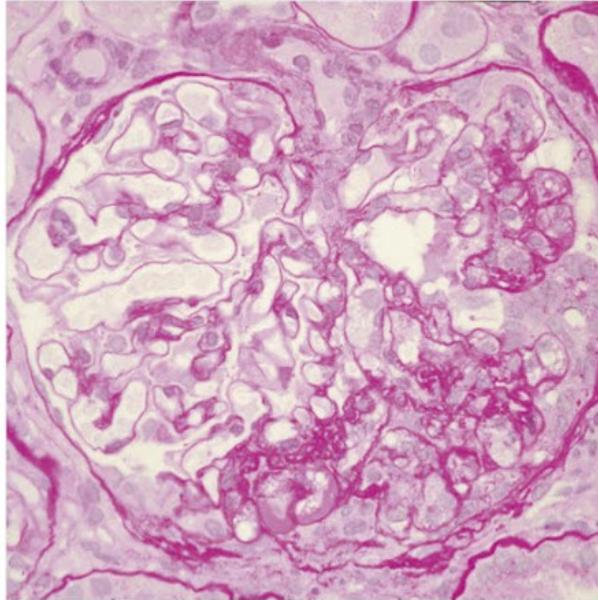


Abbildung 20: Histologisches Bild einer FSGS.
Vermehrung extrazellulärer Matrix mit
dazwischenliegenden Schaumzellen (3)

Idiopathische mesangial-proliferative Glomerulonephritis

Immunglobulin M (IgM) – Nephropathie

C1q – Nephropathie

Es ist nicht ganz geklärt, ob es sich bei Letzteren drei um eigenständige Krankheiten handelt oder um Varianten einer MCGN bzw. FSGS.

Prognose

Entscheidend für die Prognose der Minimal-Change Glomerulonephritis ist zum einen die Eigenschaft der Proteinurie, sprich es muss die Frage beantwortet werden, ob es sich um eine unselektive Proteinurie mit einem Ausmaß von $>10\text{g/Tag}$ (eher schlechte Prognose), oder eine rein selektive Albuminurie mit $<10\text{g/Tag}$ (eher gute Prognose) handelt. Zum anderen, und noch viel wichtiger, ist das Ansprechen auf eine begonnene Steroidtherapie (97). In gut einem Drittel der Fälle kommt es bei Kindern zu einer Remission nach Gabe von Glukokortikoiden und diese erleiden auch keine Rückfälle innerhalb der nächsten 18-24 Monate, was grundsätzlich die Wahrscheinlichkeit zukünftiger Rezidive gegen Null streben lässt. Das heißt, Kinder, die innerhalb von 2 Jahren nach Beendigung der Behandlung keinen Rückfall erleiden, gelten als Patienten und Patientinnen mit permanenter Remission. Die restlichen zwei Drittel erleiden zunächst 3- bis 4-episodige Rückfälle (20-30%, noch mit Prednison allein therapierbar) oder häufigere Rezidive („frequent relapses“, 40-50%) bzw. Steroidabhängigkeit (Rückfall kurz nach Abbruch der Glukokortikoid-Therapie). Letztere benötigen dann ein zweitlinien-kortikoidsparendes Management (92). Sehr selten kommt vor, dass Kinder, die zunächst einen steroidsensitiven Verlauf zeigten, sekundär dann plötzlich eine Steroidresistenz aufbauen.

Andererseits gibt es Fälle, bei denen Kinder initial eine Resistenz gegenüber oraler Steroid-Medikation entwickelten, in weiterer Folge jedoch ein gutes Ansprechen auf i.v.-Methylprednisolon-Gabe vorwiesen (98).

Therapie

Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Minimal-Change Glomerulonephritis bei Kindern mit einem nephrotischen Syndrom, wird meist ohne große Verzögerung eine Steroidtherapie mit initial hoher Dosierung (60 mg/m²/Tag für 6 Wochen, sowie 40 mg/m² jeden zweiten Tag für wiederum 6 Wochen) über insgesamt 12 Wochen eingeleitet (99). Ein Überschreiten dieser 12 Wochen bzw. eine Aufstockung der Dosis hat keinen positiveren Effekt auf das Auftreten häufiger Rezidive (100). Sollte es innerhalb dieser Zeit zu einer Remission kommen, so werden die Glukokortikoide langsam über die nächsten 6 Monate ausgeschlichen (2). Bei seltenen Rezidiven wird ein ähnliches therapeutisches Regime mit Steroiden wie zu Beginn der Behandlung empfohlen, mit dem kleinen Unterschied die Verabreichungen auf jeweils 4 Wochen zu reduzieren. Viel schwieriger zu managen sind jene Erkrankten, die sich mit häufig rezidivierendem oder steroidabhängigem nephrotischen Syndrom präsentieren. Hier bewährte sich einerseits die Gabe niedrig-dosierter Glukokortikoide (trotz Mangel an konkreten Studien) alle zwei Tage (101), andererseits der Umstieg auf ein kortikoidsparendes Therapiekonzept zur Minimierung potenzieller Langzeitnebenwirkungen durch die Steroide. Folgende Medikamente werden hier vorgeschlagen (2, 102):

- I. Levamisol: effektiv bei milden Formen eines häufig rezidivierenden nephrotischen Syndroms
- II. Cyclophosphamid: 2-2,5 mg/kg KG/Tag für 8 Wochen; reduziert die Anzahl der Rezidive und verlängert die Remission v.a. bei Kindern mit häufig rezidivierendem nephrotischen Syndrom (103)
- III. Calcineurin-Inhibitoren (CNI): Cyclosporin A (3-5 mg/kg KG/Tag; effektive Milderung der Proteinurie auch in manchen steroidresistenten Formen, aber bei zu langer Gabe nephrotoxisch) oder Tacrolimus (0,05-0,1 mg/kg KG/Tag) bei Rezidiv nach Cyclophosphamid-Therapie für 1 bis 2 Jahre
- IV. Mycophenolat-Mofetil (MMF): 2x täglich 500-1000 mg für wiederum 1-2 Jahre bei Intoleranz gegenüber vorheriger Medikation bzw. erste Wahl bei Patienten und Patientinnen mit steroidabhängigem nephrotischen Syndrom, die einen längeren Krankheitsverlauf zu erwarten haben, da MMF im Gegensatz zu Cyclosporin A nicht nephrotoxisch ist (104)
- V. Rituximab: auch wenn neueste Studienergebnisse noch auf sich warten lassen, scheint Rituximab eine gute Alternative für Kinder mit steroidabhängigem und/oder häufig rezidivierendem nephrotischen Syndrom zu sein, da es rasch zu einer Remission führt, Rezidive und Steroidabhängigkeit reduziert und eine Steroidtherapie langfristig ersetzen kann (105)

Kortikoidresistenz:

Eine steroidresistente MCGN wird in den meisten Zentren als Therapiemisserfolg nach 4 Wochen laufender Behandlung definiert. Ab diesem Zeitpunkt sollten eine Nierenbiopsie sowie ein genetisches Screening erfolgen, um eine FSGS oder eine genetisch bedingte Ursache (in ca. 30% aller Kinder, bei denen die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf die Therapie sehr gering sind (106)) für das nephrotische Syndrom auszuschließen oder zu bestätigen. Das empfohlene Management eines solchen Falles erfordert eine dreimalige Gabe eines i.v.-Methylprednisolon-Bolus mit nachfolgendem Einsatz eines CNI (Cyclosporin A wird als erstes vorgeschlagen) (107). Orale Glukokortikoide sollte man dann rückdosiert nur mehr alle 2 Tage verabreichen und über 6 Monate langsam ausschleichen lassen.

Therapy	United States 2009	India 2008	France 2008	KDIGO 2012	Italy 2016 (SINePe Recommendations in Preparation)
PDN at onset	2 mg/kg per d, 6 wk 1.5 mg/kg every other d 6 wk, no taper Duration 12 wk	2 mg/kg per d, 6 wk 1.5 mg/kg every other d 6 wk, no taper Duration 12 wk	60 mg/m ² per d, 4 wk 60 mg/m ² every other d 8 wk, taper Duration 18 wk	60 mg/m ² per d (or 2 mg/kg per d), 4–6 wk 40 mg/m ² every other d (or 1.5 mg/kg every other d), 2–5 mo, taper Minimum duration 12 wk	60 mg/m ² per d, 6 wk 40 mg/m ² every other d, 6 wk No taper Duration 12 wk
PDN in relapse (first relapses, NRNS)	2 mg/kg per d until 3 d after remission; 1.5 mg/kg every other d 4 wk, no taper	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.5 mg/kg every other d, 4 wk, no taper	60 mg/m ² per d until 6 d after remission 60 mg/m ² every other d, 4 wk, taper	60 mg/m ² per d (or 2 mg/kg per d) until 3 d after remission 40 mg/m ² every other d (or 1.5 mg/kg every other d), 4 wk No taper	60 mg/m ² per d until 5 d after remission 40 mg/m ² every other d, 4 wk No taper
Long-term PDN (FRNS or SDNS)	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.2 mg/kg every other d, 4 wk Taper by 0.5 mg/kg every other d over 2 mo	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.2 mg/kg every other d, 4 wk Taper by 0.5–0.7 mg/kg every other d Continue for 9–18 mo	60 mg/m ² per d until 6 d after remission 60 mg/m ² every other d, 4 wk Taper by 15 mg/m ² every other d, every 2 wk up to 15 mg/m ² every other d, continue for 12–18 mo	60 mg/m ² per d (or 2 mg/kg per d) until 3 d after remission 40 mg/m ² every other d (or 1.5 mg/kg every other d) Taper over ≥3 mo Lowest every other d or daily dose to maintain remission	Not yet available
Steroid-sparing agents (FRNS or SDNS)	FRNS: CPA 12 wk MMF 1–2 yr CsA/TAC 2–5 yr SDNS: CsA/TAC MMF CPA	Lev 1–2 yr CPA 12 wk CsA/TAC 1–2 yr MMF 1–2 yr	Lev CPA CsA MMF	CPA 8–12 wk Chlorambucil 8 wk Lev >1 yr CsA/TAC >1 yr MMF >1 yr Rituximab	Not yet available

KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; SINePe, Società Italiana Nefrologia Pediatrica; PDN, prednisone; NRNS, nonrelapsing nephrotic syndrome; FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome; SDNS, steroid-dependent nephrotic syndrome; CPA, cyclophosphamide; Lev, levamisole; MMF, mofetil mycophenolate; CsA, cyclosporine A; TAC, tacrolimus.

Abbildung 21: Verschiedene Therapie-Prozeduren für den Einsatz von Prednison und deren Entwicklungen (78)

2.5 Membranoproliferative Glomerulonephritis

Definition

Die membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN), auch mesangiokapilläre Glomerulonephritis, ist eine seltene Glomerulonephritis, die allerdings mehrheitlich Kinder und Jugendliche betrifft und trotz ihrer Seltenheit unter den primären Glomerulonephritiden eine wichtige Ursache für terminale Niereninsuffizienz darstellt (109). Die MPGN beschreibt allerdings keine einzelne Krankheit, sondern vielmehr eine heterogene Gruppe von Störungen, die ähnliche pathologische Muster aufweisen und der Erkrankung ihren Namen verleihen, da histologisch vor allem die Verdickung der Basalmembran charakteristisch ist. Grundsätzlich unterscheidet man bei der MPGN zwischen einer primären/idiopathischen und einer sekundären Form.

Klassifizierung

primär:

Die primär idiopathische MPGN wurde traditionell in drei Subtypen eingeteilt, wobei diese Einteilung vor allem auf den elektronenmikroskopischen Befunden basiert (110, 111):

- MPGN Typ I:

Die MPGN Typ I ist die häufigste primäre Form (~80%) und kennzeichnet sich durch subendothelial gelegene Immunkomplexe aus.

- MPGN Typ II:

Die MPGN Typ II, auch als „dense deposit disease“ bezeichnet, ist eine Variante, die mit zusätzlich intramembranösen, dichten Ablagerungen vergesellschaftet ist und zu einer dauerhaften Aktivierung des alternativen Komplementweges führt.

- MPGN Typ III:

Die MPGN Typ III ist sehr ähnlich zum Typ I, manchmal auch als eine morphologische Variante dessen beschrieben, und charakterisiert durch zusätzliche subepitheliale Komplexablagerungen.

Aufgrund der besseren Verständnisse über die pathogenetischen Mechanismen dieser Erkrankung, wird heute eine modernere Klassifikation verwendet, welche die MPGN nach ihrer zugrundeliegenden Ursache in zwei große Kategorien unterteilt (112):

- ⇒ **Immunkomplex-medierte MPGN**
entsteht durch Ablagerung von Immunkomplexen und Aktivierung des klassischen Komplementweges
- ⇒ **Komplement-medierte MPGN**
oder nicht-immun-medierte MPGN, entsteht aus der unregulierten Aktivierung des alternativen Komplementweges

Dieses Klassifizierungssystem beinhaltet in der Untergruppe der komplement-medierten MPGN zudem eine neu definierte Krankheitsgruppe mit dem Namen „C3-Glomerulopathien“. Diese neue Entität umfasst die früher als MPGN Typ II deklarierte „dense deposit disease“ sowie die sogenannte C3-Glomerulonephritis und ist charakterisiert durch den immunhistochemischen Nachweis von Komplement C3 allein oder dominierend in Kombination mit Immunglobulin (113).

sekundär:

Die sekundäre MPGN ist assoziiert mit einigen Infektions- und Autoimmunerkrankungen sowie anderen systemischen Krankheiten, die in nachstehender Tabelle aufgelistet sind:

Tabelle 9: Ursachen für sekundäre MPGN (111)

Ursachen der sekundären MPGN	
Infektionen	Hepatitis B, C HIV, Shunt-Nephritis Endokarditis, Malaria Schistosomiasis
Autoimmunkrankheiten	Kryoglobulinämie SLE, Sklerodermie Sjögren-Syndrom
Neoplasien	Leukämie, Lymphom Karzinome Leichtkettenerkrankung
Chronische Lebererkrankungen	Chron. Hepatitis Zirrhose
Sonstiges	Partielle Lipodystrophie Sarkoidose Zystische Fibrose Komplementmangel

Pathogenese

Der immunkomplex-medierten MPGN

Die Pathogenese dieser Unterart ist v.a. den unter der alten Einteilung definierten Typen I und III zuzuordnen und beruht auf Antigen-Antikörper-Komplexen, die sich zum Großteil im subendothelialen Raum anhäufen. Diese Immunkomplexe aktivieren das Komplementsystem (über den klassischen Weg), wodurch freigesetzte Komplemente C3a und C5a Entzündungszellen anlocken, die wiederum Zell- und Kapillarwandschäden verursachen und so zu einer Proteinurie führen. In weiterer Folge kommt es zur Proliferation von Mesangium- und Endothelzellen, welche ein basalmembranartiges Material produzieren (115). Die Basalmembran erscheint in der Lichtmikroskopie (mittels Silberfärbung) als Doppelkontur („tram tracking“) und ist charakteristisch für das Bild einer MPGN. Hauptursache für das Entstehen dieses beschriebenen pathogenetischen Prozesses ist, zumindest was die MPGN Typ I betrifft, eine chronische Hepatitis C, die mit oder ohne Kryoglobulinämie assoziiert sein kann (116).

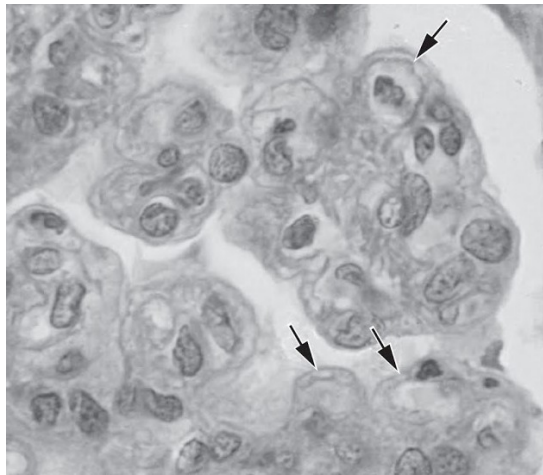


Abbildung 22: Lichtmikroskopisches Bild einer MPGN Typ I mit typischer Doppelkonturierung der glomerulären Basalmembran (114)

Der komplement-medierten MPGN

Die Grundlage zur Genese der C3-Glomerulopathien als Prototyp dieser Form der MPGN bildet eine gestörte Regulation des alternativen Weges des Komplementsystems, was in einer persistierenden Aktivierung Selbigen resultiert (117). Häufigste Ursache hierfür liegt in dem Autoantikörper namens C3NeF („C3 nephritic factor“), welcher an die C3-Konvertase (leitet die finale Phase des Komplementweges ein) bindet. Diese Bindung verhindert, dass die C3-Konvertase über den Faktor H inaktiviert werden kann und löst damit eine Überreaktion des Komplementsystems aus. Da die C3-Konvertase das Komplement C3 spaltet, wird bei solchen Personen oft eine kontinuierlich niedrige Serumkonzentration an C3 festgestellt. Weitere pathogenetische Möglichkeiten für die Ätiologie einer komplement-medierten MPGN wären Mutationen im Faktor H oder Antikörper, die sich gegen jenen oder andere regulierende Faktoren richten (118).

Morphologisch zeigen sich dabei Anhäufungen von Komplementkomponenten entlang der Kapillärwände sowie im Mesangium und C3-Ablagerungen im Immunfluoreszenzmikroskop (119).

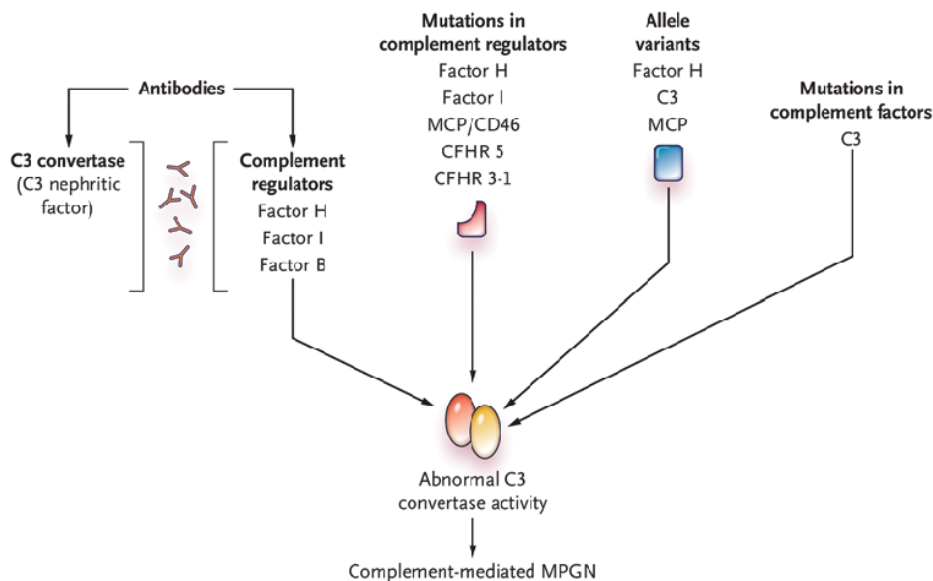


Abbildung 23: Erworbene und genetische Aberrationen, die mit einer komplement-medierten MPGN assoziiert sind (110)

Klinik

Die membranproliferative Glomerulonephritis kann sich klinisch als nephrotisches Syndrom (mind. 30%), akut nephritisches Syndrom (ca. 25%), asymptomatische Proteinurie und (Mikro-)Hämaturie (bis zu 50%) oder als rekurrende makroskopische Hämaturie (etwa 15%) präsentieren. Ein „nephritisch-nephrotisches“ Bild ist also meist der Fall. In manchen Situationen zeigt die MPGN auch den Verlauf einer rasch progredienten Glomerulonephritis. Hypertonie und Niereninsuffizienz zu Beginn der Erkrankung sind Zeichen einer schlechteren Prognose, im Vergleich zu Erwachsenen jedoch viel seltener bei Kindern vorzufinden (120). Zu 50% weisen Kinder vor Eintreten renaler Symptome in der Anamnese eine Entzündung des oberen Respirationstrakts auf, manchmal auch eine Streptokokkeninfektion, die die Diagnose einer akut postinfektiösen GN nahelegen vermag. Niedrige C3-Level über 8 Wochen hinaus machen eine MPGN allerdings wahrscheinlicher (120,121). Es ist nicht möglich die verschiedenen Typen der MPGN rein auf Basis der Klinik voneinander zu differenzieren. Die früher als MPGN Typ II definierte Untergruppe kann aber mit bestimmten extrarenalen Manifestationen assoziiert sein, die in der weiteren Diagnostik zur Bestätigung einer MPGN hilfreich sind. Zum Beispiel können Patienten und Patientinnen mit einer MPGN Typ II Drusen entwickeln, weißliche Ablagerungen unter der Netzhaut innerhalb der sogenannten Bruch-Membran, welche im Gegensatz zu ihrem üblichen Auftreten im höheren Lebensalter (im Rahmen einer altersbedingten Makuladegeneration) bei einer MPGN viel früher in Erscheinung treten. Dies führt über einer längeren Zeit gesehen in etwa 10% zu Sehstörungen, wobei aber keine Korrelation zwischen dem Schwierigkeitsgrad der Nierensymptomatik und jener des

Auges besteht (122,123). Eine weitere extrarenale Manifestation, die in Assoziation mit MPGN Typ II steht, ist die partielle Lipodystrophie. Verlust von subkutanem Fett vor allem den Oberkörper betreffend, als Markenzeichen der partiellen Lipodystrophie, setzt dabei schon einige Jahre vor der Nierenerkrankung ein und betroffene Individuen haben ebenfalls niedrige C3-Level im Labor (124).

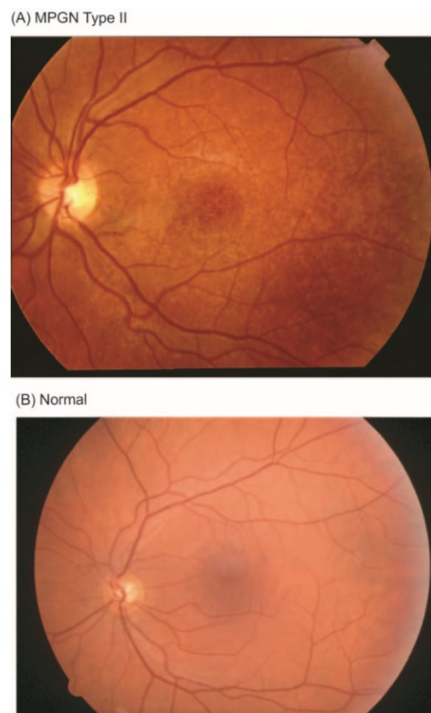


Abbildung 24: Fundoskopie einer MPGN Typ II-assoziierten Netzhautveränderung (A) im Vergleich zu einer normalen Retina (B) (117)

Diagnose

Aufgrund der Vielfalt in ihrer Präsentation ist eine MPGN klinisch nicht zu diagnostizieren und ebenso wenig sind, wie bereits erwähnt, die Subtypen unterscheidbar. Das charakteristischste labordiagnostische Merkmal der MPGN ist die Hypokomplementämie, die entsprechend der Unterteilung in immunkomplex-medierte und komplement-medierte MPGN verschieden ausgeprägt sein kann. In Bezug auf die immunkomplex-medierte MPGN findet man bevorzugt normal bis niedrige C3-Spiegel sowie niedrige C4- und CH50-Spiegel, bezeichnend für die Störung des klassischen Komplementweges, wogegen eine Dysfunktion des alternativen Komplementweges mit niedrigen C3- und CH50-Spiegel sowie normalen C4-Spiegel assoziiert ist, als Ausdruck der komplement-medierten MPGN (125). Wichtig ist hier zu erwähnen, dass trotz dieser Zusammenhänge ein normaler C3-Spiegel eine komplement-medierte MPGN nicht ausschließt (110). C3NeF ist ein weiterer serologischer Marker, der zur Typen-Unterscheidung beitragen kann, jedoch relativ unspezifisch, da er zwar in >80% mit einer C3-Glomerulopathie bzw. MPGN Typ II positiv ist, damit aber die anderen Formen nicht ausgeschlossen werden können (126). Demnach muss die definitive Diagnose über eine Nierenbiopsie erfolgen. Sollten in der

Biopsie Immunglobuline gefunden werden, so ist eine weiterführende Diagnostik bezüglich Infektions- und Autoimmunkrankheiten sowie einer möglichen monoklonalen Gammopathie durchzuführen. Werden in der immunhistochemischen Färbung vermehrt C3-Komplement (mit oder ohne Immunglobulinen) festgestellt, gehören, neben der elektronenmikroskopischen Begutachtung, Untersuchungen für Abnormalitäten des alternativen Komplementweges angeordnet. Zu diesen zählen die Serumspiegel entsprechender Komplemente, sowie jener des Membranangriffskomplexes (MAC – „membrane attack complex“), genetische Analysen für Mutationen und der Nachweis von weiteren Autoantikörpern neben C3Nef: Anti-Faktor B, Anti-C3-Convertase und Anti-Faktor H (110,113).

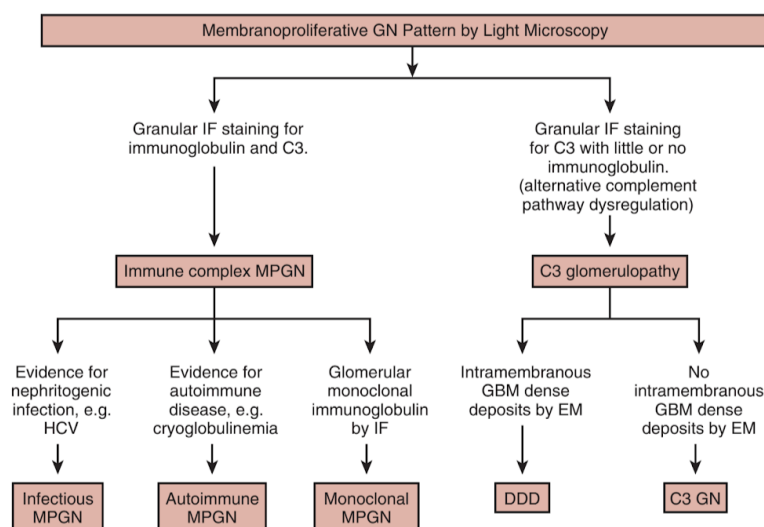


Abbildung 25: Klassifizierung und Diagnose der MPGN nach Immunfluoreszenzmikroskopie (114)

Prognose

Die Prognosen der MPGN sind insgesamt sehr ungünstig. Für Erkrankte bedeutet dies ein Fortschreiten der Erkrankung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz in 50% der Fälle innerhalb von 10 Jahren, wobei Kinder zu einer langsameren Progression des Nierenversagens tendieren als Erwachsene. Eigenschaften, die speziell in der MPGN Typ I einen schlechteren prognostischen Verlauf mit sich bringen, wären die Vorstellung mit einem nephrotischen Syndrom, eine Beeinträchtigung der GFR, Hypertonie und Halbmonde in der Biopsie (127,128). Die Prognose der dense deposit disease ist schlechter als die der Typ I, was vor allem auf den chronischen Schaden des renalen Interstitiums (tubulointerstielle Nephritis) zurückzuführen ist. Eine spontane Remission ist selten zu beobachten (129,130). Ein großes Problem in der weiteren Therapie besteht in der Rekurrenz der membranoproliferativen Glomerulonephritis im Nierentransplantat, die je nach Studie zwischen 27 und 65 % liegt, wobei vor allem die persistierende

Hypokomplementämie ein vorzeitiger Marker dafür zu sein scheint. Im Falle der dense deposit disease kann sogar von fast 100% Rekurrenzzrate und einer Versagensquote des Transplantats von bis zu 50% in 5 Jahren ausgegangen werden (117,131).

Therapie

Bei infektionsassoziierten MPGN steht eindeutig die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund, welche bei HBV- und HCV-assoziierten GN beispielsweise die Verwendung antiviraler Stoffe wie Interferon und Ribavirin zur Folge hat. HCV-Patienten und -Patientinnen mit einer zusätzlichen Kryoglobulinämie sollen neben der antiviralen Therapie weiters i.v.-Methylprednisolon in Kombination mit Cyclophosphamid, Rituximab oder Plasmapherese erhalten (2). HIV-Kranke bedürfen antiretroviraler Medikamente. Aufgrund geringer Fallzahlen und dem Mangel an konkreten Studien hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der idiopathischen MPGN gibt es kein klares Regime, welches eine entsprechende evidenzbasierte Vorgehensweise ermöglicht. Zu den gängigsten Therapiestrategien zählten der Einsatz von Glukokortikoiden, Cyclophosphamiden, Thrombozytenaggregationshemmer, Plasmapheresen sowie Biologika. Die KDIGO-Leitlinien zur Behandlung von Glomerulonephritiden schlagen eine alle zwei Tage oder auch tägliche Kombination aus niedrig dosierten Steroiden plus Cyclophosphamid oder Mycophenolat-Mofetil für zunächst 6 Monate vor (2). Die Variante mit MMF scheint hinsichtlich Reduktion der Proteinurie und Erhaltung der Nierenfunktion erfolgsversprechend zu sein (132). Hinsichtlich der komplement-medierten MPGN zeigen einerseits die Plasmapherese, welche besonders bei MPGN, die durch Mutationen im Faktor H entstehen, zum Einsatz kommt und andererseits Eculizumab, ein monoklonaler Antikörper dessen Bindung an das Komplement C5 den Komplementweg inhibiert (allerdings extrem teuer ist), gutes Ansprechen (133).

2.6 Systemischer Lupus Erythematoses

Definition

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung, die zu den Kollagenosen gezählt wird, in Schüben verläuft und deren genau Ursache noch weitgehend unbekannt ist. Entzündungen kleiner Gefäße, sowie die Ausbildung von Immunkomplexen sorgen für die Beteiligung der Haut und zahlreicher weiterer Organe, die für diese Systemerkrankung so typisch sind. In bis zu 70 % kann es zu der Lupusnephritis kommen, die letztendlich ausschlaggebend für die Prognose der SLE ist. Patienten und Patientinnen unter 18 Jahren machen etwa 10 bis 20 % aller SLE-Fälle aus mit einem Gipfel um das 12. Lebensjahr herum (134). Sowohl im Kindesalter als auch (wesentlich stärker noch) im Erwachsenenalter gibt es eine deutliche Präferenz zum weiblichen Geschlecht.

Pathogenese

Die genauen ätiologischen Vorgänge des Systemischen Lupus Erythematoses sind weiterhin ungeklärt. Eine Reihe von Faktoren, darunter genetische – sowie Umwelteinflüsse, Infektionen, hormonelle Umstände, Komplementfaktoren, Immunzellen (Dendritische Zellen, B- und T-Lymphozyten), Zytokine und ein abnormer Apoptose-Prozess wurden allerdings identifiziert, die bei der Pathogenese eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen. Der genetische Aspekt bestätigt sich vor allem dadurch, dass bei eineiigen Zwillingen eine Übereinstimmung in 24% bzw. bei zweieiigen Zwillingen in 2% gefunden werden kann. Bei 10% gibt es ebenfalls Erkrankte im Verwandtenkreis (136). Komplementfaktoren C1q, C1r, C1s, C4 sowie C2 und Defekte bzw. Mängel jener stehen in Assoziation mit der Erscheinung eines SLE, wobei besonders ein C1q-Mangel sehr häufig bei betroffenen Menschen diagnostiziert werden kann (138). Dendritische Zellen, sowohl die myeloide als auch die plasmazytoide Form, tragen ebenso einen großen Teil zur Pathophysiologie des SLE bei. Diese werden im Rahmen eines Lupus offenbar übermäßig stark aktiviert und fördern über Interaktion mitunter mit autoreaktiven T-Zellen die Entwicklung einer Autoimmunität (137). Verantwortlich für die Überaktivierung genannter antigenpräsentierender Zellen ist, wie aus mehreren Studien ersichtlich, das Protein Interferon-alpha (IFN- α) (135, 139, 140). Die Wichtigkeit des Interferon-alpha zeigt sich auch in der Therapie mit Glukokortikoiden, die zu einer down-Regulation des IFN- α in Leukozyten (speziell in Mono- und Lymphozyten) führen und damit eine effektive Behandlung eines Lupus gewährleisten. Schließlich trägt ein weiterer abnormer zellbiologischer Prozess zum Auftreten eines SLE bei, nämlich jener der Apoptose. Aberrante Präsentation apoptotischer Antigene durch dendritische Zellen und eine verminderte Clearance apoptotischen Zellmaterials sind hier ausschlaggebend (141). Letzteres führt zur verstärkten Freisetzung apoptotischer Antigene (unter anderem dsDNA-Moleküle), die wiederum über Antigenpräsentation und Interaktion mit CD4-T-Zellen, MCH-Klasse II – Molekülen und Co-Stimulatoren die Produktion von T – und B – Lymphozyten anregen. Schlussendlich triggert diese komplexe Kaskade die Ausbildung unspezifischer Autoantikörper, die sich zu dem typisch diagnostischen Kennzeichen eines Lupus Erythematoses, dem „full-house pattern“, bestehend aus IgM-, IgG- und IgA-Ablagerungen, formieren.

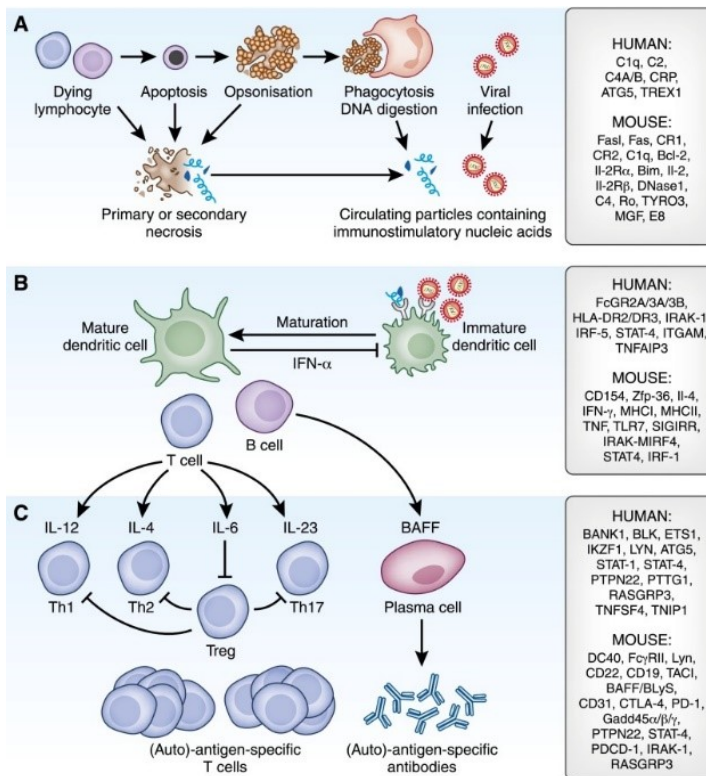


Abbildung 26: Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematoses (150)

Klinik

Nachdem ein Systemischer Lupus Erythematoses praktisch jedes Organsystem betreffen kann, sind die symptomatischen Manifestationsmöglichkeiten stark variierend, sodass ein „typisches“ klinisches Bild nicht existiert.

Nachgeführte Tabelle stellt die Prävalenzen der häufigsten Organbeteiligung im Kindesalter dar (142).

Tabelle 10: Klinik des SLE (142)

Klinisches Merkmal	Prävalenz
Allgemeinsymptome	
• Fieber	37 – 100%
• Lymphadenopathie	13 – 45%
• Gewichtsverlust	21 – 32%
(Schleim-)Hautveränderungen	60 – 90%
Muskuloskelettal	60 – 90%
Nephritis	48 – 78%
Neuropsychiatrisch	15 – 95%
Gastrointestinal	24 – 40%
Hämatologisch	50 – 100%
Kardiovaskulär	25 – 60%
Pulmonal	18 – 81%

Die klassischste und wohl auch bekannteste Art der Hautmanifestation ist das sogenannte „Schmetterlingserythem“, ein erythematöser Ausschlag, der vor allem an den Wangen, Ohren und am Nasenrücken zu beobachten ist, während die nasolabialen Falten ausgespart bleiben. Oronasale Schleimhautulzerationen können manchmal zusätzlich auftreten und werden aufgrund ihrer Lage (oft am harten Gaumen) und ihrer schmerzfreien Natur oft in der ersten Untersuchung übersehen.

Andere Hautbeteiligungen wie ein isolierter diskoider Lupus, sekundäres Raynaud-Syndrom, Alopezie oder Hautvaskulitiden treten im Vergleich zum Erwachsenenalter eher selten auf (143). Der Name „lupus“ (= Wolf) stammt aus dem Lateinischen und beruht auf der Ähnlichkeit der Hauterscheinungen eines SLE mit den Narben, die man früher oft in Assoziation mit Residuen eines Wolfsbisses brachte.

Muskuloskelettale Symptome präsentieren sich zumeist in Form von Arthritiden, Arthralgien, Myalgien und aseptischen Knochennekrosen (136). Die zu etwa 80% auftretende Polyarthrititis ähnelt einer juvenilen idiopathischen Arthritis, wobei sie beim SLE ohne Erosionen und zumeist ohne Deformierungen (mit Ausnahme einer Jaccoud-Arthropathie → Abweichung der Finger II bis V in Richtung Ulna (1)) einhergeht. Kinder und Jugendliche können in 15% der Fälle Wachstumsretardierungen davortragen, die einerseits durch oben genannte Entzündungsvorgänge, andererseits aber auch durch die hochdosierten Glukokortikoidbehandlungen zu erklären sind. Bei 11% beobachtet man eine Verzögerung der Pubertät (144).

Neben der Lupusnephritis hat die Beteiligung des ZNS einen starken Einfluss auf die Prognose und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Die entsprechenden neurologischen Ausprägungen werden unter dem Begriff des neuropsychiatrischen Lupus Erythematodes (NPSLE) zusammengefasst und treten meist innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung auf (145). Sie umfassen Kopfschmerzen (hier an eine Sinusvenenthrombose im Rahmen eines Antiphospholipid-Syndroms denken!), Stimmungsschwankungen bzw. Depressionen (vor allem bei Jugendlichen), kognitive Defizite (Betroffene zeigen einen Einbruch ihrer schulischen Leistungen), Psychosen, Krampfanfälle und cerebrale vaskuläre Störungen.

Die Sparte der hämatologischen Störungen reicht von einer milden Leukozytopenie ($< 4000/\mu\text{l}$), die meist aus einer Lymphozytopenie ($< 1500/\mu\text{l}$) und weniger aus einer Neutropenie resultiert, über jegliche Formen einer Anämie, bis hin zu milden oder schweren Thrombozytopenien (143). Mit einem SLE assoziierte Antiphospholipid-Antikörper in Anwesenheit vom Lupus-Antikoagulans (mit oder ohne Anticardiolipin-Antikörper) sind Ursache einer erhöhten Thromboseneigung, wenngleich weniger als die Hälfte betroffener Patienten und Patientinnen tatsächlich ein thromboembolisches Ereignis zu erwarten hat (146).

Kardiopulmonale Veränderungen kommen in bis zu 30% pädiatrischer SLE-Fälle vor und sind größtenteils durch Pleuritis und Perikarditis gekennzeichnet (147). Dyspnoe und Thoraxschmerzen sind die typischen Zeichen einer Pleuritis, während sich eine Perikarditis klinisch mit Tachykardie, retrosternalem Thoraxschmerz und verstärkter Symptomatik im Liegen zeigt. Beide können mit oder ohne Fieber vergesellschaftet sein. Myokarditis, nicht-infektiöse Endokarditis (= Libman-Sacks-Endokarditis), Pneumonitis und ein pulmonaler Hypertonus sind seltenere Folgen einer kardiopulmonalen Beteiligung, die aber aufgrund ihrer Lebensbedrohlichkeit eine aggressive Therapie erfordern (148).

Der neonatale Lupus Erythematoses (NLE) ist eine rare Form bei Neugeborenen, deren Mütter an SLE erkrankt sind und kommt durch die diaplazentare Übertragung maternalen Anti-Ro- (SSA) bzw. Anti-La- (SSB) Antikörper zustande. Zumeist ist nur die Haut mit schuppenden Erythemen, erythematösen Plaques und Mykose-ähnlichen Wunden betroffen, welche sich allerdings spontan wieder zurückbilden (149). Die größte Gefahr eines NLE ist die Bindung der Antikörper an kardiale Myozyten und die daraus folgende Komplikation eines atrioventrikulären Blocks (AV-Block), was in aller Regel die Implantation eines Herzschrittmachers bedarf.



Abbildung 27: Klassisches Bild eines Schmetterlingserythem (142)

Lupusnephritis

Die Lupusnephritis (LN) tritt zwischen 40 und 70% der SLE-Betroffenen auf und entwickelt sich in weiterer Folge mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 10% zu einem terminalen Nierenversagen, weshalb die LN einen großen Risikofaktor hinsichtlich Mortalität und Morbidität darstellt. Eine Verbesserung der 10-Jahres-Überlebensrate von 46% auf 95% nach Remission einer Lupusnephritis bestätigt die Wichtigkeit der Komplikation einer LN und insbesondere deren Früherkennung (152).

Klassifikation (151):

Die Klassifikation der Glomerulonephritis beim Systemischen Lupus Erythematoses erfolgt in sechs Klassen und beinhaltet die Beschreibung des affizierten Mesangium, den Grad der renalen Beteiligung (fokal oder diffus) und das Ausmaß der Involvierung befallener Glomerula (segmental oder global) (142). Grundsätzlich werden die Subklassen I und II als milde eingestuft und bedürfen keiner oder nur geringer immunsuppressiver Therapie. Klasse III – und IV – Nephritis hingegen sind proliferativer Natur, tragen das

höchste Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz und müssen dementsprechend aggressiv behandelt werden. Letztere zwei sind auch die am häufigsten vorkommenden Biopsie-Befunde pädiatrischer Patienten und Patientinnen mit einem SLE (>80%) (143).

Tabelle 11: Klassifikation der Lupusnephritis (151)

Klassifikation der Lupusnephritis		
Klasse	Beschreibung	Histologie
Klasse I	Minimale mesangiale Lupusnephritis	Im Lichtmikroskop normale Glomerula; mesangiale Immunkomplexe in der Immunfluoreszenz
Klasse II	Mesangiale proliferative Lupusnephritis	Im Lichtmikroskop mesangiale Hyperzellularität oder Expansion; mesangiale Immunkomplexe in der Immunfluoreszenz
Klasse III	Fokale Lupusnephritis	Aktive oder chronisch fokale, segmentale oder globale Glomerulonephritis in < 50% der Glomerula mit diffusen subendothelialen Immunkomplexen
Klasse IV	Diffuse Lupusnephritis	Aktive oder chronisch fokale, segmentale oder globale Glomerulonephritis in > 50% der Glomerula mit diffusen subendothelialen Immunkomplexen
Klasse V	Membranöse Lupusnephritis	Globale oder segmentale subepitheliale Immunkomplexe in der Immunfluoreszenz oder Elektronenmikroskopie
Klasse VI	Fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis	Globale Sklerosierung in $\geq$ 90% der Glomerula ohne Restaktivität

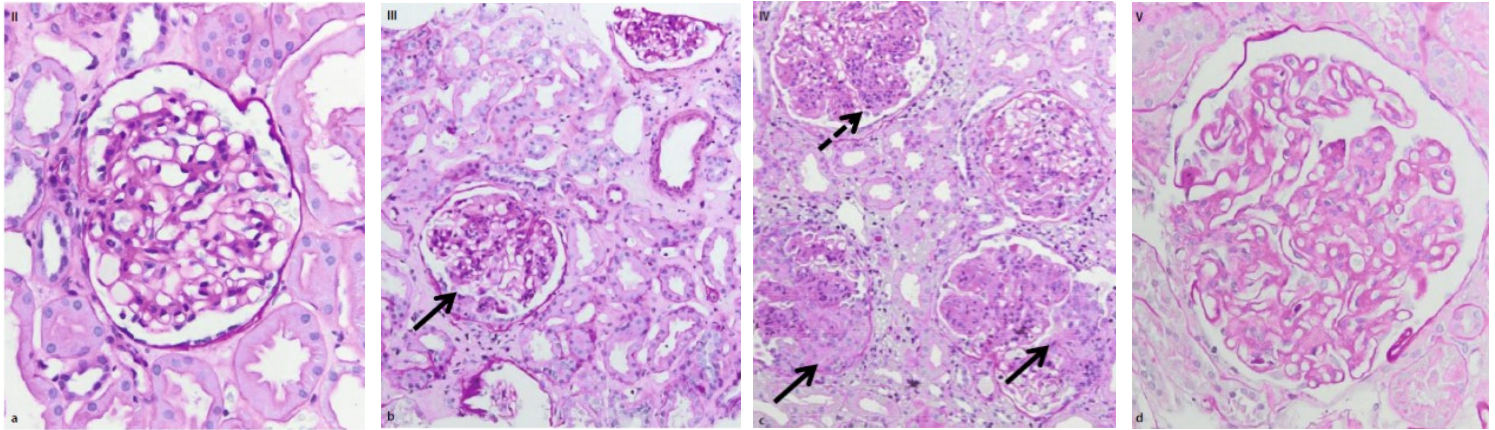


Abbildung 28: Histologie der Lupusnephritis (68)

- a) Lupusnephritis Klasse II
- b) Lupusnephritis Klasse III (Pfeil zeigt auf proliferative Läsionen)
- c) Lupusnephritis Klasse IV (Pfeile zeigen auf endo- und extrakapilläre Läsionen)
- d) Lupusnephritis Klasse V

Pathogenese

Wie schon erwähnt, steht das Interferon- α im Zusammenhang mit einer Überaktivierung von Immunzellen, insbesondere der neutrophilen Granulozyten. In Patienten und Patientinnen, die an einem Lupus erkrankt sind, fand man in deren Nieren gehäuft sogenannte „NETs“ (= neutrophil extracellular traps). Dabei handelt es sich um eine Zusammensetzung von Chromatinfäden, Histonen und antibakteriellen bzw. immunstimulierenden Proteinen, welche nach Zugrundegehen eines neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden und zur Beseitigung von Mikroorganismen dienen. Allerdings sind diese NETs auch Quelle nukleärer Antigene und halten im Rahmen eines SLE die Produktion antigenspezifischer Antikörper aufrecht, was über Förderung von inflammatorischen Prozessen, Endothelzellschäden und Induktion dendritischer Zellen eine bereits bestehende Autoimmunität weiter bestärkt (154). Die daraus resultierenden Immunkomplexe lagern sich, je nach Qualität der Autoantikörper, mesangial, subendothelial, subepithelial oder in den peritubulären Kapillaren ab und determinieren damit die unterschiedlichen Klassen einer Lupusnephritis (150).

Klinik

Die initialen Symptome einer Nierenbeteiligung in Form einer LN reichen von einer minimalen Proteinurie über eine nephrotische Proteinurie bis hin zu schwerer Hypertonie, Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen (142).

Tabelle 12: Prävalenzen klinischer Manifestationen einer Lupusnephritis (153)

Prävalenzen klinischer Manifestationen einer Lupusnephritis (153)	
Klinische Manifestation	Prävalenz (%)
Proteinurie	100
Nephrotische Proteinurie/Nephrotisches Syndrom	50
Mikroskopische Hämaturie	80
Makroskopische Hämaturie	<5
Erythrozytenzylinder im Harnsediment	30
Andere Auffälligkeiten im Harnsediment	30
Niereninsuffizienz	60
Rascher Abfall der Nierenfunktion	15
Hypertonie	30
Tubuläre Abnormitäten	70

Die klinischen Manifestationen korrelieren dabei auch klarerweise mit der histologischen Klasse einer LN, auch wenn diese Wechselbeziehung nicht immer zutreffen muss. Eine Klasse IV – Nephritis ist oft als Mikrohämaturie mit Akanthozyten und/oder Erythrozytenzylinder und einer bis in den nephrotischen Bereich gelangenden Proteinurie präsent, während die Klasse III die gleichen Symptome in meist geringerer Ausprägung aufweist. Auch ein Abfall der GFR schreitet bei der diffusen Lupusnephritis deutlich schneller voran. Die membranöse LN zeichnet sich vor allem durch eine deutliche nephrotische Proteinurie aus, und eine Klasse VI – LN manifestiert sich meist schon als weit entwickelte Niereninsuffizienz (155).

Diagnose

Da der Lupus Erythematoses eine starke Variabilität in seiner klinischen Ausprägung zeigt und schwer von anderen Autoimmunerkrankungen zu unterscheiden ist, wurden 1982, sowie in einer überarbeiteten Version 1997, vom American College of Rheumatology (ACR) Klassifikationskriterien entwickelt, um die Diagnose eines SLE zu vereinheitlichen (156, 157). Sind mindestens vier der elf folgenden Kriterien erfüllt, so kann die Diagnose eines SLE gestellt werden:

1. Schmetterlingserythem
2. Kutaner Lupus Erythematoses (diskoide Erytheme)
3. Photosensitivität
4. Orale und/oder nasale Schleimhautulzera
5. Nicht-erosive Arthritis (≥ 2 periphere Gelenke)

6. Serositis (Pleuritis oder Perikarditis)
7. Nierenbeteiligung (Proteinurie > 0,5 g/Tag oder nachweisbare Zylinder im Harnsediment)
8. ZNS-Beteiligung (Krämpfe oder Psychosen unter Ausschluss von Drogeneinfluss oder metabolischen Entgleisungen)
9. Hämatologische Störungen (hämolytische Anämie mit Retikulozytose oder Leukopenie < 4000/ μ l oder Lymphopenie < 1500/ μ l oder Thrombopenie < 100.000/ μ l)
10. Immunologische Störungen (Anti-dsDNA-Antikörper oder Anti-Sm-Antikörper oder Antiphospholipid-Antikörper)
11. Positive antinukleäre Antikörper (ANA)

Die ACR-Kriterien sind die weitverbreitetste Klassifizierungswahl für den SLE, da sie sich vor allem durch ihre hohe Spezifität auszeichnen.

Grenzen dieser Kriterien, wie etwa das Fehlen weiterer kutaner und neurologischer Manifestationsformen, das Defizit in der Einbeziehung erniedrigter Komplementfaktoren, mangelnde Integration neuester Erkenntnisse hinsichtlich der Antiphospholipid-Antikörper und die Tatsache, dass man Patienten und Patientinnen mithilfe der ACR-Klassifikation ohne Anwesenheit eines immunologischen Kriteriums mit der Diagnose SLE (einer Autoimmunkrankheit wohlgeordnet) kategorisieren kann, führten 2012 zur Entstehung der SLICC (Systemic Lupus International Collaboration Clinics)-Klassifikationskriterien (158). Diese spalten sich auf in klinische und immunologische Kriterien:

Klinische Kriterien:

1. Akuter kutaner Lupus
2. Chronischer kutaner Lupus
3. Orale oder nasale Ulzerationen (in Abwesenheit anderer Ursachen)
4. Nicht vernarbende Alopezie (in Abwesenheit anderer Ursachen)
5. Synovitis (in ≥ 2 Gelenken)
6. Serositis (Pleuritis oder Perikarditis - in Abwesenheit anderer Ursachen)
7. Nierenbeteiligung (Proteinurie > 0,5 g/Tag oder Erythrozytenzylinder im Harnsediment)
8. Neurologische Beteiligung (Krämpfe, Psychosen, Mononeuritis multiplex, Myelitis, periphere oder kraniale Neuropathie, Delir - in Abwesenheit anderer Ursachen)
9. Hämolytische Anämie
10. Leukopenie (< 4000/ μ l) oder Lymphopenie (< 1000/ μ l) (in Abwesenheit anderer Ursachen)
11. Thrombozytopenie (< 100.000/ μ l) (in Abwesenheit anderer Ursachen)

Immunologische Kriterien:

1. Positive ANA
2. Positive Anti-dsDNA-Antikörper
3. Positive Anti-Sm-Antikörper

4. Antiphospholipid-Antikörper
 - a. Lupus-Antikoagulans
 - b. Falsch positiver RPR (rapid plasma regain test)
 - c. Mittel- oder hochgradiger Anticardiolipin-Titer
 - d. Anti- β 2-Glykoprotein I – Antikörper
5. Komplementerniedrigung
 - a. Niedriges C3
 - b. Niedriges C4
 - c. Niedriges CH50
6. Direkter Coombs-Test positiv (in Abwesenheit einer hämolytischen Anämie)

Laut SLICC-Klassifikation wird eine Person dann mit Lupus diagnostiziert, wenn mindestens vier Kriterien (davon mindestens ein klinisches und ein immunologisches) erfüllt sind oder eine bioptisch gesicherte Lupusnephritis mit ANA oder Anti-dsDNA-Antikörper vorliegt.

Gerade die Anforderung des gleichzeitigen Auftretens klinischer und immunologischer Aspekte spiegelt die grundlegende Meinung der SLICC wieder, dass ein SLE weder allein durch die Klinik noch allein durch eine positive Serologie zu beurteilen ist, und verbessert damit auch die Limitationen der ACR-Kriterien, die zwar noch eine höhere Spezifität aufweisen, in Puncto Sensitivität den SLICC-Kriterien allerdings unterlegen sind. Der letzte wichtige Aspekt dieser neuen Klassifikation ist der Umstand, dass nun eine durch Biopsie bestätigte und mit einem SLE kompatible Nephritis, die ja schlussendlich unbestreitbar repräsentativ für diese Erkrankung scheint, ausreichend für die Diagnose eines Systemischen Lupus Erythematoses wird.

Differentialdiagnose

Infektionen

- Viral: CMV, EBV, Parvovirus B19, HIV, HHV 6
- Bakteriell: Sepsis, Brucellose, Leptospiren
- Andere: Q-Fieber, Tuberkulose, Borreliose, Toxoplasmose

Malignome

- Leukämie
- Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin)
- Neuroblastom
- Langerhans-Zell-Histiozytose

Andere Autoimmunerkrankungen

- Primäres Antiphospholipid-Syndrom
- Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)
- Juvenile Dermatomyositis

- Sjögren-Syndrom
- Morbus Crohn
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Angeborene Immundefekte
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
- Macrophage activation syndrome (MAS)

Medikamentös induzierter Lupus Erythematodes

Seltene durch Arzneimittel hervorgerufene Form eines SLE, die unter anderem mit Medikamenten wie Procainamid, Hydralazin, Sulfasalazin, Phenytoin, Antipsychotika, und vielen weiteren assoziiert ist. Typisch sind positive ANA und Anti-Histon-Antikörper. Symptome bessern sich bzw. verschwinden meist nach Absetzen der Medikamente (1).

Prognose

Die Phasen der Remission zwischen den SLE-Schüben sind meist nur von kurzer Dauer, weswegen eine kontinuierliche Immunsuppression kaum zu umgehen ist und die Erkrankung langsam progredient fortschreitet. Kinder und Jugendliche mit der Diagnose eines Lupus haben einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf als Erwachsene und sind entsprechend anfälliger für bedrohliche Komplikationen seitens der Krankheit aber auch der Behandlung (143, 159). Dennoch zeigen die Mortalitätsraten in den letzten 20 Jahren einen starken Rückgang und die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt heute (die adäquate Therapie einer LN vorausgesetzt) über 90%. Wenn man bedenkt, dass das mittlere Erkrankungsalter bei 12 Jahren liegt, versterben allerdings immer noch bis zu 15% Betroffener vorm 30. Lebensjahr (160). Mit längerer Krankheitsdauer steigt auch die Zahl an kardiovaskulären Komorbiditäten (frühzeitige Atherosklerose, höheres Risiko für einen Herzinfarkt), welche gerade bei jüngeren Erwachsenen, die in ihrer Kindheit an Lupus erkrankt waren, die häufigsten Todesursachen darstellen.

Die Lupusnephritis ist für die Prognose eines Systemischen Lupus Erythematodes der wichtigste Risikofaktor. Zwar konnte die Inzidenz einer terminalen Niereninsuffizienz mit aggressiven Therapieschemen deutlich reduziert werden, stellt aber mit 10-20% innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung trotzdem noch ein prognostisches Problemfeld dar (161). Ein maßgeblicher Faktor für eine Verschlechterung des renalen Outcomes ist das Vorliegen von Anti-Phospholipid-Antikörper, die ebenso mit einem größeren Risiko des Versagens eines Nierentransplantates verbunden sind. Insgesamt bleibt die Nierenbeteiligung im Rahmen eines SLE eine signifikante Ursache für Mortalität und Morbidität und kann selbst nach jahrelanger Remission zu erneuten Krankheitsschüben führen.

Therapie

Des extrarenalen Lupus:

Die Therapie des SLE, sowohl beim Kind als auch beim Erwachsenen, erfordert immer ein multidisziplinäres Vorgehen sowie ein strenges Abwiegen der Risiken bzw. Nebenwirkungen der Medikation mit deren Benefit. Für die Behandlung extrarenaler Manifestationen, insbesondere der Gelenks- und Hautbeteiligung, aber auch im Rahmen der erhaltenden Maßnahmen einer Lupusnephritis, werden die Malariamittel Hydroxychloroquin und Chloroquin eingesetzt (162). NSARs werden bevorzugt bei muskuloskelettalen Symptomen und Serositis verwendet. Über 90% der pädiatrischen Patienten und Patientinnen erhalten im Laufe der Zeit an einem bestimmten Punkt eine Steroidtherapie verschrieben, was die intravenöse Applikation von Glukokortikoiden zum Grundgerüst der Behandlung eines Systemischen Lupus Erythematoses macht. Immunsuppressiva tragen vor allem zur Therapie der Glomerulonephritis bei oder haben den Vorteil einer steroidsparenden Alternative, wenn Kortikoide schlecht oder gar nicht auf bestimmte Symptome (zum Beispiel chronische Zytopenien oder Serositiden) anschlagen. Methotrexat (bei persistierender Arthritis) und Azathioprin (effektiv bei Arthritis, Zytopenien und Serositis) sind die primären Mittel (142). Cyclophosphamid wird aufgrund seiner zahlreichen Komplikationen (erhöhtes Krebsrisiko, Infertilität, Infektionen) nur sehr schweren bzw. lebensbedrohlichen Fällen vorbehalten und beschränkt sich außerhalb der renalen Beteiligung auf das Management des neuropsychiatrischen Lupus Erythematoses meist in Kombination mit Antidepressiva, Neuroleptika und Antikonvulsiva (163). Als bisher einziges Biologikum wurde der monoklonale Antikörper Belimumab zugelassen und findet beim SLE seine Anwendung, indem er an den B-Lymphozyten-stimulierenden Faktor BLyS (b-lymphocyte-stimulator) bindet, ihn in weiterer Folge hemmt und folglich der hohen Produktion an Immunglobulinen Einhalt gebietet. Der Wirkungseintritt von Belimumab bedarf allerdings einiger Monate, weshalb diese Therapie im akuten Setting wenig geeignet ist.

Der Lupusnephritis (2):

Die Behandlung der Lupusnephritis wie auch die Wahl der Medikamente hängt weitgehend von der histologischen Klassifizierung ab und sollte erst nach dem Ergebnis der Nierenbiopsie eingeleitet werden. Hydroxychloroquin (maximal 6-6,5 mg/kg KG pro Tag), eine effiziente Blutdruckeinstellung sowie die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren sind therapeutische Eckpfeiler und werden daher unabhängig der glomerulären Veränderungen bei jeder Nephritis-Klasse eingesetzt.

Klasse I: Behandlung entsprechend der extrarenalen Manifestationen.

Klasse II: Behandlung entsprechend der extrarenalen Manifestationen, solange die Proteinurie < 3g/d bleibt. Sollte sie 3g/d überschreiten, werden Steroide bzw. CNI (wie bei der MCGN) empfohlen.

Klasse III und IV: Initiale Therapie erfolge mit Kortikosteroiden plus Cyclophosphamid bzw. als Alternative bei fehlender Besserung (keine Reduktion des Serum-Kreatinins und/oder der Proteinurie nach 3 Monaten) eine Kombination aus Glukokortikoiden, Tacrolimus und MMF oder die Durchführung einer neuerlichen Biopsie.

Die Erhaltungstherapie setzt sich folgend aus der Gabe von Azathioprin (1,5– 2,5 mg/kg/d) oder MMF (1–2 g/d) oder CNI (bei Unverträglichkeit von Azathioprin und MMF) kombiniert mit niedrigdosierten Steroiden (≤ 10 mg/d) zusammen. Dies soll nach erfolgreicher Remission für mindestens 1 Jahr lang fortgeführt werden. Bei Ausbleiben einer Remission nach 1 Jahr Behandlungszeit muss vor Initiierung eines alternativen Regimes eine erneute Nierenbiopsie in Erwägung gezogen werden.

Klasse V: Kortikosteroide und Immunsuppressiva nur im Einsatz bei Notwendigkeit extrarenaler Manifestationen, ansonsten steht bei normaler Nierenfunktion und nicht-nephrotischer Proteinurie die antiproteinurische und antihypertensive Medikation im Vordergrund. Bei persistierender nephrotischer Proteinurie wird wiederum die Kombination aus Steroiden mit entweder Cyclophosphamid, CNI, MMF oder Azathioprin vorgeschlagen.

Klasse VI: Da in diesem Stadium ein positiver Effekt einer Therapie auf die Funktion der Niere nicht mehr zu erwarten ist, ist eine immunsuppressive Behandlung lediglich aufgrund extrarenaler Symptome indiziert.

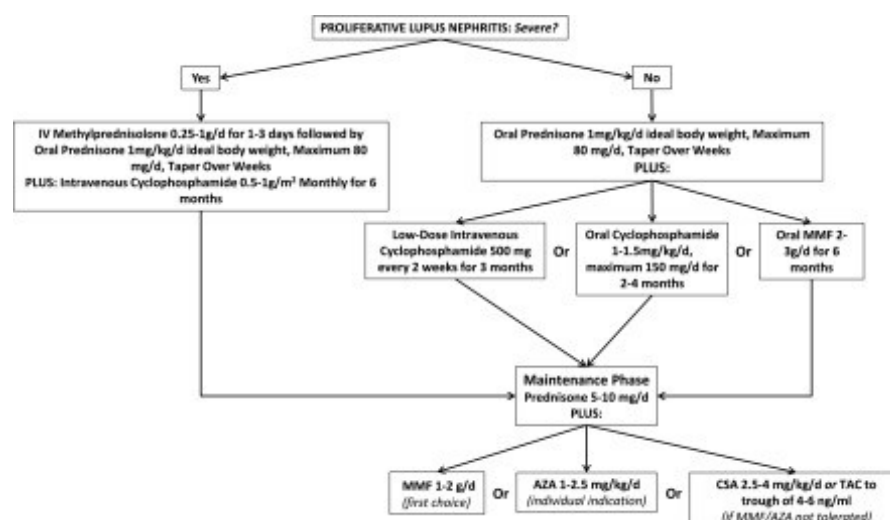


Abbildung 29: Therapieschema für die Lupusnephritis (153)

Kommt es nach Erreichen einer Remission zu einem Rezidiv, so soll jene Initial- und Erhaltungstherapie wieder gestartet werden, die primär zur Remission führen konnte. Zusätzlich muss bei einem Rezidiv bzw. bei Verschlechterung des Serum-Kreatinins und/oder der Proteinurie an eine Wiederholung der Biopsie gedacht werden, um feststellen zu können, ob sich die histologische Klasse möglicherweise geändert hat.

2.7 Alport-Syndrom

Definition

Das Alport-Syndrom, manchmal auch als hereditäre Nephritis beschrieben, ist eine genetische Krankheit, die mehrheitlich vererbt, aber auch als de novo Mutation entstehen kann. Primär manifestiert sie sich als Erkrankung der Niere, der Augen sowie des Innenohres und seltener auch der Speiseröhre und des Darms. Nach der polyzystischen Nephropathie stellt das Alport-Syndrom die zweithäufigste erblich bedingte Ursache einer chronisch progressiven bzw. terminalen Niereninsuffizienz (ESRD = end-stage renal disease) dar und wird entweder X-chromosomal oder autosomal übertragen.

Pathogenese

Der Aufbau menschlicher Basalmembranen basiert auf der Vernetzung von Glykoproteinen, Proteoglykanen und Kollagen Typ-IV, dem zentralen Bestandteil. Die Gene COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5 und COL4A6 kodieren für die sechs Ketten ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) des Typ-4-Kollagen und werden in den verschiedenen Membranen des Körpers während der embryonalen Entwicklung unterschiedlich stark exprimiert (165). Drei Möglichkeiten der Kombination dieser Ketten können in Membranen nachgewiesen werden: $\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2$, $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ und $\alpha 5$ - $\alpha 5$ - $\alpha 6$. Diese werden als Promotors bezeichnet und Interaktionen zwischen den Promotern bilden die Grundlage des kollagenen Netzwerkes von Basalmembranen (166). $\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2$ liegt normalerweise nur in der Embryonalperiode vor, $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ findet sich in der glomerulären, teilweise auch in der tubulären Basalmembran der Niere, sowie in den Lungen, Hoden, im Innenohr und im Auge, während $\alpha 5$ - $\alpha 5$ - $\alpha 6$ in Membranen der Haut, des Ösophagus und in der Bowman'schen Kapsel der Niere vorherrscht. In der Phase der embryonalen Entwicklung kommt es durch physikalische und oxidative Stressreaktionen zu einem Austausch von $\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2$ mit $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ in den Glomerula bzw. mit $\alpha 5$ - $\alpha 5$ - $\alpha 6$ in der Bowman-Kapsel, was den genannten Strukturen eine vermehrte Widerstandsfähigkeit gegenüber physikalischen und chemischen Prozessen verschaffen soll und letztendlich der vollständigen Entfaltung der Niere dient (167). Das Alport-Syndrom resultiert aus Mutationen in den Genen der Kollagen-Ketten, was zu einem Ausbleiben des oben erwähnten Austausches und der Persistenz von $\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2$ führt. Dies lässt die glomeruläre Basalmembran (GBM) anfälliger für Proteasen und Oxidantien werden und daraus folgende kumulative proteolytische Vorgänge könnten schließlich erklären, warum es bei dieser Erkrankung zu einer Fragmentierung, Aufsplitterung und Zerstörung der GBM kommt.

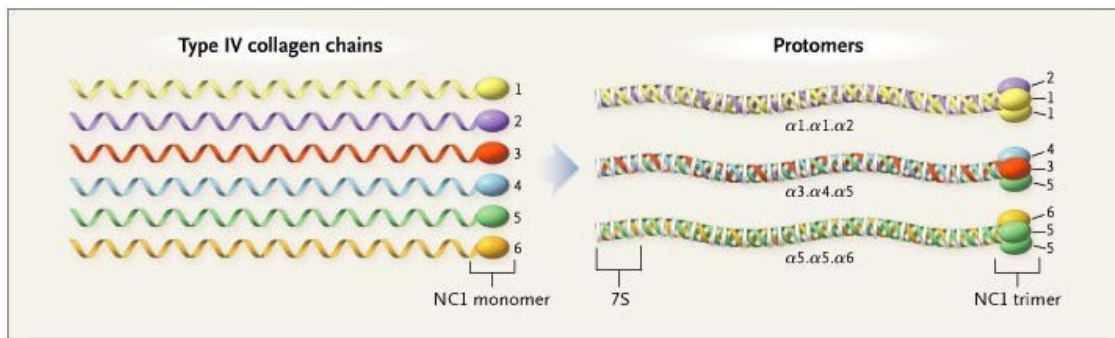


Abbildung 30: Typ-IV-Kollagen-Ketten und deren Organisation zu Protomer (165)

Genetik

Man unterscheidet drei Möglichkeiten der genetischen Übertragung: X-chromosomal, autosomal-rezessiv und autosomal-dominant. Das X-chromosomale Alport-Syndrom ist mit 80-85% der häufigste Subtyp (daher sind die meisten Betroffenen männlich) und entsteht durch Mutation im COL4A5-Gen, demnach einer Störung der $\alpha 5$ -Kette. Eine seltenere Form davon ist mit einer ösophagealen Leiomyomatose assoziiert und basiert auf Deletionen in COL4A5 und COL4A6 (168). In 10-15% der Fälle liegt ein autosomal-rezessiver Erbgang vor und beruht auf Mutationen in den Genen COL4A3 und COL4A4, also Schäden an den Kollagen-Ketten $\alpha 3$ und $\alpha 4$. Nur etwa 5% der Patienten und Patientinnen zeigen die autosomal-dominante Form, wiederum resultierend aus Mutationen in den COL4A3- und COL4A4 – Genen. In bis zu 40% können bei Personen mit einem Syndrom der dünnen Basalmembran ebenfalls Mutationen in den zuletzt genannten Genen gefunden werden, was zu der Annahme führt, dass die beiden Krankheiten auf ähnlichen pathogenetischen Ursachen beruhen, wobei im Syndrom der dünnen Basalmembran kein Nierenversagen und keine extrarenalen Manifestationen beobachtet werden. Zudem gibt es Korrelationen zwischen Genmutationen in COL4A3 und COL4A4 und der fokalsegmentalen Glomerulosklerose, da ungefähr 10% der Patienten und Patientinnen mit einer familiären FSGS entsprechende Mutationen aufweisen (164).

Klinik

Das klinische Vollbild des Alport-Syndroms zeigt sich typischerweise durch renale, aurikuläre sowie okuläre Symptome und findet sich praktisch immer bei Männern mit einem X-chromosomalen Alport-Syndrom oder bei beiden Geschlechtern, wenn es sich um eine autosomal-rezessive Variante handelt. Erste Auffälligkeiten ergeben sich im Kindesalter oder frühen Erwachsenenalter durch eine plötzlich auftretende mikroskopische Hämaturie, die manchmal von einer Makrohämaturie begleitet werden kann. In weiterer Folge kommen Proteinurie, Hypertonie und eine chronische Niereninsuffizienz hinzu, die sich bei der juvenilen Form vor dem 30. Lebensjahr und beim adulten Typ nach dem 30. Lebensjahr zu einem terminalen Nierenversagen entwickelt (166). Dies hat mit der Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp zu tun, da schwerwiegendere Mutationen (vor allem Deletionen) zu einem früheren Verlust der Nierenfunktion führen, als verhältnismäßig geringgradigere Mutationen (in diesem Fall sogenannte „Missense“-Mutationen) (169). Innenohrschäden präsentieren sich als Hörverlust in einem Frequenzbereich von 2000 bis 8000 Hz und sind assoziiert mit einer frühzeitigen

Niereninsuffizienz. 90% der erkrankten Männer tragen das Risiko eine ESRD und eine Taubheit vor dem 40. Lebensjahr zu entwickeln (170). Die Augenbeteiligung manifestiert sich beim Alport-Syndrom üblicherweise in Form eines Lenticonus anterior, einer Vorwölbung des vorderen Linsenanteils in die vordere Augenkammer, was eine verminderte Sehstärke zur Folge hat, da die Linse ihre mechanische Integrität verliert und dadurch ihre natürliche Form nicht mehr aufrechterhalten kann (171). Die Leiomyomatose des Ösophagus und der Trachea kommen recht selten vor und würden klinisch mit Schluckbeschwerden, Erbrechen, retrosternalem Schmerz bzw. Dyspnoe, Husten und rezidivierenden Bronchitiden auffallen.

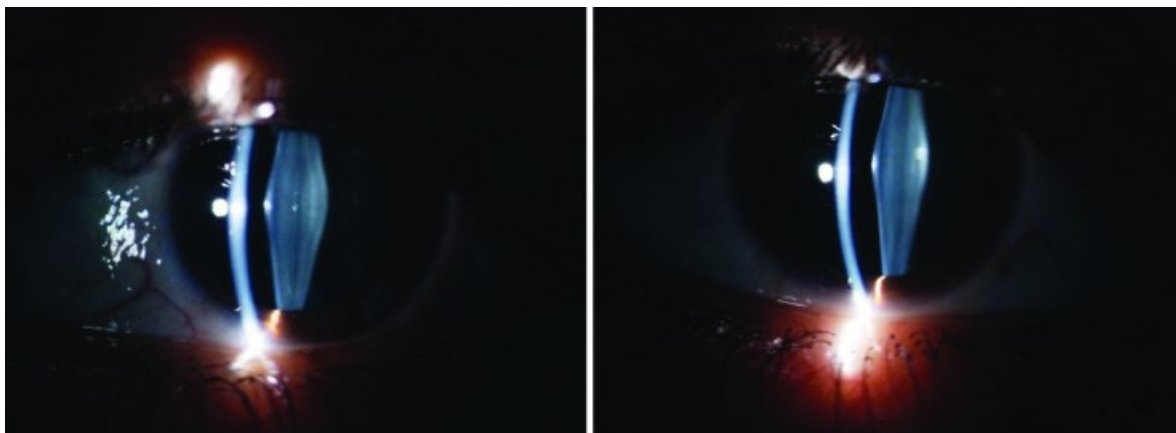


Abbildung 31: Bilateraler Lenticonus anterior und posterior bei einer Patientin mit Alport-Syndrom. Untersuchung mittels Spaltlampe (177)

Diagnose

An ein Alport-Syndrom muss immer dann gedacht werden, wenn ein Kind eine persistierende Hämaturie aufweist oder ein Nierenversagen hat und ein Alport-Syndrom in der Familienanamnese bekannt ist, oder ein Nierenversagen unter Ausschluss anderer Ursachen vorliegt. Ist eine entsprechende Klinik existent, sind weiters auf eine Proteinurie zu achten sowie eine Audiometrie und ophthalmologische Untersuchungen durchzuführen. Eine zentrale Rolle kommt der Nierenbiopsie mit anschließender elektronenmikroskopischer Befundung in Kombination mit immunhistochemischen Analysen zu Gute, um die Struktur der glomerulären Basalmembran einzusehen und einen gegebenen Schaden zu evaluieren (172). Typischerweise erscheint die Basalmembran an manchen Stellen verdünnt, an anderen wiederum verdickt. Die maßgebenden pathologischen Veränderungen zeigen sich in der Lamina densa mit aufgesplitterten, korbgeflechtartigen Abnormitäten, die sich auch auf die Wände der Kapillarschlingen ausdehnen und mit Verschmelzungen der Fußfortsätze der Podozyten assoziiert sein können. Zusammengefasst ist eine diffuse Verdickung (bis zu 1200nm), Lamellierung und Aufsplitterung der glomerulären Basalmembran das klassische elektronenmikroskopische Bild einer hereditären Nephritis (173). Bestätigt wird das Alport-Syndrom anhand der

genetischen Untersuchung einer COL4A5- oder zweier COL4A3- bzw. COL4A4 – Mutationen. Steht die Diagnose, ist aufgrund der Krankheitsfolgen für Familienmitglieder zusätzlich noch relevant zu wissen, ob es sich um einen X-chromosomalen oder autosomal-rezessiven Erbgang handelt. Während letztere in einer Generation auftritt und beide Geschlechter hinsichtlich Schweregrad und Prävalenz gleichermaßen betroffen sind, ist das X-chromosomale Alport-Syndrom durch das Überspringen einer Generation im Stammbaum, sowie einer deutlichen Präferenz zum männlichen Geschlecht gekennzeichnet. Präsentiert sich eine junge Frau mit Niereninsuffizienz, Hörverlust und okulärer Symptomatik, geht der Verdacht eher in Richtung autosomal-rezessive Version (172).

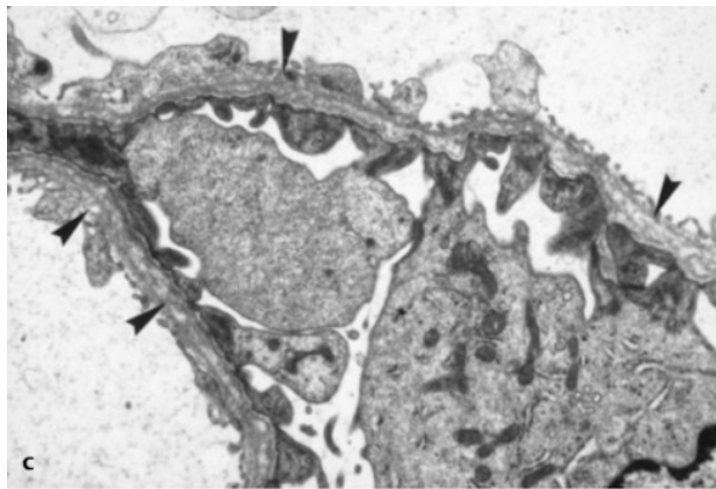


Abbildung 32: Elektronenmikroskopisches Bild eines Glomerulus mit Aufsplitterung der GBM (Pfeile) im Rahmen eines Alport-Syndroms (178)

Differentialdiagnose

Die wichtigste Differentialdiagnose zum Alport-Syndrom ist das Syndrom der dünnen Basalmembran (TBMN, „thin basement membrane nephropathy“). Bei beiden findet sich zwar eine Hämaturie, im Falle der TBMN jedoch handelt es sich nur um eine isolierte Hämaturie ohne Anzeichen weiterer Nierenschädigung, wie zum Beispiel eine große Proteinurie oder Hypertonie. Genetische Unterschiede bestehen dahingehend, dass das Syndrom der dünnen Basalmembran nur Mutationen im COL4A3 und COL4A4 aufweist, während das COL4A5-Gen nicht betroffen ist. Dementsprechend ist eine genetische Untersuchung nur dann relevant, wenn man ein Alport-Syndrom ausschließen will und weniger, um eine TBMN nachzuweisen. Sollte es bei betroffenen Patienten und Patientinnen zu einem Aufkommen/Ansteigen einer Proteinurie oder Einschränkungen der Nierenfunktion kommen, ist jedenfalls eine Nierenbiopsie indiziert. Im Elektronenmikroskop ist, wie der Name vermuten lässt, eine auffällig dünne Basalmembran zu erkennen (172).

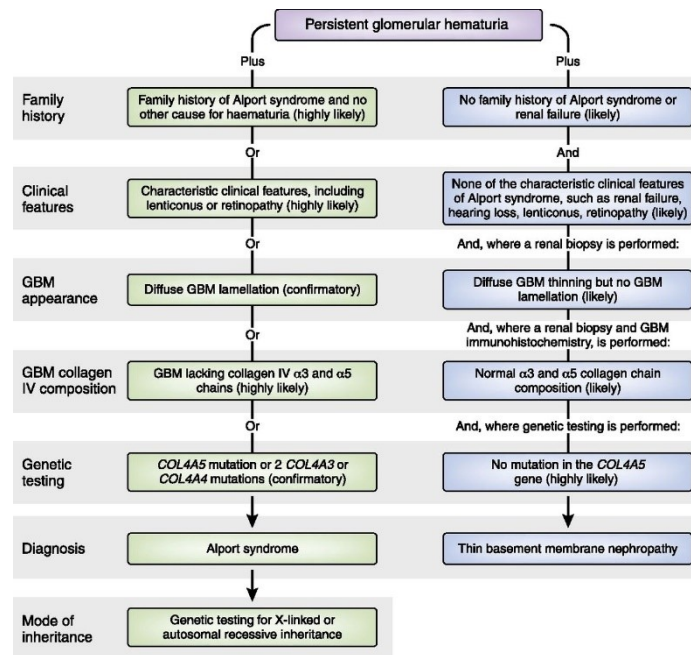


Abbildung 33: Eine Möglichkeit das Alport-Syndrom vom Syndrom der dünnen Basalmembran zu unterscheiden (172)

Prognose

Das Alport-Syndrom bei Männern mit X-chromosomaler Vererbung geht früher oder später unweigerlich in eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit und der Notwendigkeit einer Nierentransplantation über. Weibliche Personen mit diesbezüglicher Veranlagung zeigen eine starke Variabilität, die von einem komplett asymptomatischen Verlauf, über persistierende Hämaturie ohne weitere Einschränkungen bis hin zu einem Nierenversagen reichen kann. Schäden am Ohr und Auge schreiten ebenfalls voran, können aber mit geeigneter Therapie teilweise korrigiert werden. Bei Menschen mit einem Alport-Syndrom, die sich einer Transplantation unterzogen haben, besteht in 3 – 5% das Risiko einer Anti-GBM-Glomerulonephritis, ähnlich der eines Goodpasture-Syndrom. Ursache ist die plötzliche Exposition des Körpers mit den $\alpha3$ - $\alpha4$ - $\alpha5$ – Ketten einer gesunden Niere, wodurch es zur Ausbildung von Antikörpern gegen entsprechende Strukturen kommt. Betroffene weisen dann meist innerhalb eines Jahres nach Transplantation eine rasch progrediente Glomerulonephritis auf und die Wahrscheinlichkeit eines Organversagens kann dabei bis zu 90% betragen (174).

Therapie

Da keine kausale Therapie für das Alport-Syndrom existiert, beschränken sich die Maßnahmen vor allem auf die Linderung der Symptome und das Verzögern der Progredienz des Nierenversagens und damit einer Dialysepflichtigkeit. Die bislang empfohlene Behandlung besteht aus dem Einsatz von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), wobei besonders ACE-Hemmer die Therapie der Wahl sind.

Es konnte gezeigt werden, dass die Langzeit-Anwendung von ACE-Hemmern gerade bei Patienten und Patientinnen mit Proteinurie, Hämaturie und Mikroalbuminurie sehr effektiv ist und die Erforderlichkeit einer Dialyse bis zu 18 Jahre lang hinauszögern kann. Damit stellt dies zurzeit auch die führende pharmakologische Möglichkeit dar, die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz zu verlangsamen (175). Auch erkrankte Frauen mit einer milden Verlaufsform profitieren von einem solchen Management, wenngleich die Compliance bei asymptomatischem Ablauf der Krankheit oft zu wünschen übriglässt. Letztlich muss aber auch erwähnt werden, dass der Einsatz von ACE-Hemmer über eine lange Dauer zu unbekannter Toxizität im Erwachsenenalter führen kann, was oft Probleme in der ethischen Fragestellung von off-label-Therapien mit sich bringt. Eine derzeit laufende placebokontrollierte klinische Studie (176) soll Antworten hinsichtlich Sicherheit und Effizienz von ACE-Hemmern geben und die Ergebnisse könnten für zukünftige Behandlungen auch anderer glomerulärer Nierenerkrankungen von großer Relevanz sein.

3 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es einen Überblick des oft als sehr kompliziert angesehenen Krankheitsbegriffes der Glomerulonephritis zu geben und die in der Literatur oft unterschiedlich angeführten Klassifikationen zusammenzufassen. Dies soll eine einheitliche Einteilung schaffen, die einfach nachzuvollziehen ist und primär auf den pathophysiologischen Mechanismen basiert. Die Grundlage dafür wurde durch zahlreiche Studien in den letzten Jahren gelegt, welche ihr Augenmerk zunehmend auf die genetischen und molekularen Systeme der Krankheitsentstehung setzen, woraus ein immer besseres Verständnis über glomeruläre Erkrankungen resultiert.

Primäre Glomerulonephritiden sind meist Folge von autoimmunen Prozessen, deren Ursachen, wie so oft, nicht oder nur zum Teil erklärbar sind, weswegen man sich meist mit dem Terminus einer „unklaren Genese“ zufriedengeben muss. Eine sekundäre Glomerulonephritis hingegen entwickelt sich im Rahmen einer anderen Erkrankung, wie Infektionen oder Kollagenosen. Dies unterstreicht den Stellenwert einer genauen Anamnese vor allem bezüglich zurückliegender Infekte, was oft schon zusammen mit weiteren Laborergebnissen auf eine Diagnose schließen lässt (zum Beispiel bei der IgA-Nephritis oder der postinfektiösen Glomerulonephritis). Nichtsdestotrotz darf bei zweifelhafter Befundlage oder schweren Verläufen nicht auf eine Nierenbiopsie verzichtet werden, da eine solche in den meisten Fällen die sicherste diagnostische Methode darstellt und die histologische Beurteilung ein wichtiger prognostischer Marker ist, welcher die weitere Therapieplanung entscheidend mitbestimmt.

Wie variabel der Verlauf einer Glomerulonephritis sein kann, zeigt sich in den unterschiedlichen Prognosen und Risiken. Die akut postinfektiöse Glomerulonephritis beispielsweise heilt im Kindesalter zu über 90% komplett aus, während eine membranproliferative Glomerulonephritis in etwa 50% der Fälle in einer terminalen Niereninsuffizienz endet. In diesem Zusammenhang ist die Kenntnis über die Definition einer rasch progredienten beziehungsweise rapid progressiven Glomerulonephritis (RPGN) überaus bedeutsam, da diese als nephrologischer Notfall sofortige Intervention bedarf. Bei alleinigem Verdacht auf eine RPGN ist umgehend eine hochdosierte immunsuppressive Therapie sowie eine Nierenbiopsie anzustreben.

Die Inzidenzen von Glomerulonephritiden genau zu beschreiben stellt sich oft als sehr kompliziert heraus, da einige oftmals subklinisch oder asymptomatisch ablaufen und spontan sistieren können. In solchen Fällen wird eine Glomerulonephritis meist gar nicht oder nur durch Zufall erkannt. Ein weiterer Grund ist die Diagnose selbst. Diese kann nämlich in ihrer Eindeutigkeit nur durch eine Biopsie der Niere erfolgen, welche bei entsprechender Symptomkonstellation, Anamnese sowie Kenntnisse und Erfahrungen des Kinderarztes und der Kinderärztin nicht immer zwingend notwendig ist und deren Indikation zudem von den internen Leitlinien des jeweiligen Krankenhauses bzw. Landes abhängt.

Die akut postinfektiöse Glomerulonephritis (PIGN) ist maßgeblich bei Kindern zwischen dem 4. und 12. Lebensjahr anzutreffen, wird jedoch in Industrieländern nur mehr selten

beobachtet. Wie der Name suggeriert, geht dieser Erkrankung eine Infektion, früher zumeist β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (als Pharyngitis oder Impetigo contagiosa) voraus. Sie manifestiert sich entweder subklinisch, als nephritisches Syndrom oder seltener mit einem nephrotischen Syndrom oder als RPGN. Die Prognose ist, wie bereits erwähnt, exzellent mit einer Spontanheilungsrate von über 90%.

Die IgA-Nephritis (IgAN) stellt die häufigste Form der Glomerulonephritiden weltweit dar und betrifft in der Regel Jugendliche und junge Erwachsene mit Dominanz des männlichen Geschlechtes. Meist entwickelt sich eine IgAN nach einer Entzündung des oberen Respirationstraktes und präsentiert sich im Allgemeinen mit einem nephritischen Syndrom. Die Prognose ist stark von den histopathologischen Parametern abhängig, die in der sogenannten Oxford-Klassifikation unter dem MEST-C-Score formuliert werden.

Eine wichtige Differentialdiagnose zur IgAN bildet die Purpura Schönlein-Henoch Nephritis (PSHN), die als Beteiligung der Niere im Rahmen der gleichnamigen Vaskulitis vom 3. bis 15. Lebensjahr auftritt und damit einen früheren Altersgipfel hat als die IgAN. Die Diagnose wird überwiegend durch die typischen extrarenalen Manifestationen (Purpura, Arthritis, kolikartige Bauchschmerzen) gestellt, da eine Hämaturie und/oder Proteinurie erst später hinzukommen. Die renale Mitbeteiligung bleibt prognostisch am relevantesten, wobei ein Fortschreiten in eine Niereninsuffizienz rar ist. Bei initial normalen Harnbefunden müssen Kinder bezüglich einer möglichen PSHN dennoch für weitere sechs Monate kontrolliert werden.

Die Minimal-Change Glomerulonephritis (MCGN) ist mit einer Annahme von 90% unterm und 50% überm 10. Lebensjahr die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Kindesalter. Bei klassischer Symptomatik mit Ödemen und nephrotischer Proteinurie (Hypertonie hier eher untypisch) kann auf eine Biopsie verzichtet und eine sofortige Behandlung mit Steroiden gestartet werden. Da die Therapie üblicherweise zur vollständigen Remission führt, sollte bei Kortikoidresistenz eine Nierenbiopsie erfolgen, um eine fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) auszuschließen.

Eine relative seltene, allerdings überwiegend im Kindesalter auftretende Erkrankung bezeichnet eine Gruppe von Störungen, die unter dem Namen membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) geführt wird. Sie kann in eine primäre (immunkomplex- oder komplement-medierte) und eine sekundäre (assoziiert mit Infektions- und Autoimmunkrankheiten) MPGN unterteilt werden und macht sich vornehmlich durch ein nephritisch-nephrotisches Bild vorstellig. Die Prognose ist insgesamt ungünstig. Innerhalb von 10 Jahren entwickeln 50% der Patienten und Patientinnen eine terminale Niereninsuffizienz und eine Rekurrenz in Nierentransplantierten ist wahrscheinlich.

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) mit einem Altersgipfel im Kindesalter um das 12. Lebensjahr ist eine sehr facettenreiche Krankheit, die praktisch jedes Organ befallen kann. In etwa 70% entsteht eine Lupusnephritis, deren klinische Manifestation mannigfaltig ist und entscheidend die Prognose, Morbidität und Mortalität des SLE beeinflusst. Wichtig im Umgang mit der Behandlung des SLE ist die pathologische Klassifikation der Lupusnephritis sowie das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern.

Das Alport-Syndrom ist eine genetische Erkrankung, deren Auslöser Mutationen in Genen des Kollagen Typ-IV sind und hauptsächlich Störungen in der Niere, den Augen und des Innenohres bedingen. Renale Zeichen sind Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie und eine früh einsetzende chronische Niereninsuffizienz, die sich relativ rasch zu einem terminalen

Nierenversagen entwickelt. Abzugrenzen vom Alport-Syndrom ist das Syndrom der dünnen Basalmembran (TBMN), die relativ gesehen eine benigne Erkrankung darstellt und klinisch selten über eine Hämaturie hinausgeht. Das Alport-Syndrom führt früher oder später unweigerlich zum Nierenversagen und damit zur Dialysepflichtigkeit, dessen Verzögerung oberstes Ziel der Therapie bleibt. Bei Nierentransplantation besteht die Gefahr einer Anti-GBM-Glomerulonephritis.

Die kausale Therapie richtet sich zwar stets nach der jeweilig vorliegenden Art der Glomerulonephritis, allen gemein ist allerdings die Gabe von Immunsuppressiva in Form von Glukokortikoiden sowie anderen immunsuppressiven Medikamenten. Ebenso ist der Einsatz supportiver Maßnahmen mittels ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten wichtig, welche die Basis zur Senkung einer Proteinurie sind. Ein großes Problem birgt die fehlende Evidenzlage hinsichtlich der Sicherheit und Effizienz der Therapieschemata bei Kindern und Jugendlichen. Heutige Leitlinien beruhen klarerweise auf Studien, die an Erwachsenen durchgeführt wurden und Algorithmen zur Behandlung von Glomerulonephritiden bei Erwachsenen werden meist lediglich dosisangepasst auf Kinder übertragen. Hier sind sicherlich weitere Forschungsergebnisse abzuwarten, um gerade im Kindesalter evidenzbasierte und nebenwirkungsarme Therapiekonzepte zu entwickeln, die dann ihren Weg in neue Leitlinien und Guidelines finden. Umso wichtiger erscheint es in der Praxis bei Vorliegen einer Glomerulonephritis oder dem Verdacht jener, nicht zu zögern betroffene Patienten und Patientinnen an erfahrene Kinder-Nephrologen und Kinder-Nephrologinnen zu verweisen, um eine chronische Nierenerkrankung und letztendlich ein terminales Nierenversagen zu verhindern.

4 Literaturverzeichnis

- (1) Herold, Gerd und Mitarbeiter. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold Verlag (2018): 606-616, 675-679.
- (2) Floege, A., and J. Floege. "KDIGO-Leitlinien zur Behandlung von Glomerulonephritiden KDIGO guidelines for glomerulonephritis." *Der Nephrologe* 8.4 (2013): 327-335.
- (3) Ulrich Kuhlmann, Joachim Böhler, Friedrich C. Luft, Ulrich Kunzendorf, Mark Dominik Alscher. Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik – Nierenersatzverfahren. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2015): 71-135.
- (4) Savage, Judy, et al. "Thin basement membrane nephropathy." *Kidney international* 64.4 (2003): 1169-1178.
- (5) Edouard Battegay. Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten: Vom Symptom zur Diagnose. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2017): 443.
- (6) Walter Siegenthaler, André Aeschlimann. Siegenthalers Differenzialdiagnose: innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose; 323 Tabellen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2005): 876.
- (7) Heiner Greten, Tim Greten, Franz Rinninger. Innere Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2010): 287.
- (8) Ludwig Gortner, Sascha Meyer, Friedrich Carl Sitzmann. Duale Reihe: Pädiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2012): 395f.
- (9) Arastéh, Keikawus et al. Duale Reihe: Innere Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2013): 879f.
- (10) Markowitz, Glen S., Jai Radhakrishnan, and Vivette D D'Agati. "An overlapping etiology of rapidly progressive glomerulonephritis." *American journal of kidney diseases* 43.2 (2004): 388-393.
- (11) K. Schäfer, O. Mehls. Pädiatrische Nephrologie. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag (2013): 188f.
- (12) Allen Andrew R, Glynne Paul, Pusey Charles. Acute Renal Failure In Practice. Imperial College Press (2012): 341f.

- (13)Mayer, Ulrike, Jan Hinrich Bräsen, and Lars Pape. "Die Rasch Progressive Glomerulonephritis im Kindesalter." *Klinische Pädiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2018).
- (14)Christine K. Keller. *Praxis der Nephrologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag (2013): 206f.
- (15)Thomas, Lothar, Ansorg, R, Arndt, T, and Barlage, T. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt/Main: Th-Books-Verlag-Ges. (2005).
- (16)Klaus Miehle. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin: Kongreß gehalten zu Wiesbaden vom 6. bis 10. April 1986*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag (2013).
- (17)Frank, Helga. "Alarmsymptom: Blut im Urin." *MMW-Fortschritte der Medizin* 152.6 (2010): 42-45.
- (18)Ponticelli, Claudio, and Richard J. Glassock, eds. *Treatment of primary glomerulonephritis*. Oxford Clinical Nephrology (2009).
- (19)H.-W. Baenkler, H. Goldschmidt, J.-M. Hahn, M. Hinterseer, A. Knez, M. Lafrenz, et al. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2015): 417f.
- (20)Seegerer, Katja, Wanner, Christoph, Steffel, Jan, and Luescher, Thomas. *Niere und Ableitende Harnwege*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag (2014): 70.
- (21)Kasper, Dennis L.; Fauci, Anthony S.; Hauser, S. L.; Longo, Dan L.; Jameson, J. L.; Loscalzo, J. *Harrisons Innere Medizin: Kapitel 1-143: Klinische Medizin, Symptome, Genetik, regenerative Medizin, Altersmedizin, Ernährung, Onkologie*. New York: McGraw-Hill Education (2016).
- (22)Grøndahl, Camilla, et al. "Protracted Clinical Course of Postinfectious Glomerulonephritis in a Previously Healthy Child." *Case reports in nephrology and dialysis* 6.1 (2016): 70-75.
- (23)Schärer K. (2002) Akute postinfektiöse Glomerulonephritis. In: K. Schärer, O. Mehls. *Pädiatrische Nephrologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag (2013).
- (24)Kilic, Beltinge Demircioglu, et al. "Pediatric post-streptococcal glomerulonephritis: Clinical and laboratory data." *PEDIATRICS INTERNATIONAL* 60.7 (2018): 645-650.

- (25)Rodriguez-Iturbe, B., and S. Batsford. "Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet." *Kidney international* 71.11 (2007): 1094-1104.
- (26)Balasubramanian, Ramnath, and Stephen D. Marks. "Post-infectious glomerulonephritis." *Paediatrics and international child health* 37.4 (2017): 240-247.
- (27)Yoshizawa, Nobuyuki, et al. "Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response." *Journal of the American Society of Nephrology* 15.7 (2004): 1785-1793.
- (28)Rodríguez-Iturbe, Bernardo. "Nephritis-associated streptococcal antigens: where are we now?" *Journal of the American Society of Nephrology* 15.7 (2004): 1961-1962.
- (29)Yamakami, Kazuo, et al. "The potential role for nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis." *Methods* 21.2 (2000): 185-197.
- (30)Kambham, Neeraja. "Postinfectious glomerulonephritis." *Advances in anatomic pathology* 19.5 (2012): 338-347.
- (31)Jennings, Robert B., and David P. Earle. "Post-streptococcal glomerulonephritis: histopathologic and clinical studies of the acute, subsiding acute and early chronic latent phases." *The Journal of clinical investigation* 40.8 (1961): 1525-1595.
- (32)Sagel, Inge, et al. "Occurrence and nature of glomerular lesions after group A streptococci infections in children." *Annals of internal medicine* 79.4 (1973): 492-499.
- (33)Tasic, Velibor. "Postinfectious glomerulonephritis." *Comprehensive Pediatric Nephrology* (2008): 309-317.
- (34)Sarkissian, Ashot, et al. "An epidemic of acute postinfectious glomerulonephritis in Armenia." *Archives of disease in childhood* 77.4 (1997): 342-344.
- (35)Etteldorf, J. N. "Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis in childhood: prospective study and review of the literature." *Advances in pediatrics* 23 (1976): 35-69.

- (36) Nasr, Samih H., et al. "Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature." *Medicine* 87.1 (2008): 21-32.
- (37) Rodríguez-Iturbe, Bernardo, et al. "Acute postinfectious glomerulonephritis in children." *Pediatric Nephrology* (2016): 959-981.
- (38) El-Husseini, Amr A., et al. "Acute postinfectious crescentic glomerulonephritis: clinicopathologic presentation and risk factors." *International urology and nephrology* 37.3 (2005): 603-609.
- (39) Wong, William, Maxwell Clarke Morris, and Jonathan Zwi. "Outcome of severe acute post-streptococcal glomerulonephritis in New Zealand children." *Pediatric Nephrology* 24.5 (2009): 1021-1026.
- (40) Fine, Andrew M., Victor Nizet, and Kenneth D. Mandl. "Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis." *Archives of internal medicine* 172.11 (2012): 847-852.
- (41) Schaub, Jürgen, Schulte, Franz-Josef, Hoffmann, Georg F., Lentze, Michael J., Spranger, Jürgen, and Zepp, Fred. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag (2014): 1599f.
- (42) Yoshikawa, Norishige, et al. "Mesangial changes in IgA nephropathy in children." *Kidney international* 32.4 (1987): 585-589.
- (43) Koletzko B. (eds). *Kinder- und Jugendmedizin*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag (2013): 471.
- (44) Mertens, P. R., and J. Floege. "IgA-Nephropathie: Die häufigste Glomerulonephritis-Form." *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 128.22 (2003): 1242-1246.
- (45) Thaiss, Friedrich, and Rolf AK Stahl. "IgA-Nephropathie Klinik, Pathogenese und Therapie der häufigsten Glomerulonephritis." *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN*-97.41 (2000): 2708–2711.
- (46) Rathert, Peter, and Stephan Roth. *Urinzytologie: Praxis und Atlas*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag (2013).
- (47) Gerok, Wolfgang, Huber, Christoph, Meinertz, Thomas, and Zeidler, Henning. *Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt*. Stuttgart: Schattauer Verlag (2007).

- (48)Coppo, Rosanna, et al. "The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults." *Kidney international* 77.10 (2010): 921-927.
- (49)Rauen, Thomas, et al. "Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy." *New England Journal of Medicine* 373.23 (2015): 2225-2236.
- (50)Hirano, Keita, et al. "Tonsillectomy reduces recurrence of IgA nephropathy in mesangial hypercellularity type categorized by the Oxford classification." *Clinical and experimental nephrology* 20.3 (2016): 425-432.
- (51)Beckwith, Hannah, et al. "Mycophenolate mofetil therapy in immunoglobulin A nephropathy: histological changes after treatment." *Nephrology Dialysis Transplantation* 32.suppl_1 (2017): i123-i128.
- (52)Coppo, Rosanna. "Corticosteroids in IgA nephropathy: lessons from recent studies." *Journal of the American Society of Nephrology* 28.1 (2017): 25-33.
- (53)Saulsbury, Frank T. "Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature." *Medicine* 78.6 (1999): 395-409.
- (54)Piram, Maryam, and Alfred Mahr. "Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein): current state of knowledge." *Current opinion in rheumatology* 25.2 (2013): 171-178.
- (55)Ozen, Seza, et al. "EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides." *Annals of the rheumatic diseases* 65.7 (2006): 936-941.
- (56)Yang, Yao-Hsu, Hsin-Hui Yu, and Bor-Luen Chiang. "The diagnosis and classification of Henoch–Schönlein purpura: an updated review." *Autoimmunity reviews* 13.4-5 (2014): 355-358.
- (57)Chen, Jun-Yi, and Jian-Hua Mao. "Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management." *World Journal of Pediatrics* 11.1 (2015): 29-34.
- (58)Davin, Jean-Claude, Ineke J. Ten Berge, and Jan J. Weening. "What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis?." *Kidney international* 59.3 (2001): 823-834.
- (59)Davin, Jean-Claude, and Rosanna Coppo. "Henoch–Schönlein purpura nephritis in children." *Nature Reviews Nephrology* 10.10 (2014): 563.
- (60)McCarthy, Hugh J., and E. Jane Tizard. "Clinical practice." *European journal of pediatrics* 169.6 (2010): 643-650.

- (61)Yang, Hye Ran. "What We Know about Henoch-Schönlein Purpura in Children up to Date?." *Journal of Korean medical science* 33.25 (2018).
- (62)Chang, W-L., et al. "Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients." *Acta paediatrica* 93.11 (2004): 1427-1431.
- (63)Halling, Stella F. Edström, Magnus P. Söderberg, and Ulla B. Berg. "Henoch Schönlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology." *Pediatric Nephrology* 20.1 (2005): 46-51.
- (64)Jauhola, Outi, et al. "Renal manifestations of Henoch–Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children." *Archives of disease in childhood* (2010): archdischild182394.
- (65)Narchi, Hassib. "Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review." *Archives of disease in childhood* 90.9 (2005): 916-920.
- (66)Calviño, Maria C., et al. "Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study." *Medicine* 80.5 (2001): 279-290.
- (67)Motoyama, Osamu, and Kikuo Iitaka. "Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia in children." *Pediatrics international* 47.1 (2005): 39-42.
- (68)Dötsch J., Weber L. (eds). *Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag (2017): 70-118.
- (69)Jennette, J. Charles, and Ronald J. Falk. "Small-vessel vasculitis." *New England Journal of Medicine* 337.21 (1997): 1512-1523.
- (70)Saraclar, Yildiz, et al. "Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI)—a variant of Henoch-Schönlein purpura or a distinct clinical entity?." *Journal of allergy and clinical immunology* 86.4 (1990): 473-483.
- (71)Blanco, Ricardo, et al. "Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 40.5 (1997): 859-864.
- (72)Habib, R. "Schönlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy." *Renal pathology with clinical and functional correlations* (1994): 427-523.

- (73)Weiss, Pamela F., et al. "Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review." *Pediatrics* 120.5 (2007): 1079-1087.
- (74)Davin, Jean-Claude, and Rosanna Coppo. "Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch–Schönlein purpura nephritis." (2013): 1897-1903.
- (75)Niaudet, Patrick, and Renée Habib. "Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis." *Pediatric Nephrology* 12.3 (1998): 238-243.
- (76)Davin, Jean-Claude. "Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (2011): CJN-06710810.
- (77)Hahn, Deirdre, et al. "Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP)." (2015): CD005128-CD005128.
- (78)Vivarelli, Marina, et al. "Minimal change disease." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12.2 (2017): 332-345.
- (79)Fogo, Agnes, et al. "Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis." *Kidney international* 38.1 (1990): 115-123.
- (80)Shirato, Isao. "Podocyte process effacement in vivo." *Microscopy research and technique* 57.4 (2002): 241-246.
- (81)Smithies, Oliver. "Why the kidney glomerulus does not clog: a gel permeation/diffusion hypothesis of renal function." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.7 (2003): 4108-4113.
- (82)van den Bergh Weerman, Marius A., et al. "Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies." *Kidney international* 66.5 (2004): 1901-1906.
- (83)Glassock, Richard J. "Secondary minimal change disease." *Nephrology Dialysis Transplantation* 18. suppl_6 (2003): vi52-vi58.
- (84)Elie, Valéry, et al. "Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives." *Pediatric nephrology* 27.8 (2012): 1249-1256.

- (85)Lai, Kin-Wai, et al. "Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats." *Journal of the American Society of Nephrology* 18.5 (2007): 1476-1485.
- (86)Guasch, Antonio, William M. Deen, and Bryan D. Myers. "Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans." *The Journal of clinical investigation* 92.5 (1993): 2274-2282.
- (87)Yang, Tom, et al. "Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy." *Nephrology Dialysis Transplantation* 23.1 (2007): 377-380.
- (88)Niaudet, Patrick, and Olivia Boyer. "Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects." *Pediatric nephrology* (2016): 1-52.
- (89)Shalhoub, RobertJ. "Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function." *The Lancet* 304.7880 (1974): 556-560.
- (90)Rheault, Michelle N., et al. "AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (2015): CJN-06620615.
- (91)Swartz, Sarah J., et al. "Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephrotic syndrome." *Pediatric Nephrology* 24.6 (2009): 1187.
- (92)Eddy, Allison A., and Jordan M. Symons. "Nephrotic syndrome in childhood." *The Lancet* 362.9384 (2003): 629-639.
- (93)Reidy, Kimberly, and Frederick J. Kaskel. "Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis." *Pediatric Nephrology* 22.3 (2007): 350-354.
- (94)Smeets, Bart, et al. "Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis." *Journal of the American Society of Nephrology* (2011): ASN-2010090970.
- (95)Maas, Rutger J., et al. "Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease." *Nature Reviews Nephrology* 12.12 (2016): 768.
- (96)Deegens, J. K., E. J. Steenbergen, and J. F. Wetzels. "Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis." *The Netherlands journal of medicine* 66.1 (2008): 3-12.

- (97)Waldman, Meryl, et al. "Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2.3 (2007): 445-453.
- (98)primary nephrotic syndrome in children. "Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children." *J Pediatr.* 98.4 (1981): 561-4.
- (99)Lombel, Rebecca M., Debbie S. Gipson, and Elisabeth M. Hodson. "Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO." *Pediatric nephrology* 28.3 (2013): 415-426.
- (100)Hahn, Deirdre, et al. "Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children." *The Cochrane Library* (2015).
- (101)Nephrologie, Arbeitsgemeinschaft Fur Padiatrische. "Alternate day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome." *Lancet* 1 (1979): 401-403.
- (102)Pravitsitthikul, Nanthiya, et al. "Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children." (2013): CD002290-CD002290.
- (103)Webb, Hazel, et al. "Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome." *Pediatric Nephrology* 31.4 (2016): 589-594.
- (104)Gellermann, Jutta, et al. "Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome." *Journal of the American Society of Nephrology* 24.10 (2013): 1689-1697.
- (105)Niu, Xiao-Ling, et al. "Single dose of rituximab in children with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome." *Biomedical reports* 5.2 (2016): 237-242.
- (106)Sadowski, Carolin E., et al. "A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome." *Journal of the American Society of Nephrology* 26.6 (2015): 1279-1289.
- (107)Ehrich, Jochen HH, et al. "Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated." *Nephrology Dialysis Transplantation* 22.8 (2007): 2183-2193.

- (108)Steffl, D., and T. B. Huber. "Minimal-Change-Glomerulopathie und fokale segmentale Glomerulosklerose." *Der Nephrologe* 6.3 (2011): 231-241.
- (109)Maisonneuve, Patrick, et al. "Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study." (2000): 157-165.
- (110)Sethi, Sanjeev, and Fernando C. Fervenza. "Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity." *New England Journal of Medicine* 366.12 (2012): 1119-1131.
- (111)Alchi, Bassam, and David Jayne. "Membranoproliferative glomerulonephritis." *Pediatric Nephrology* 25.8 (2010): 1409-1418.
- (112)Sethi, Sanjeev, and Fernando C. Fervenza. "Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification." *Seminars in nephrology*. Vol. 31. No. 4. WB Saunders (2011).
- (113)Hohenstein, B., et al. "„State-of-the-art“: C3-Glomerulopathie und membranoproliferative GlomerulonephritisState of the art: C3 glomerulopathy and membranoproliferative glomerulonephritis." *Der Nephrologe* 10.4 (2015): 327-340.
- (114)Skorecki, Karl, et al. *Brenner and Rector's The Kidney E-Book*. Elsevier Health Sciences (2015).
- (115)Smith, Kelly D., and Charles E. Alpers. "Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis." *Current opinion in nephrology and hypertension* 14.4 (2005): 396-403.
- (116)Roccatello, Dario, et al. "Multicenter study on hepatitis C virus–related cryoglobulinemic glomerulonephritis." *American journal of kidney diseases* 49.1 (2007): 69-82.
- (117)Appel, Gerald B., et al. "Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update." *Journal of the American Society of Nephrology* 16.5 (2005): 1392-1403.
- (118)Berger, Stefan P., and Mohamed R. Daha. "Complement in glomerular injury." *Seminars in immunopathology*. Vol. 29. No. 4. Springer-Verlag (2007).
- (119)Sethi, Sanjeev, et al. "Glomeruli of dense deposit disease contain components of the alternative and terminal complement pathway." *Kidney international* 75.9 (2009): 952-960.

- (120) Nasr, Samih H., et al. "Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4.1 (2009): 22-32.
- (121) Sawanobori, E., et al. "A prolonged course of Group A streptococcus-associated nephritis: a mild case of dense deposit disease (DDD)?" *Clinical nephrology* 71.6 (2009): 703-707.
- (122) Colville, Deb, et al. "Visual impairment caused by retinal abnormalities in mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis type II ("dense deposit disease")." *American Journal of Kidney Diseases* 42.2 (2003): e3-1.
- (123) Duvall-Young, J., et al. "Fundus changes in mesangiocapillary glomerulonephritis type II: clinical and fluorescein angiographic findings." *British journal of ophthalmology* 73.11 (1989): 900-906.
- (124) Eisinger, A. J., J. R. Shortland, and P. J. Moorhead. "Renal disease in partial lipodystrophy." *QJM: An International Journal of Medicine* 41.3 (1972): 343-362.
- (125) Varade, William S., Judith Forristal, and Clark D. West. "Patterns of complement activation in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis, types I, II, and III." *American Journal of Kidney Diseases* 16.3 (1990): 196-206.
- (126) Schwartz, Rainer, et al. "Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up." *Pediatric allergy and immunology* 12.3 (2001): 166-172.
- (127) di Belgiojoso, G. Barbiano, et al. "The Prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)." *Nephron* 19.5 (1977): 250-258.
- (128) Miller, Malcolm N., et al. "Incidence and prognostic importance of glomerular crescents in renal diseases of childhood." *American journal of nephrology* 4.4 (1984): 244-247.
- (129) Cameron, J. Stewart, et al. "Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis." *The American journal of medicine* 74.2 (1983): 175-192.
- (130) Cansick, Janette C., et al. "Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis." *Nephrology Dialysis Transplantation* 19.11 (2004): 2769-2777.

- (131)Lorenz, Elizabeth C., et al. "Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation." *Kidney international* 77.8 (2010): 721-728.
- (132)Jones, Gareth, et al. "Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids." *Nephrology Dialysis Transplantation* 19.12 (2004): 3160-3164.
- (133)Zuber, Julien, et al. "Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies." *Nature Reviews Nephrology* 8.11 (2012): 643.
- (134)Kamphuis, Sylvia, and Earl D. Silverman. "Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus." *Nature reviews Rheumatology* 6.9 (2010): 538.
- (135)Bennett, Lynda, et al. "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood." *Journal of Experimental Medicine* 197.6 (2003): 711-723.
- (136)Sallmann, S., et al. "Systemischer Lupus erythematosus im Kindes- und Jugendalter Systemic lupus erythematosus in children and adolescents." *Zeitschrift für Rheumatologie* 65.7 (2006): 576-586.
- (137)Stichweh, Dorothee, Edsel Arce, and Virginia Pascual. "Update on pediatric systemic lupus erythematosus." *Current opinion in rheumatology* 16.5 (2004): 577-587.
- (138)Pickering, M. C., and M. J. Walport. "Links between complement abnormalities and systemic lupus erythematosus." *Rheumatology* 39.2 (2000): 133-141.
- (139)Blanco, Patrick, et al. "Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus." *Science* 294.5546 (2001): 1540-1543.
- (140)Rönnblom, Lars, and Gunnar V. Alm. "A pivotal role for the natural interferon α -producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in the pathogenesis of lupus." *Journal of Experimental Medicine* 194.12 (2001): F59-F64.
- (141)White, Sarah, and Antony Rosen. "Apoptosis in systemic lupus erythematosus." *Current opinion in rheumatology* 15.5 (2003): 557-562.
- (142)Levy, Deborah M., and Sylvia Kamphuis. "Systemic lupus erythematosus in children and adolescents." *Pediatric Clinics* 59.2 (2012): 345-364.

- (143)Hiraki, Linda T., et al. "Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study." *The Journal of pediatrics* 152.4 (2008): 550-556.
- (144)Gutiérrez-Suárez, Raul, et al. "A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus." *Arthritis & Rheumatism* 54.9 (2006): 2989-2996.
- (145)Sibbitt, Wilmer L., et al. "The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus." *The Journal of rheumatology* 29.7 (2002): 1536-1542.
- (146)Levy, D. M., et al. "Thromboembolism in paediatric lupus patients." *Lupus* 12.10 (2003): 741-746.
- (147)Ramirez Gomez, L. A., et al. "Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children." *Lupus* 17.6 (2008): 596-604.
- (148)Jain, D., and M. K. Halushka. "Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus." *Journal of Clinical Pathology* 62.7 (2009): 584-592.
- (149)Inzinger, Martin, Wolfgang Salmhofer, and Barbara Binder. "Der neonatale Lupus erythematosus und seine klinische Variabilität." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 10.6 (2012): 407-441.
- (150)Lech, Maciej, and Hans-Joachim Anders. "The pathogenesis of lupus nephritis." *Journal of the American Society of Nephrology* (2013): ASN-2013010026.
- (151)Weening, Jan J., et al. "The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited." *Kidney international* 65.2 (2004): 521-530.
- (152)Chen, Yiann E., et al. "Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3.1 (2008): 46-53.
- (153)Almaani, Salem, Alexa Meara, and Brad H. Rovin. "Update on lupus nephritis." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12.5 (2017): 825-835.
- (154)Villanueva, Eneida, et al. "Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus." *The Journal of Immunology* (2011): 1100450.

- (155)Kistler, Andreas D. "Lupusnephritis." *Therapeutische Umschau* 72.3 (2015): 171-177.
- (156)Tan, Eng M., et al. "The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 25.11 (1982): 1271-1277.
- (157)Hochberg, Marc C. "Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus." *Arthritis & rheumatism* 40.9 (1997): 1725-1725.
- (158)Petri, Michelle, et al. "Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus." *Arthritis & Rheumatism* 64.8 (2012): 2677-2686.
- (159)Brunner, Hermine I., et al. "Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage." *Arthritis & Rheumatism* 46.2 (2002): 436-444.
- (160)Hersh, Aimee O., et al. "Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus." *Arthritis care & research* 62.8 (2010): 1152-1159.
- (161)Costenbader, Karen H., et al. "Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006." *Arthritis & Rheumatism* 63.6 (2011): 1681-1688.
- (162)Lee, Senq-J., Earl Silverman, and Joanne M. Bargman. "The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis." *Nature Reviews Nephrology* 7.12 (2011): 718.
- (163)Trevisani, Virginia Fernandes Moça, et al. "Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2013).
- (164)Kamiyoshi, Naohiro, et al. "Genetic, clinical, and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (2016): CJN-01000116.
- (165)Hudson, Billy G., et al. "Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen." *New England Journal of Medicine* 348.25 (2003): 2543-2556.
- (166)Plevová, Pavlína, Josef Gut, and Jan Janda. "Familial hematuria: A review." *Medicina* 53.1 (2017): 1-10.

- (167)Kalluri, Raghuram, et al. "Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis." *The Journal of clinical investigation* 99.10 (1997): 2470-2478.
- (168)Segal, Yoav, et al. "LINE-1 elements at the sites of molecular rearrangements in Alport syndrome–diffuse leiomyomatosis." *The American Journal of Human Genetics* 64.1 (1999): 62-69.
- (169)Bekheirnia, Mir Reza, et al. "Genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome." *Journal of the American Society of Nephrology* (2010): ASN-2009070784.
- (170)Jais, Jean Philippe, et al. "X-linked Alport syndrome natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males." *Journal of the American Society of Nephrology* 11.4 (2000): 649-657.
- (171)Kashtan, Clifford. "Alport syndrome: facts and opinions." *F1000Research* 6 (2017).
- (172)Savige, Judy, et al. "Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy." *Journal of the American Society of Nephrology* 24.3 (2013): 364-375.
- (173)Kashtan, Clifford E., and Alfred F. Michael. "Alport syndrome." *Kidney international* 50.5 (1996): 1445-1463.
- (174)Kashtan, Clifford E. "Renal transplantation in patients with Alport syndrome." *Pediatric transplantation* 10.6 (2006): 651-657.
- (175)Gross, Oliver, et al. "Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy." *Kidney international* 81.5 (2012): 494-501.
- (176)Gross, Oliver, et al. "Safety and efficacy of the ACE-inhibitor ramipril in Alport syndrome: the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase III EARLY PRO-TECT Alport trial in pediatric patients." *ISRN pediatrics* 2012 (2012).
- (177)BamOtRa, Ravi Kant, Prem Chandra Kesarwani Meenakshi, and Shazia Qayum. "Simultaneous Bilateral Anterior and Posterior Lenticonus in Alport Syndrome." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 11.8 (2017): ND01.

- (178)Beetz, Rolf, Joachim Wilhelm Thüroff, and Raimund Stein, eds. *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag (2011): 79.
- (179)Speer, Christian P., and Manfred Gahr. *Pädiatrie*. Springer-Verlag (2009): 333.