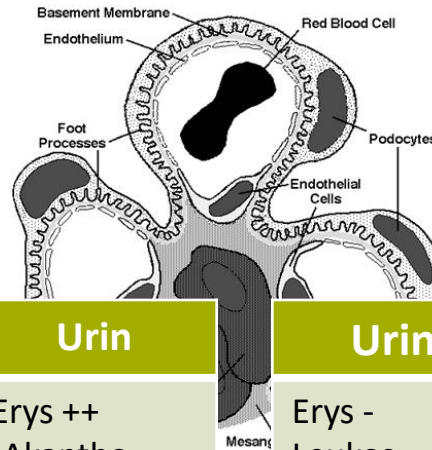


IVL2
glomeruläre Erkrankungen II
25.10.2018

Philipp Moog
Abteilung für Nephrologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Die glomeruläre Filtrationsbarriere

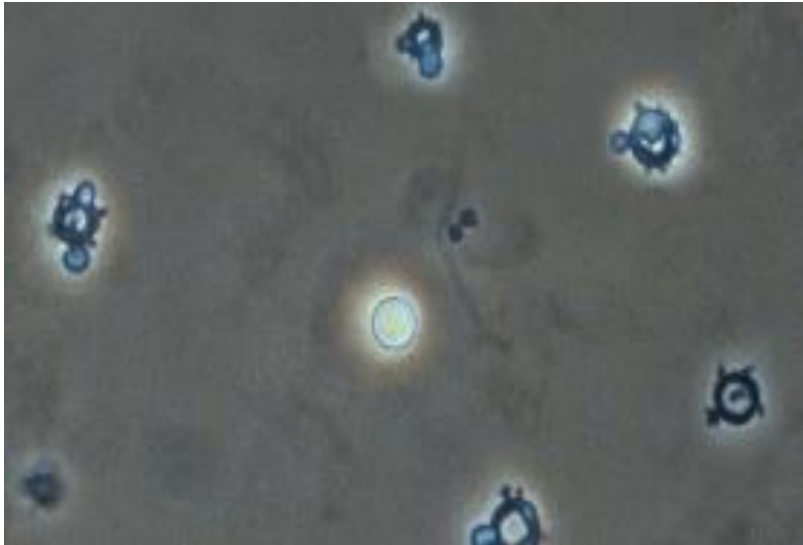
nephritisch



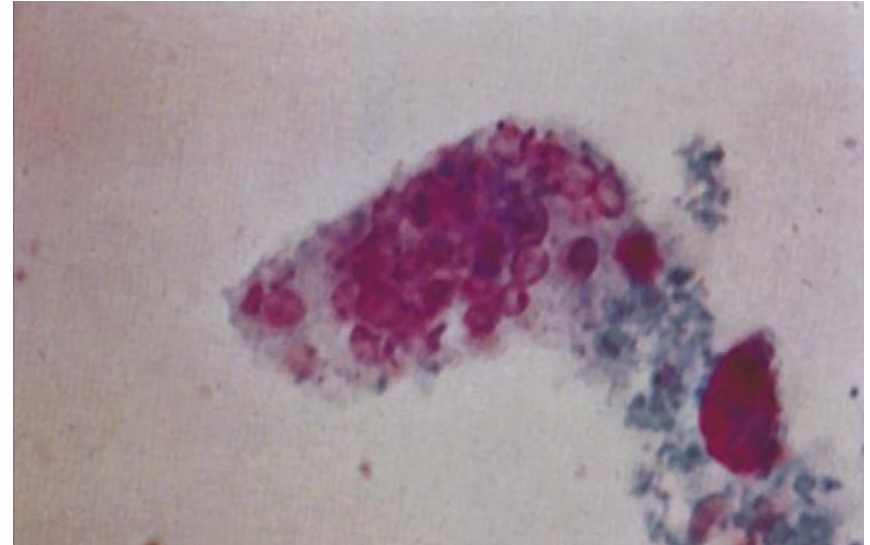
nephrotisch

Erkrankung	Klinik/Befunde	Urin	Urin	Klinik/Befunde	Erkrankung
IgA-Nephritis	Hypertonie	Erys ++ (Akanthozyten, Erythrozyten-Zylinder)	Erys - Leukos - Eiweiss +++	Ödeme	Minimal change
Membrano-proliferative GN	Krea meist erhöht			Hypalbuminämie	FSGS
Lupusnephritis	Oligurie			Hyperlipidämie	Membranöse GN
ANCA-assoziierte Vaskulitis	Begleit-symptome bei System-erkrankung!	Leukos + Eiweiss +		Proteinurie	
Anti-Basalmembran-Nephritis	Selten Ödeme			Krea häufig normal	

„aktives“ Urinsediment



nephritisches Sediment:
Erythrozyturie führend



Erythrozytenzylinder

5% Anteil Akanthozyten beweisend für
eine glomeruläre Ursache

Ursachen einer glomerulären Hämaturie

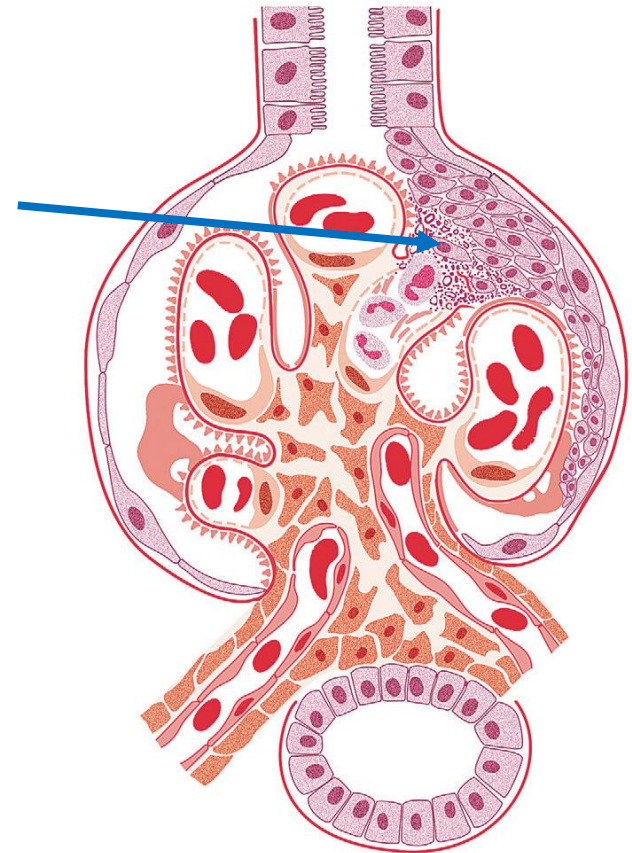
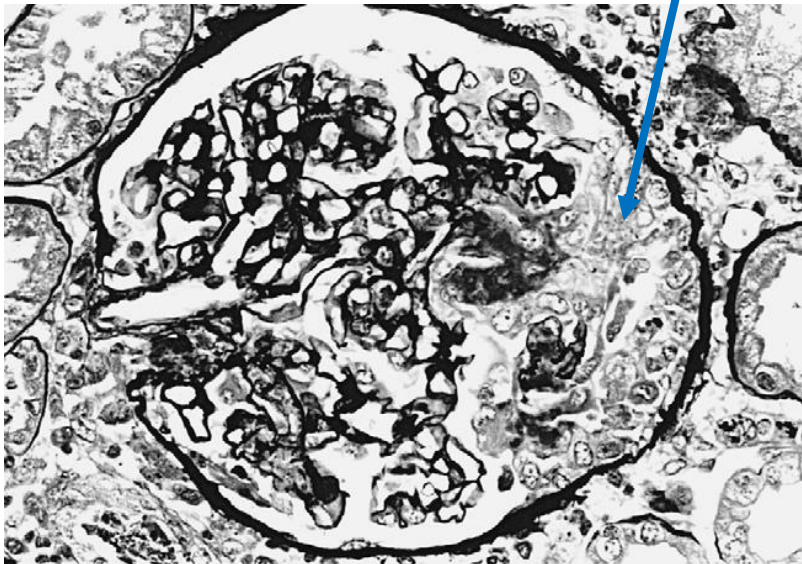
- Hereditäre Erkrankungen
 - Alport-Syndrom
 - Syndrom der dünnen Basalmembran
- Primäre Glomerulonephritiden
 - IgA-Nephritis
 - Membranoproliferative GN
- Glomerulonephritiden bei Systemerkrankungen
 - SLE
 - Vaskulitis-Syndrome
 - Goodpasture-Syndrom
- Infektiöse/parainfektiöse/postinfektiöse Glomerulonephritiden
 - Post-Streptokokken GN
 - Hepatitis B/C
 - Malaria
 - Endokarditis

Rapid progressive Glomerulonephritis

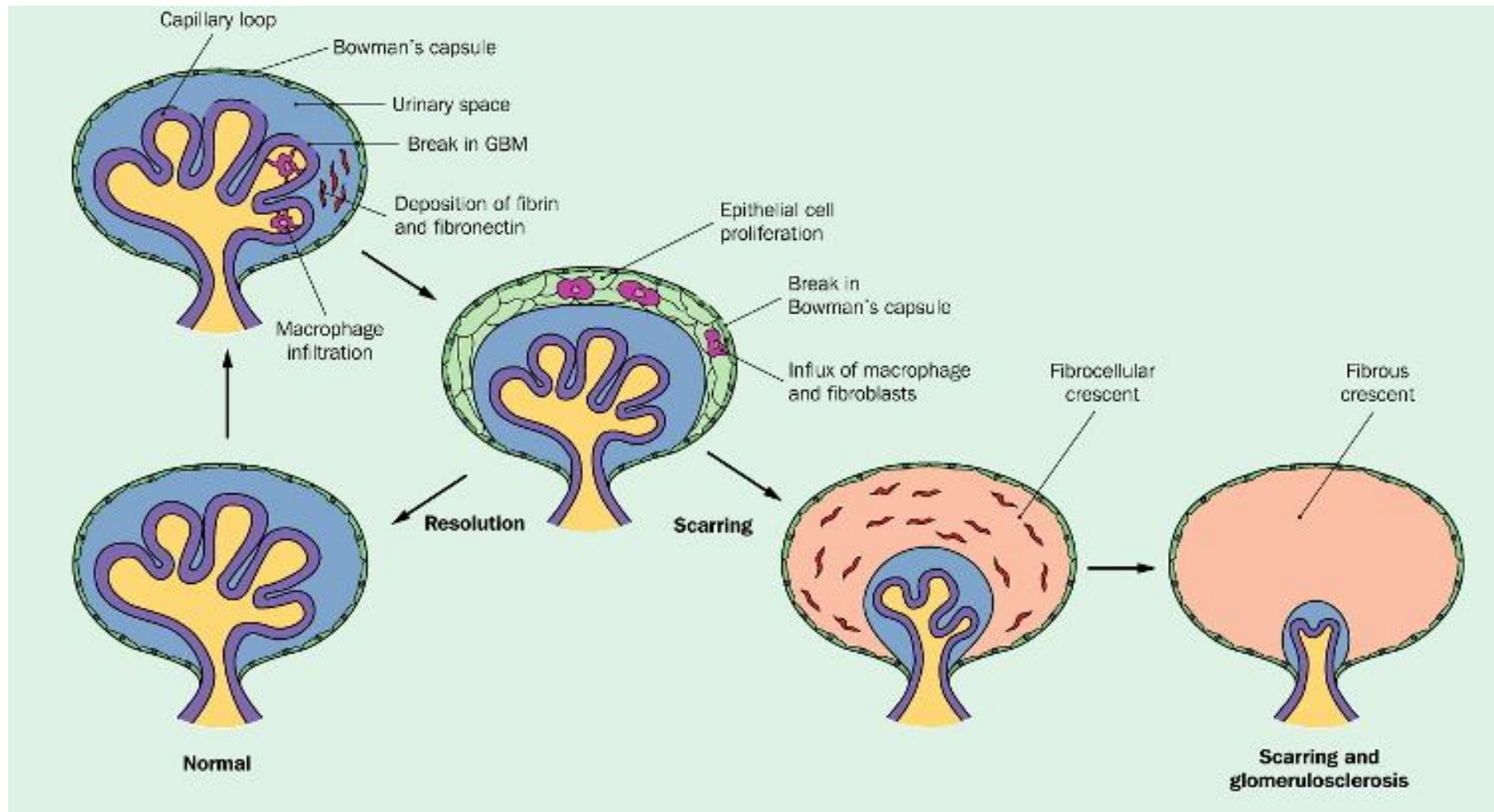
- Definition:**

Glomerulonephritis mit Nierenfunktionsverlust um 50% innerhalb weniger Tage bis zu 3 Monaten

„Halbmondbildung“



„Halbmonde“



Patient 2

- 58 j. Patient
- AZ-Verschlechterung, Dyspnoe, Hämoptoe
- RR 180/100, Purpura
- Blutwerte: Kreatinin 4,3 mg/dl; Harnstoff-N 68 mg/dl, Hb 9,8 g/l
- Sediment: Erythrozyturie, Akanthozyten, hyaline Zylinder, Erythrozytenzylinder
- Proteinurie: 0,9 g/d
- Röntgen des Thorax: diffuse Verschattungen bds.

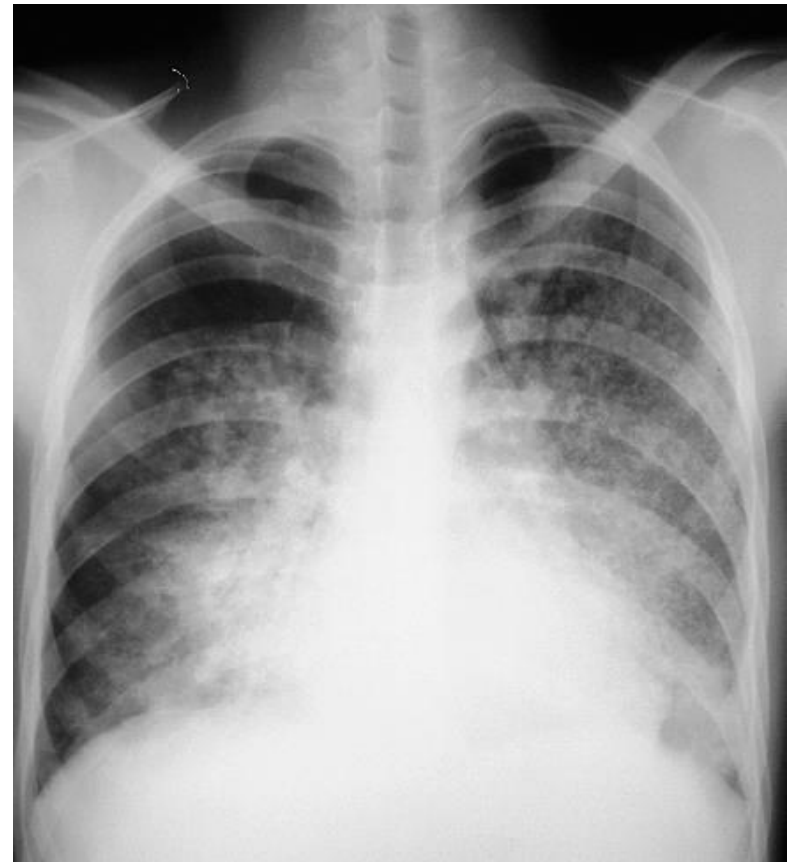
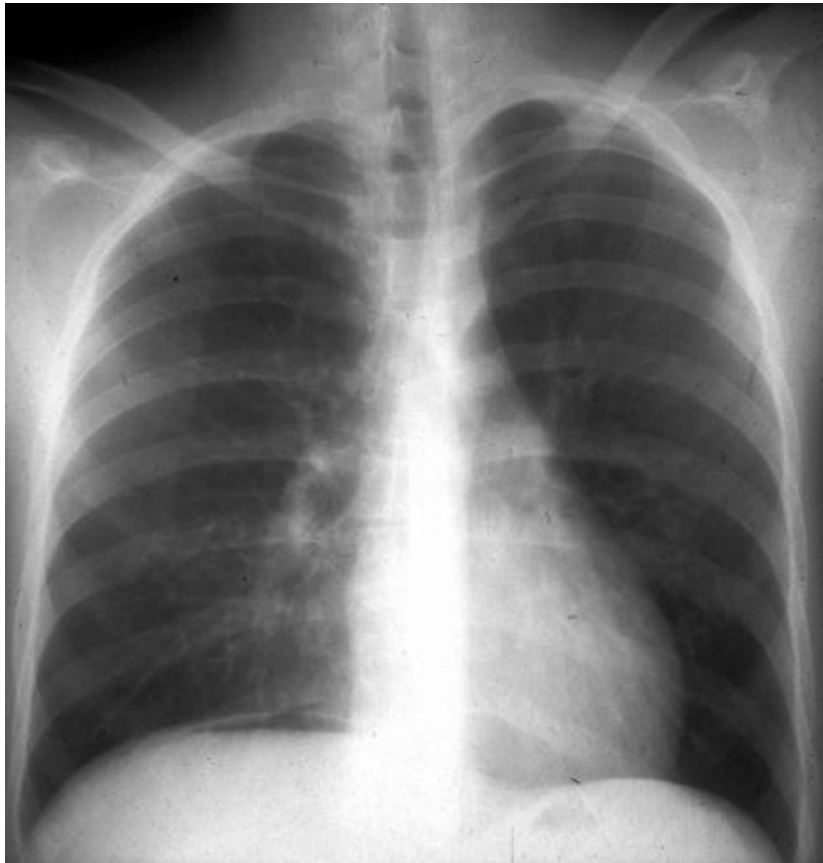
Purpura



Purpura



Rö-Thorax



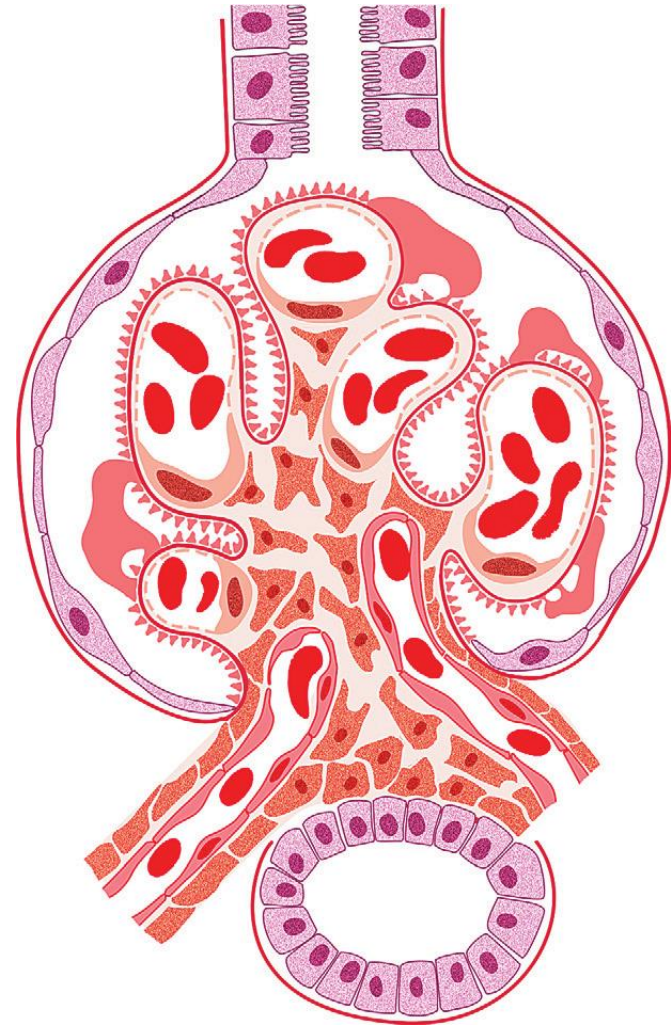
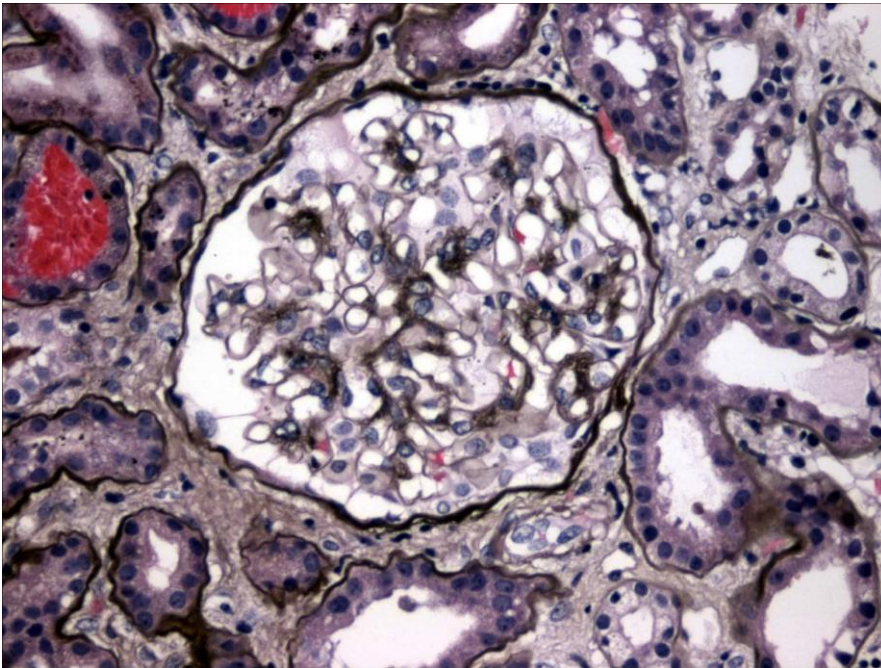
Patient 2

- Akutes Nierenversagen oder chron. Niereninsuffizienz?
- Weitere Diagnostik zur Eingrenzung der Erkrankung?

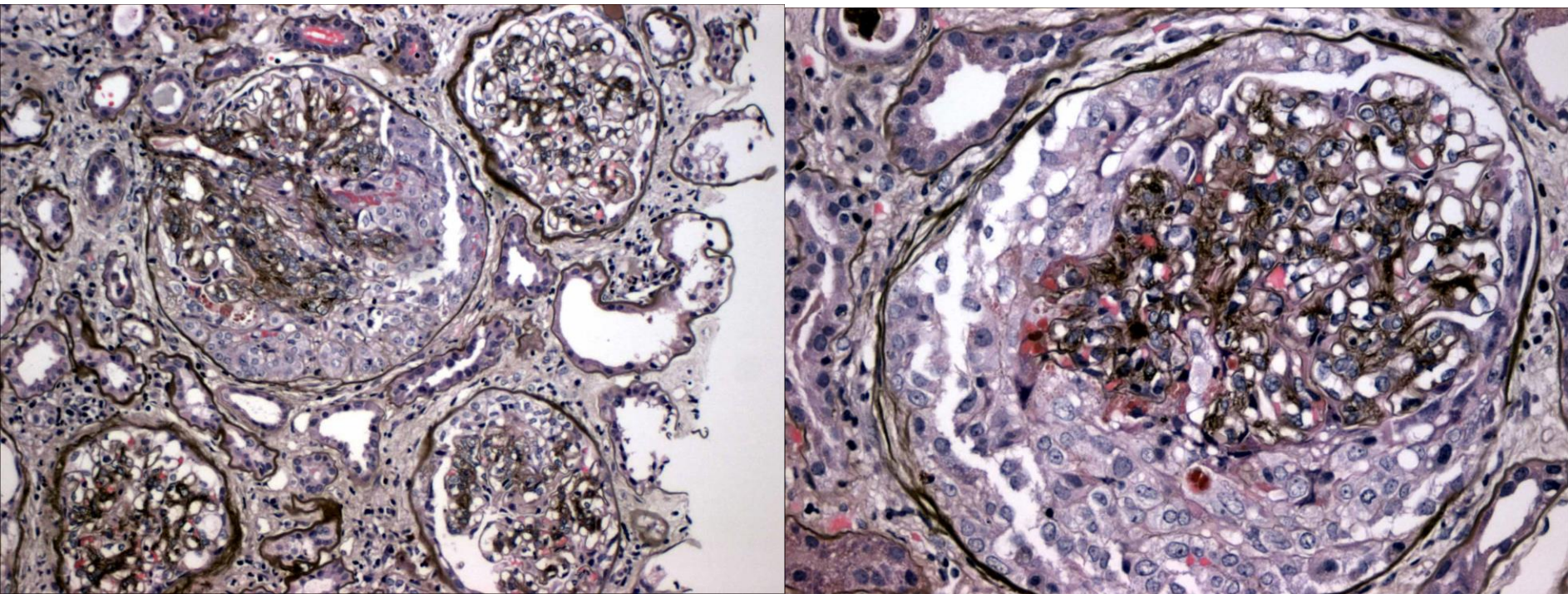
Nierenbiopsie

- Goldstandard für die Diagnose akuter Glomerulonephritiden
- Durchführung in Lokalanästhesie, Ultraschall-gesteuert unter stationären Bedingungen
- Komplikationen: Makrohämaturie, AV-Fisteln, perirenales Hämatom, Verletzung von Nachbarorganen (Darm, Leber)
- Histologische Untersuchungsschritte:
 - Lichtmikroskopie
 - Immunfluoreszenz
 - Elektronenmikroskopie

Nierenbiopsie: Normalbefund



Nierenbiopsie Patient 2: „Halbmondnephritis“ Histologie der RPGN



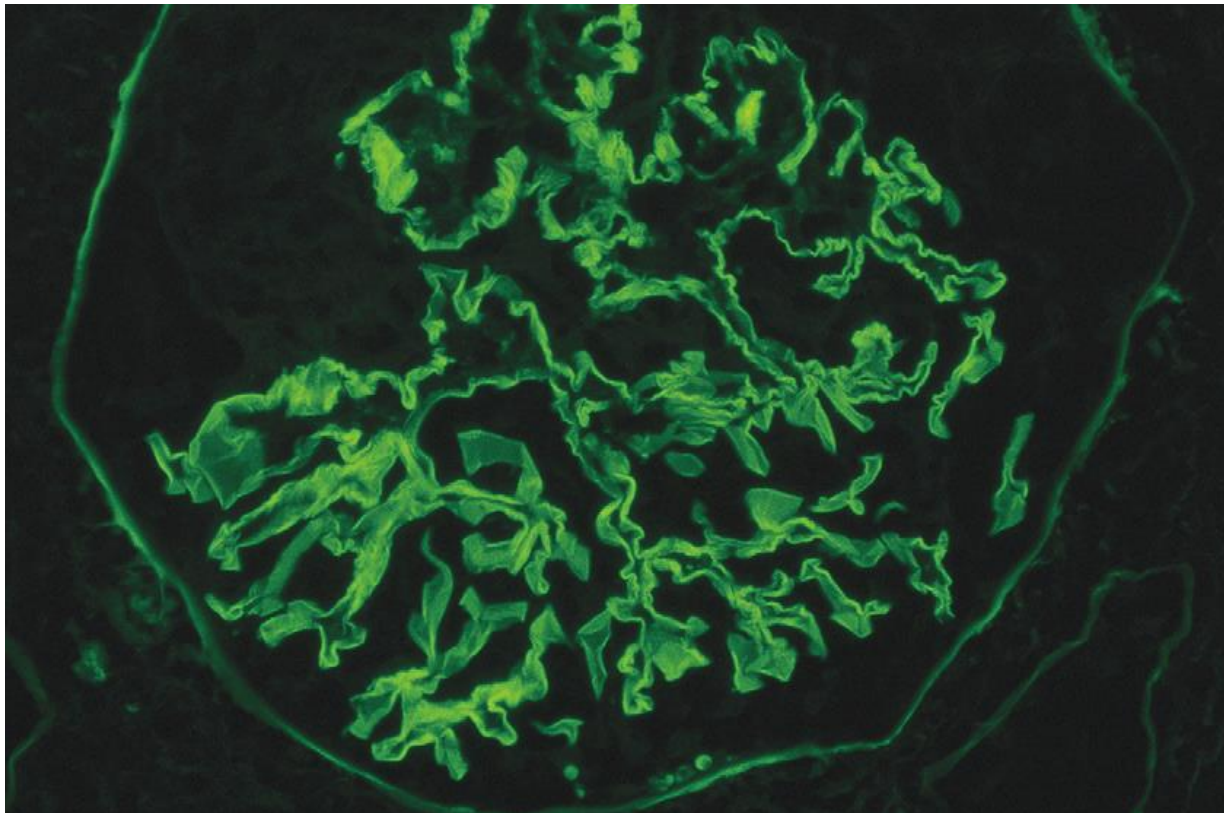
Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN) – Einteilung nach Immunfluoreszenz

- **Type I** – Antikörper-vermittelt
 - Anti-GBM AK/ Goodpasture Syndrom

- **Type II** – Immunkomplex-vermittelt
 - Lupus nephritis, IgA-Nephropathie, MPGN

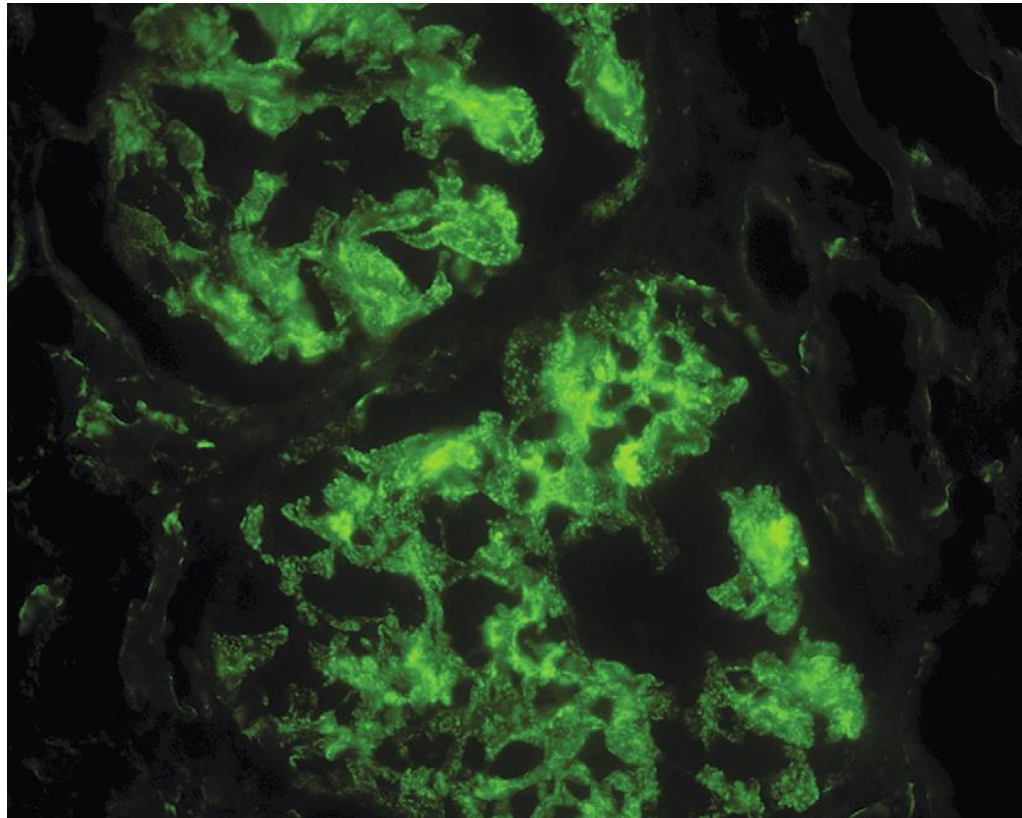
- **Type III** – “pauci-immune”
 - Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener)
 - Mikroskopische Polyangiitis

Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN) – Einteilung nach Immunhistochemie



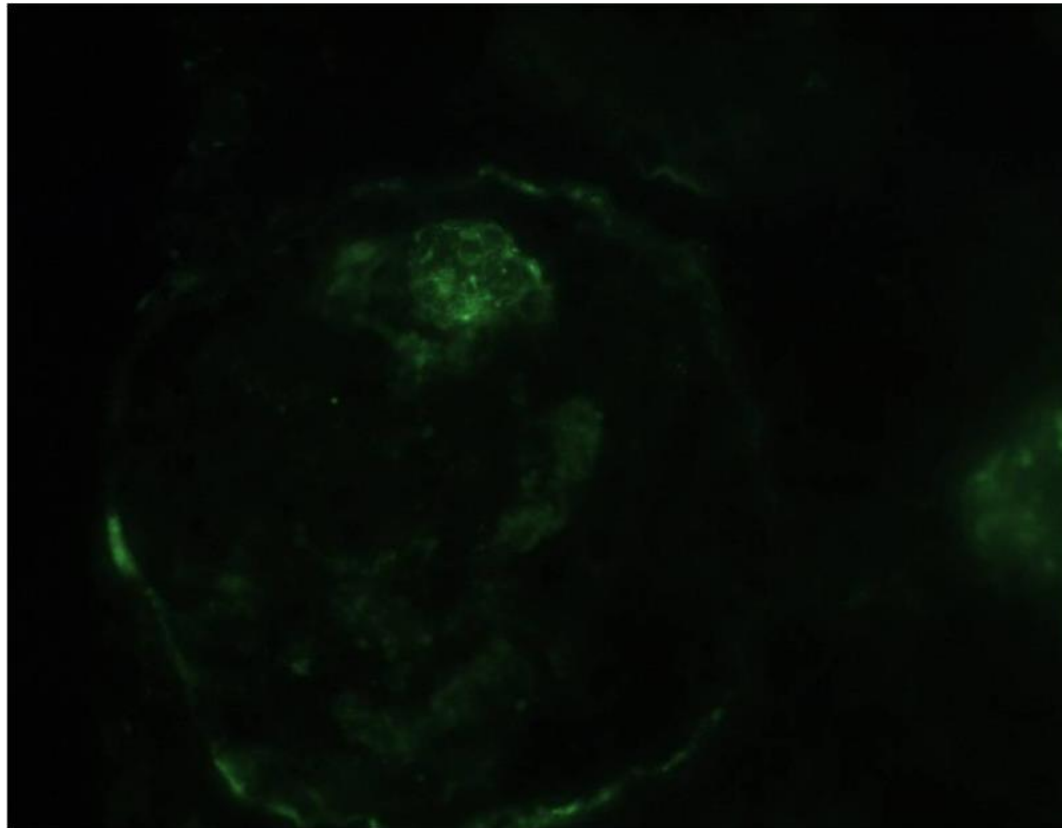
Typ I lineare IgG-Ablagerungen

Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN) – Einteilung nach Immunhistochemie



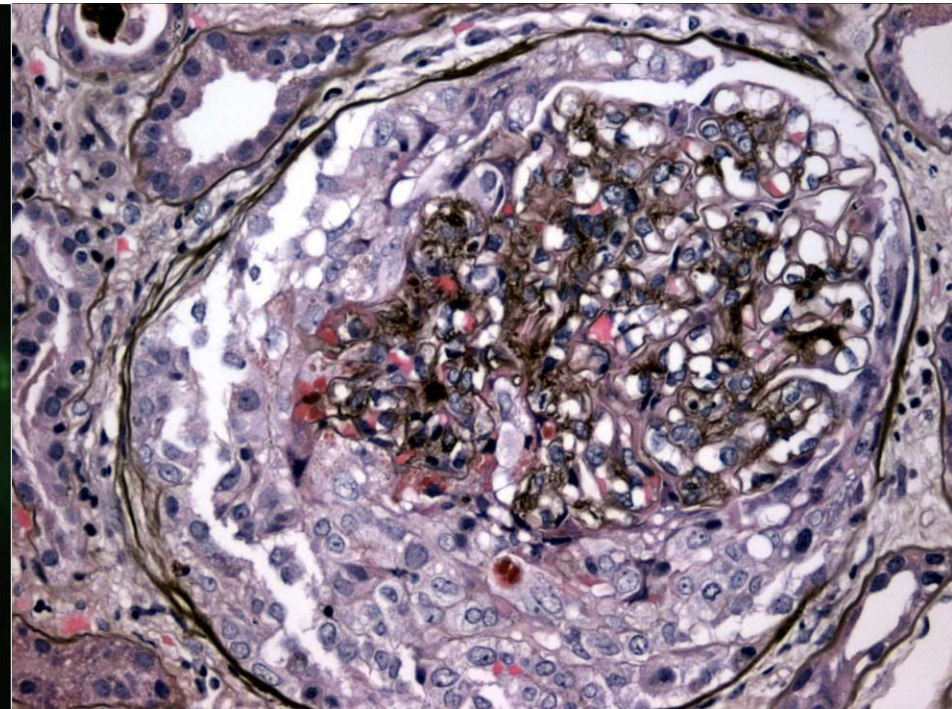
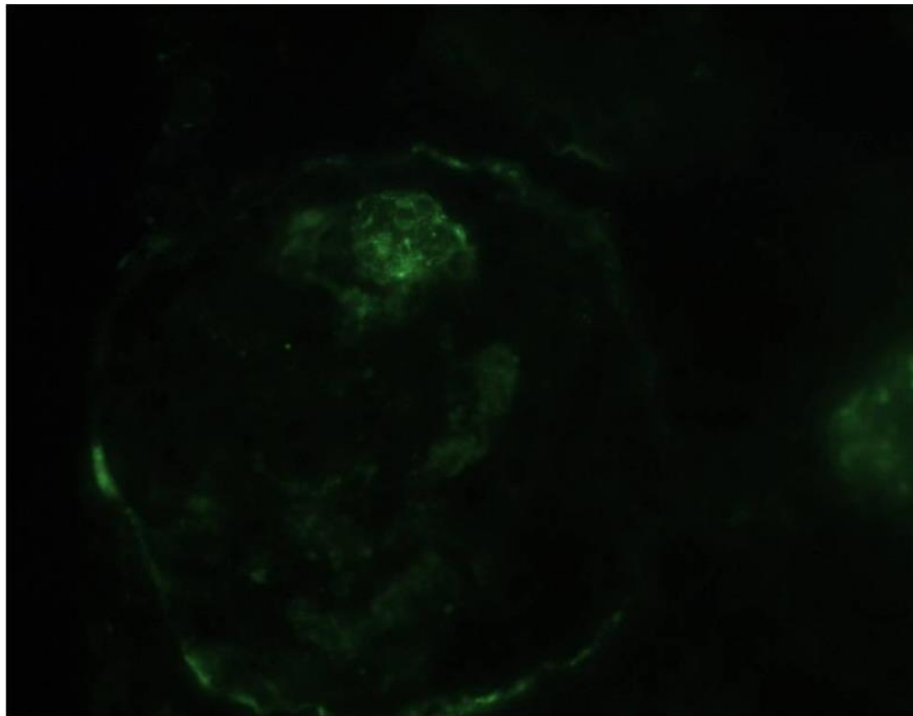
Typ II granuläre Immunkomplexablagerungen

Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN) – Einteilung nach Immunhistochemie



Typ III „pauci-immun“

Nierenbiopsie Patient 2: „pauci-immune extrakapillär proliferierende GN“



ANCA?

Vaskulitiden: Einteilung

Mittelgefäßvaskulitiden

Polyarteriitis nodosa
Kawasaki-Erkrankung



Großgefäßvaskulitiden

Takayasu-Arteriitis
Riesenzellarteriitis

Kleingefäßvaskulitiden

ANCA-assoziierte Vaskulitiden
mikroskopische Polyangiitis (MPO)
Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)
eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (eGPA)
Immunkomplex-SVV
anti-GBM-Erkrankung
kryoglobulinämische Vaskulitis
IgA-Vaskulitis
hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis

Vaskulitiden: Nierenbeteiligung

Mittelgefäßvaskulitiden

Polyarteriitis nodosa

Kawasaki-Erkrankung



Großgefäßvaskulitiden

Takayasu-Arteriitis

Riesenzellarteriitis

Kleingefäßvaskulitiden

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

mikroskopische Polyangiitis (MPO)

Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (eGPA)

Immunkomplex-Vaskulitiden

anti-GBM-Erkrankung

kryoglobulinämische Vaskulitis

IgA-Vaskulitis

hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Klinischer Phänotyp

Lunge

Niere

Herz

ZNS/PNS

ANCA

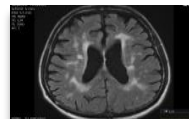
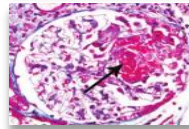
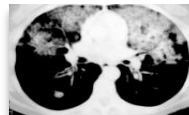
Eosinophile

Granulome

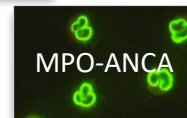
GPA

MPA

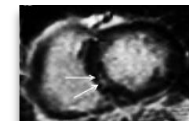
eGPA



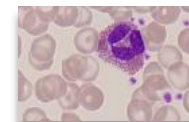
PR3-ANCA



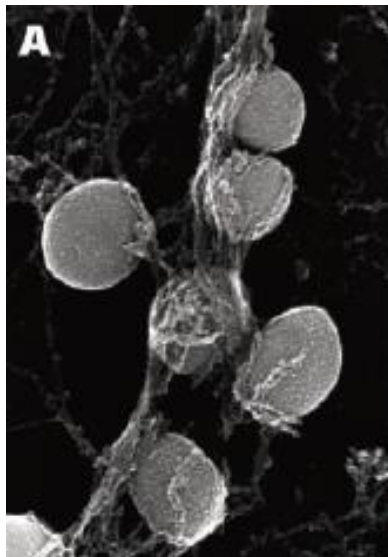
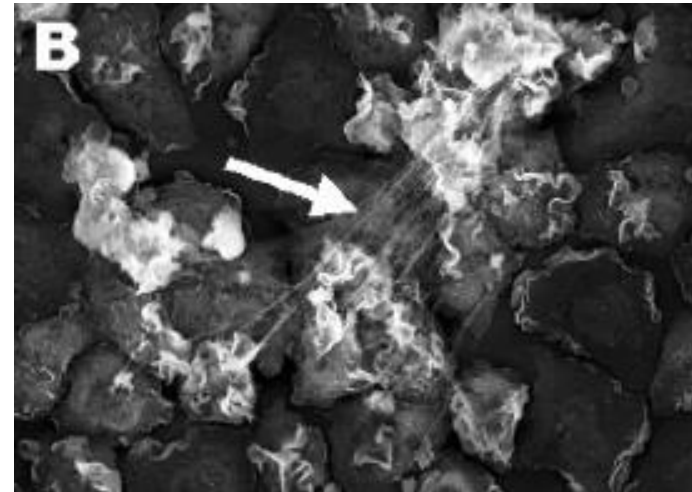
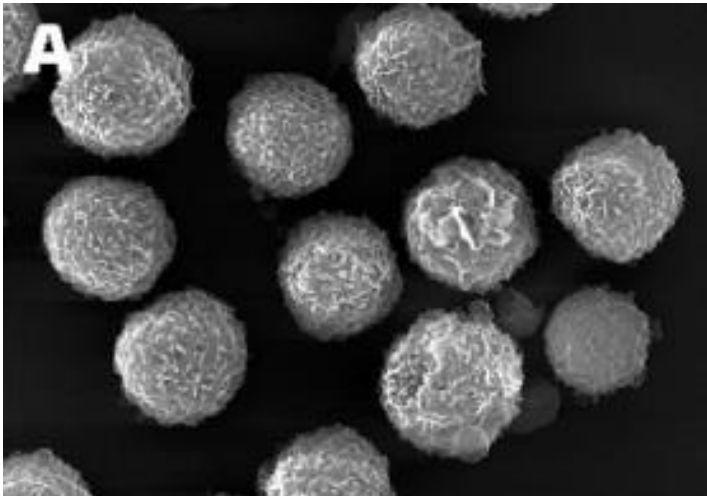
MPO-ANCA



<50%

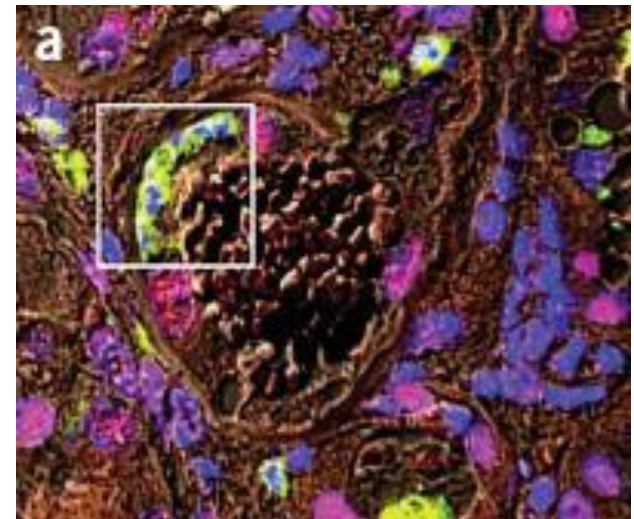
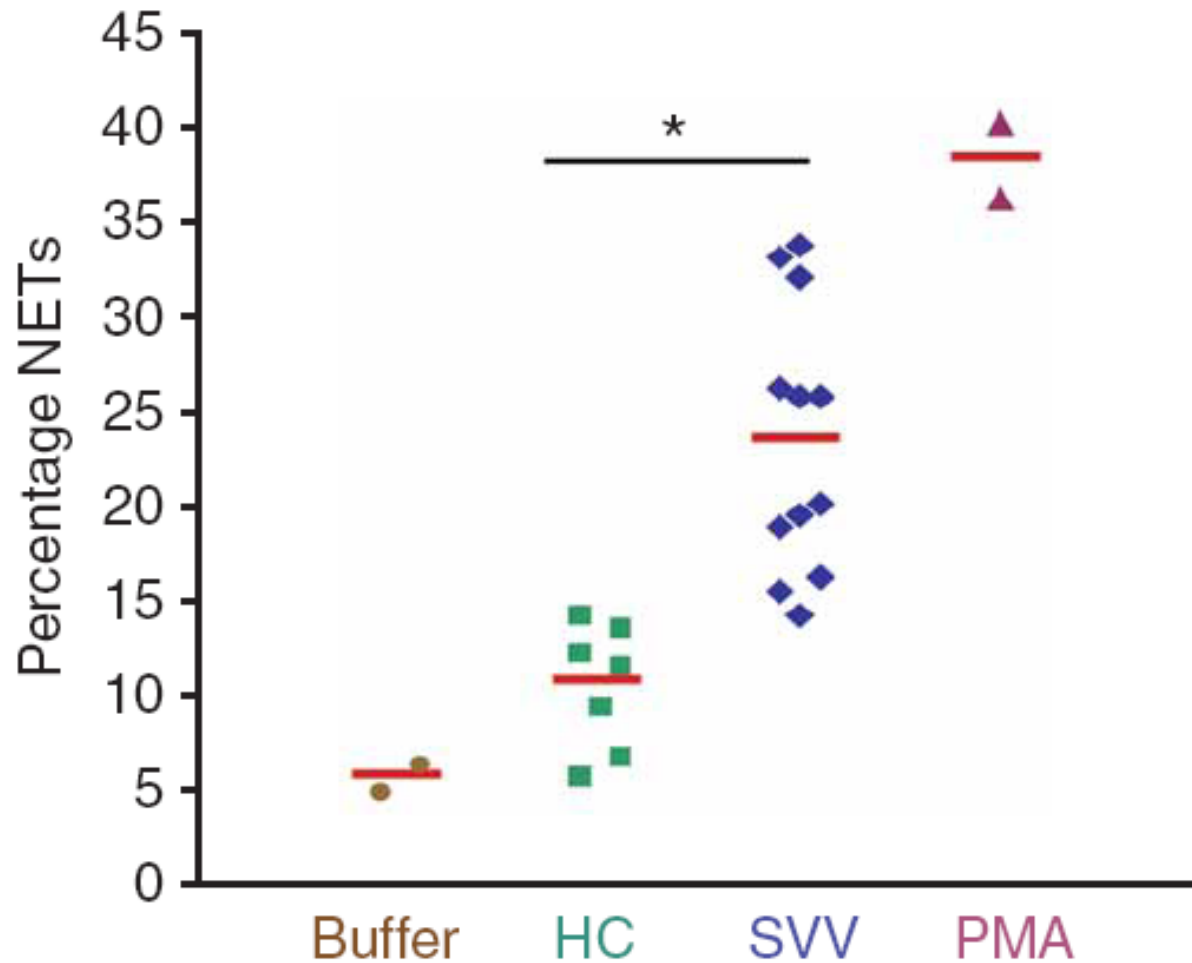


„Neutrophil extracellular traps“



Brinkmann et al.
Science 2004

NETose bei ANCA Vaskulitis



Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

Wegener Granulomatose

- Männer = Frauen
- mittleres Alter 40 Jahre
- ca. 30 % ätiologisch unklarer ANV sind auf eine RPGN (rapid progressive Glomerulonephritis) aus dem Formenkreis von Wegener zurückzuführen.

Definition

- *Vaskulitis* an kleinen Gefäßen (fokal-nekrotisierend)
- *nekrotisierende Granulome* (bes. Respirationstrakt)
- *keine Immunglobulin-Ablagerungen* in Glomeruli („pauci-immun“)

Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

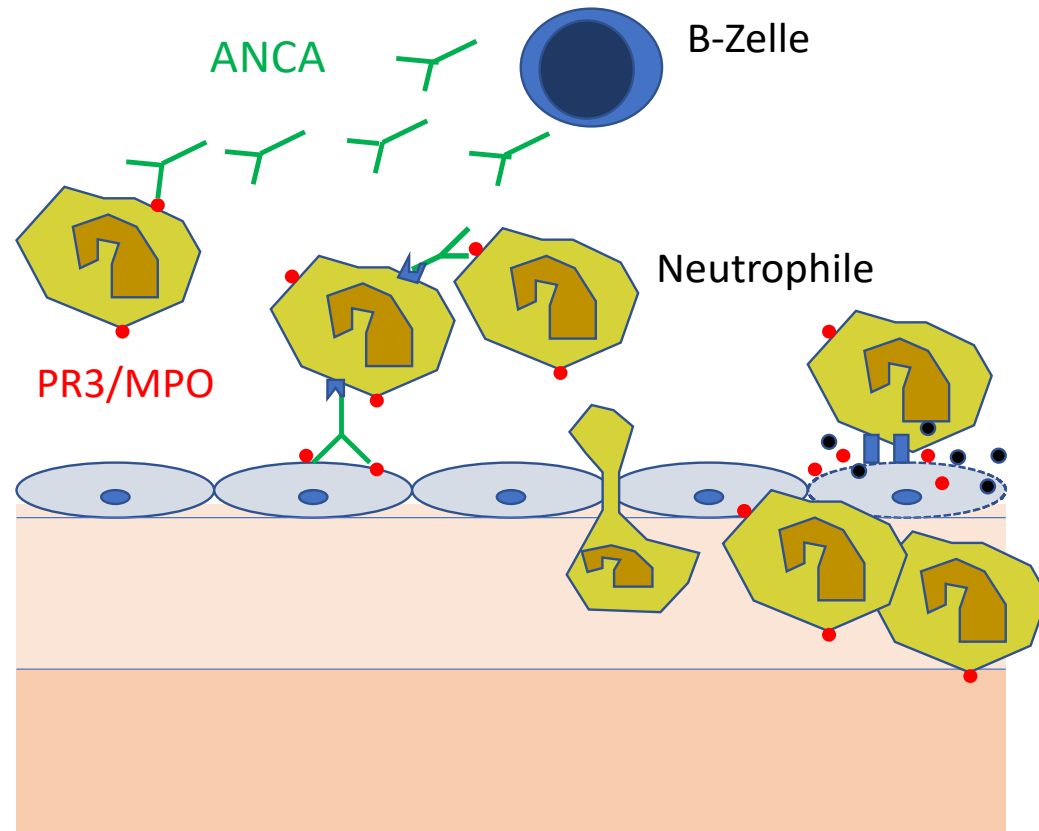
M. Wegener: Entstehung

- Auslösend möglicherweise Medikamente, Bakterien (Staph. aureus?)
- ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper):
 - Zwei Arten: p-ANCA, c-ANCA
 - Korrelation mit Krankheitsverlauf
 - Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen notwendig

Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

M. Wegener: Entstehung

Pathogenese



Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

M. Wegener: Klinik

- Fieber, Nachtschweiß, Gewicht ↓
- Arthralgien, Myalgien
- Sinusitis, Rhinitis, Ulzera Mund und Nase
- Neuropathien
- Ophthalmologische Beteiligung (z.B. Episkleritis)

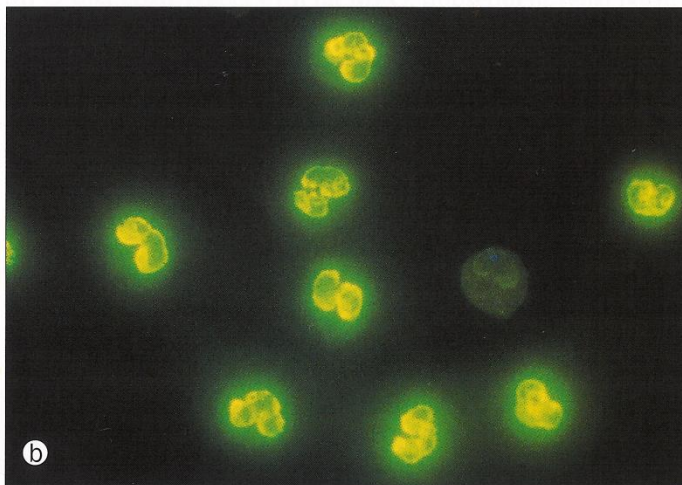
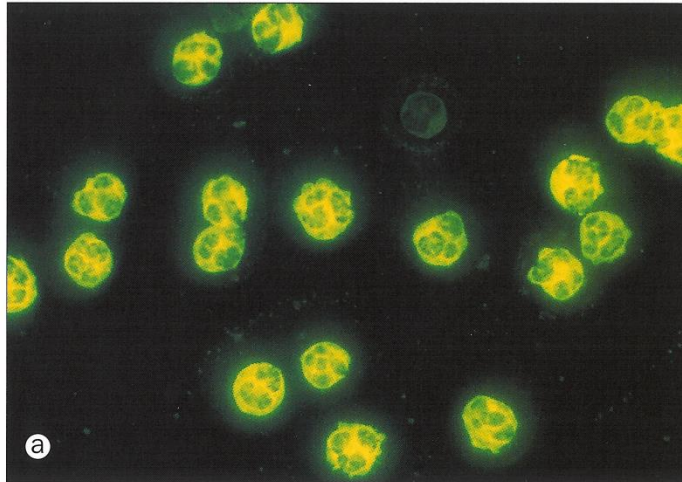
Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

M. Wegener: Klinik

- **Renal:**
 - Mikrohämaturie, RPGN
- **Pulmonal:**
 - Hämoptysen,
 - pulmorenales Syndrom (Befall v. Lunge und Niere i. S. einer Vaskulitis und rasch fortschreitender Niereninsuffizienz).
- **Haut:**
 - Purpura

ANCA

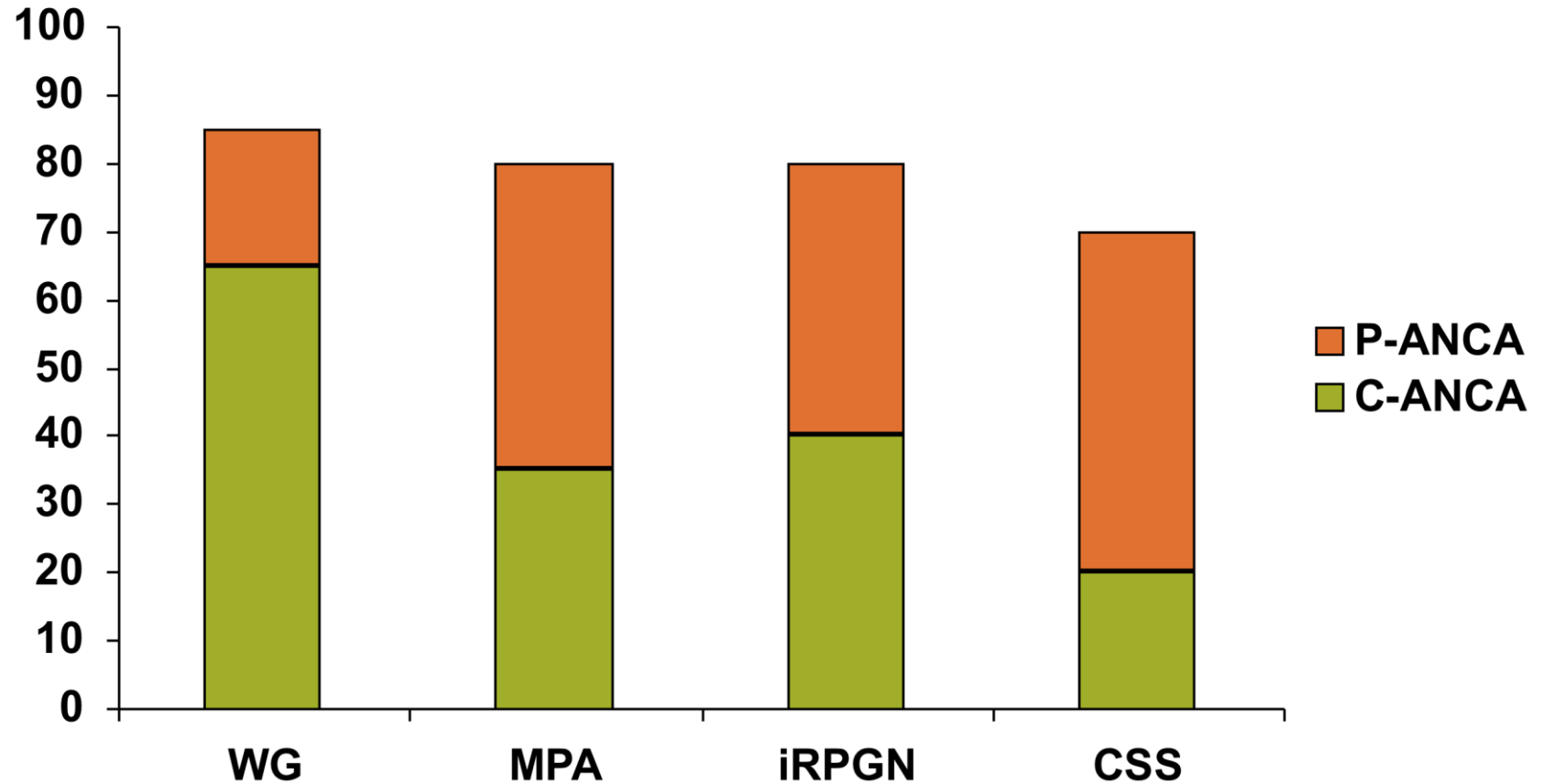
(antineutrophile zytoplasmatische Autoantikörper)



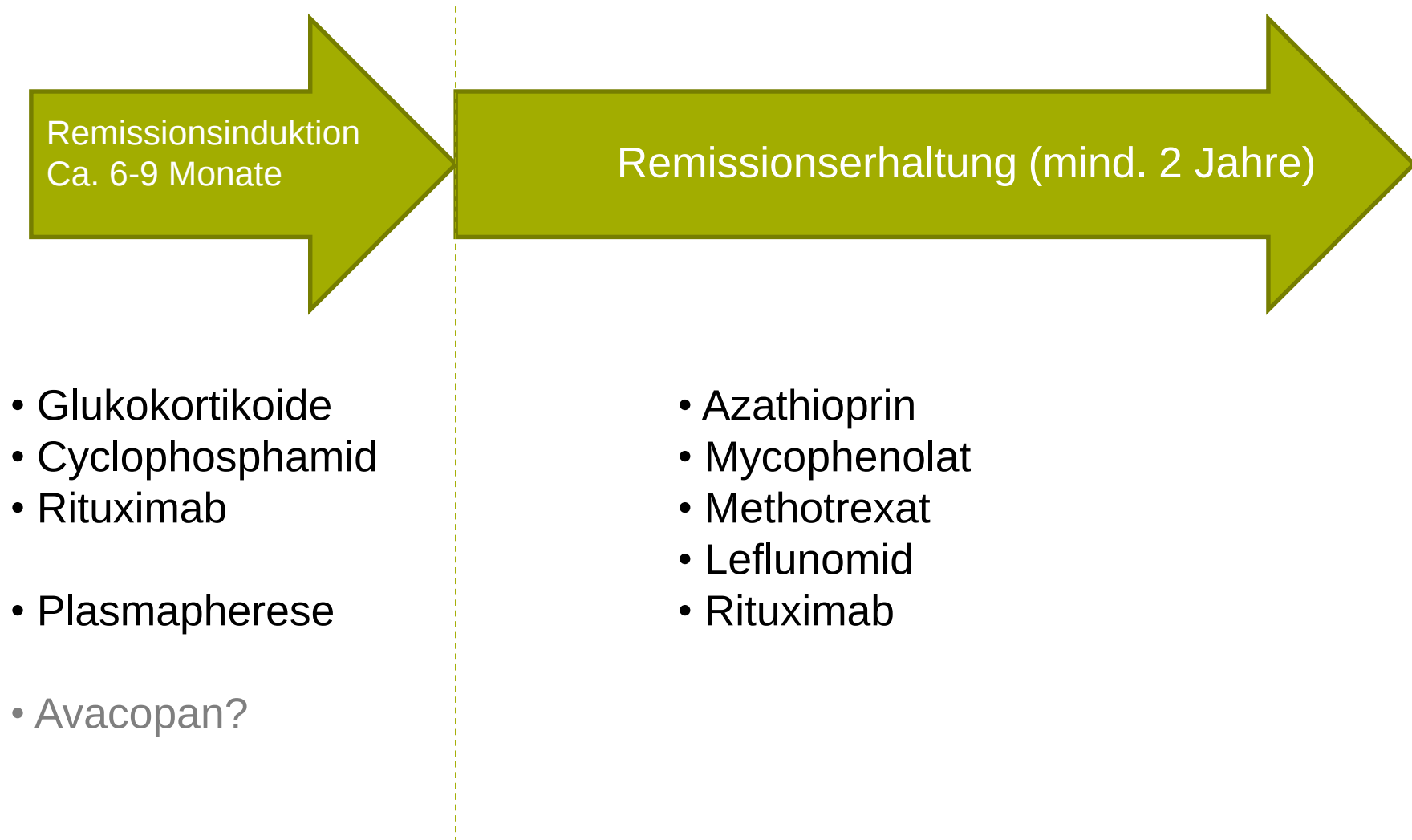
- c-ANCA:
Proteinase-3 (Wegener)
- p-ANCA:
Myeloperoxidase
(mikroskop. Polyangiitis)

[aus: Comprehensive Nephrology]

ANCA Frequencies in Vasculitis

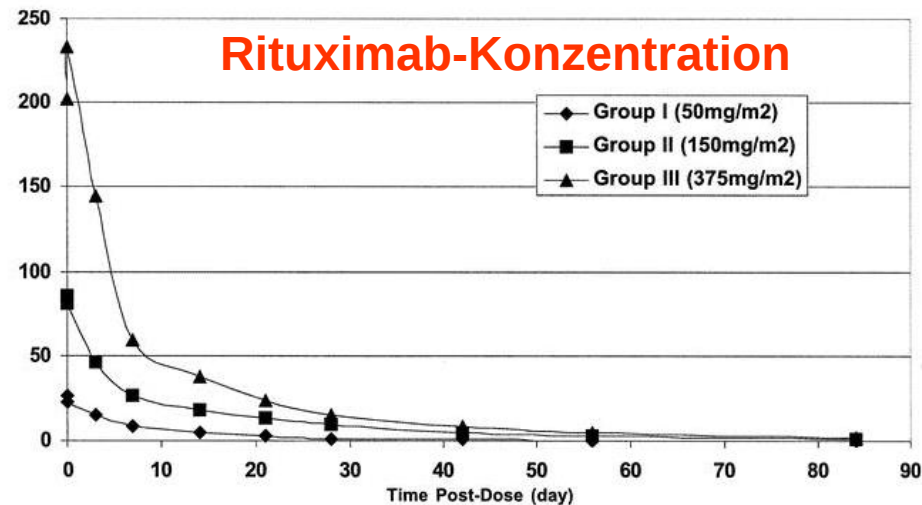
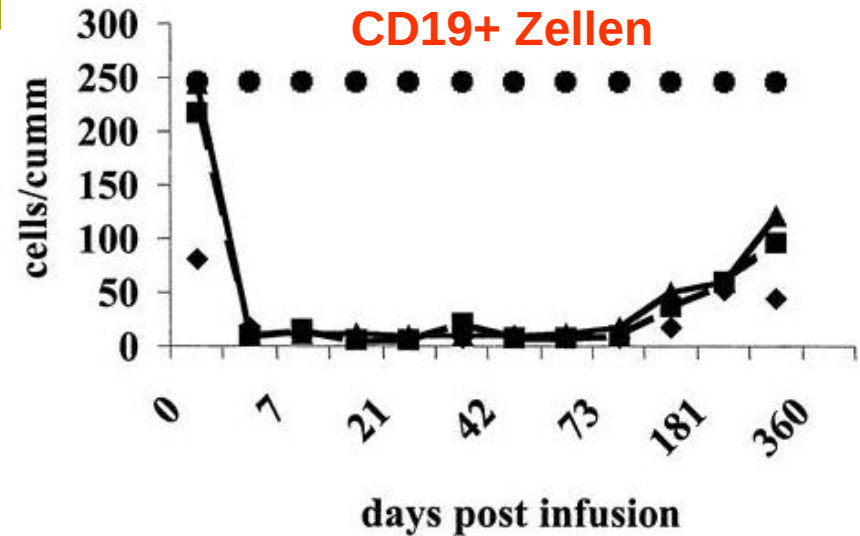


ANCA Vaskulitis - Therapieprinzip

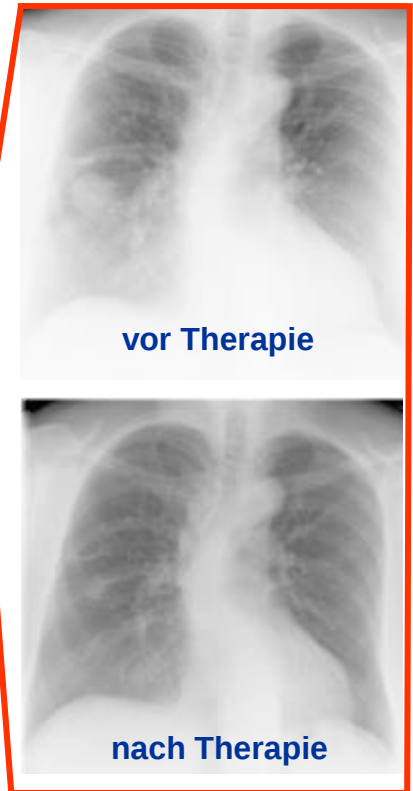
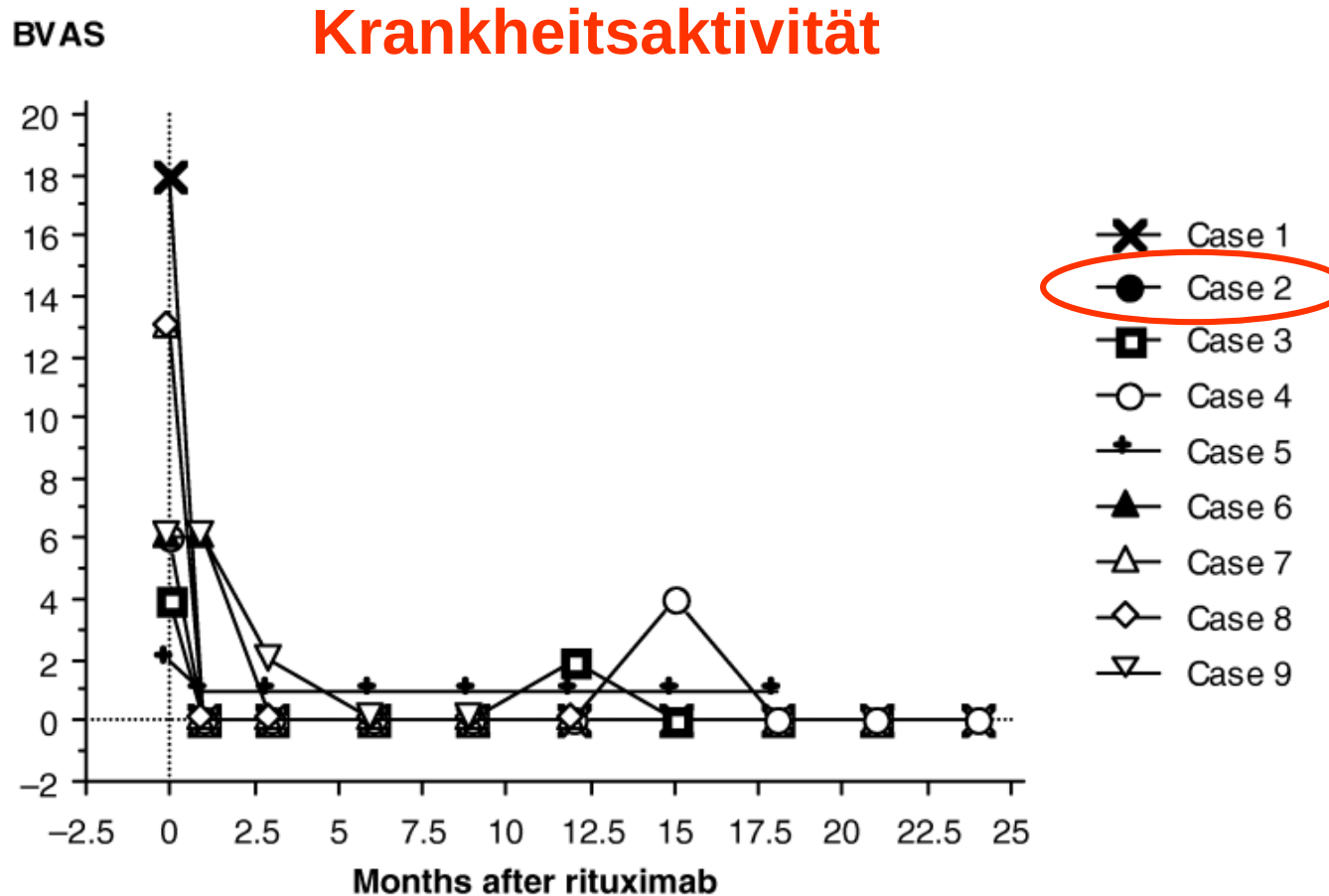


Rituximab (anti-CD20)

Effektive,
langanhaltende
Reduktion der B-
Zellen



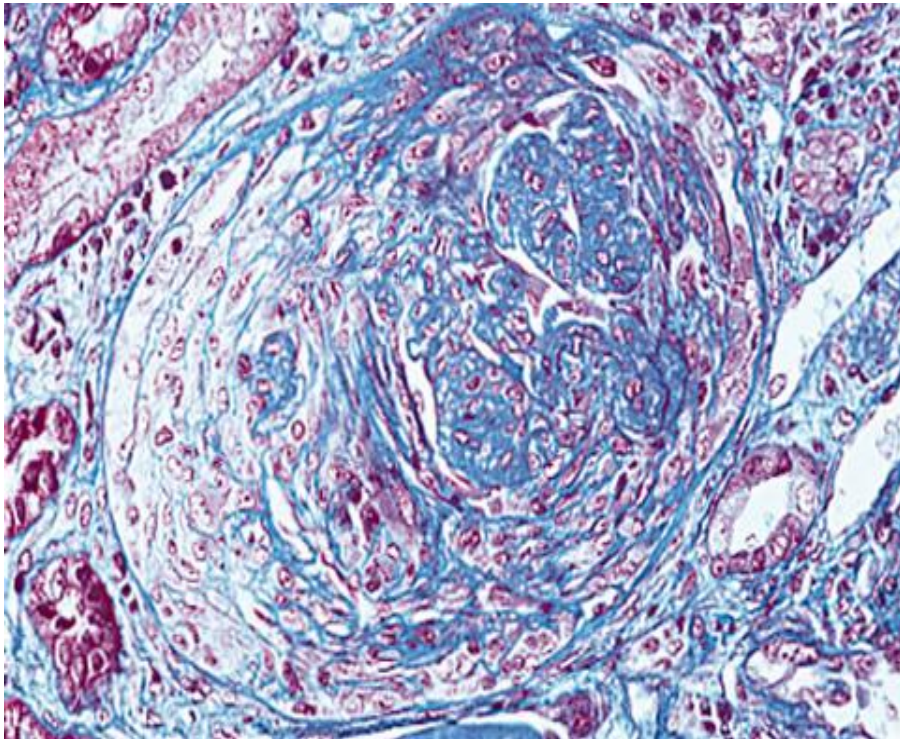
Rituximab und Vaskulitis



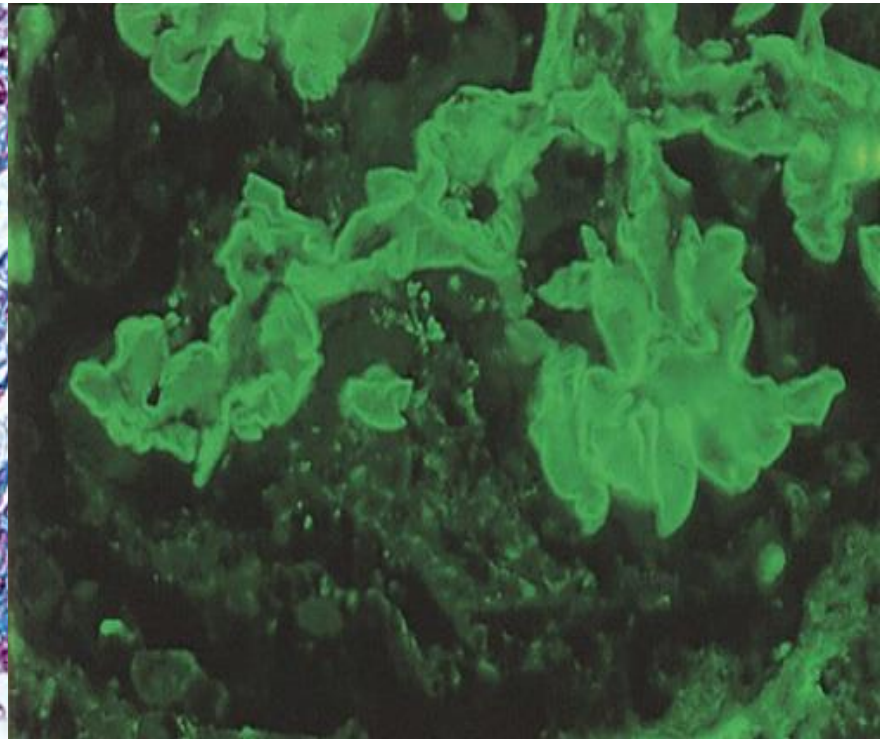
Type I RPGN Goodpasture Erkrankung

- Sehr selten, meist junge Männer
- Nachweis von Autoantikörpern (anti-GBM) gegen Typ IV-Kollagen glomerulärer und /oder pulmonal-alveolärer Basalmembranen
- Klinische Lungen- und Nierenbeteiligung
 - Haemoptysen, “Pneumonie”
 - Nierenversagen
- Nachweis von anti-GBM-Antikörpern
 - Blut
 - Histologisch in der Niere lineare Ablagerungen (Basalmembran)

Type I: Goodpasture Erkrankung



„Halbmond“



anti-GBM--Immunhisochemie

Type I RPGN Goodpasture Erkrankung

Therapie:

- Steroidbolustherapie
- Plasmapherese zur schnelleren Ak- Elimination
- Cyclophosphamidbolustherapie für 6-9 Monaten
- Trotz Therapie häufig rasche Progression zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz

Patientin 3; 29 Jahre alt

- Seit Thailandreise AZ-Verschlechterung, müde, abgeschlagen
- Fieberschübe bis 39 ° C
- Generalisierte Gelenkschmerzen
- Kriegt leicht Sonnenbrand
- Raynaud-Syndrom

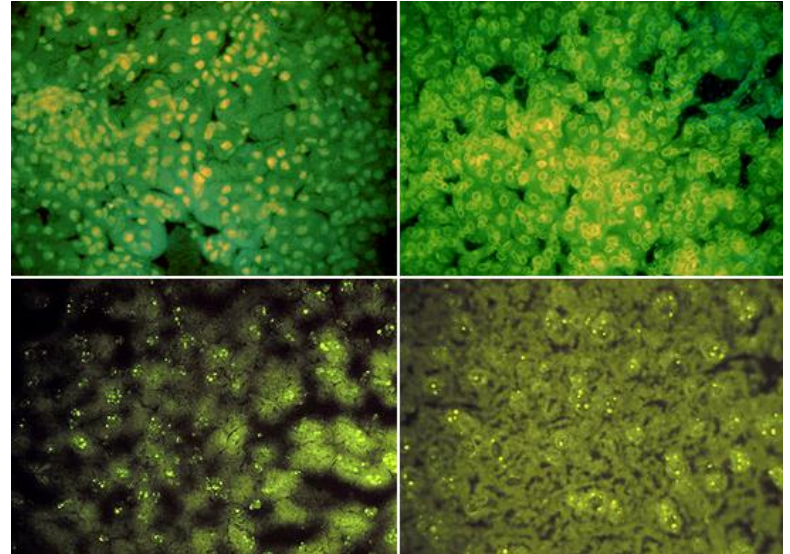


Patientin 3; 29 Jahre alt

- Vorstellung Notaufnahme wegen abdomineller Schmerzen, Übelkeit und Krankheitsgefühl
- Labor:
 - Kreatinin 1,5 mg/dl (GFR 44 ml/min !)
 - Anämie (Hb 8,6 g/dl)
 - LDH 540 U/l
 - Haptoglobin <10
 - Coombs-Test positiv
 - C3 40 mg/dl (Ref. Wert 90-100)
 - C4 <5 (10-30)
- Urinstix: Ery +; Leukos +; Eiw + (760 mg/g Krea)
- Sediment: >5 % Akanthozyten

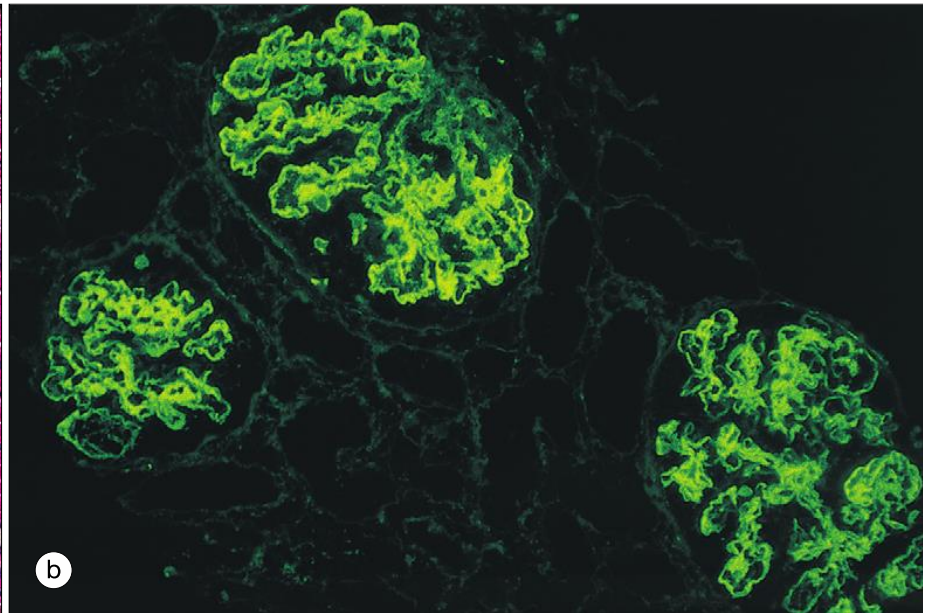
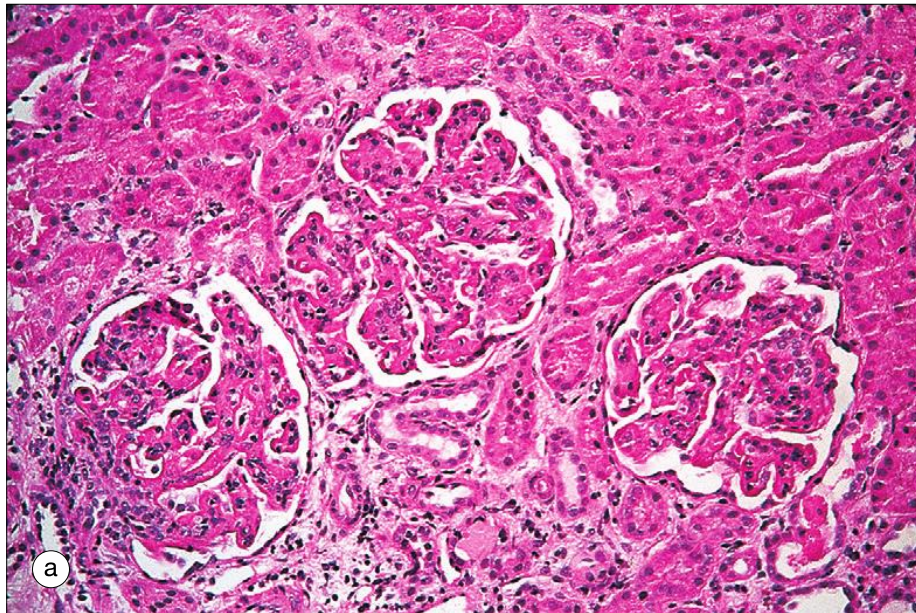
Patientin 3; 29 Jahre alt

- ANA 1:25.000
- ds DNS-Ak positive
- Nukleosomen Ak positive
- Histon Ak positive



- V.a. systemischen Lupus erythematoses mit Lupusnephritis
- Nierenbiopsie

Patientin 3; 29 Jahre alt; Nierenhistologie

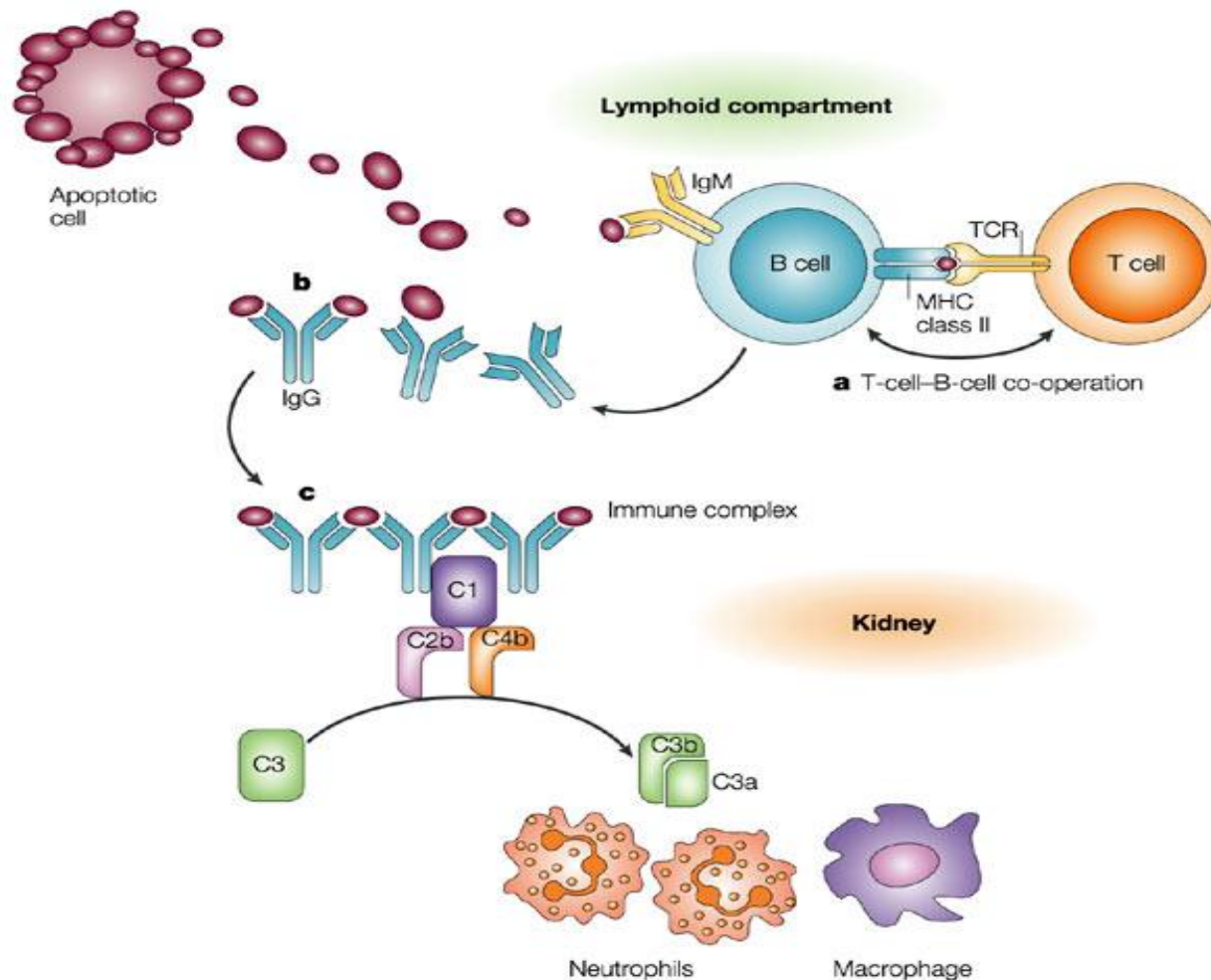


Diffus proliferierende Immunkomplex-Glomerulonephritis mit 3 frischen extrakapillären zellulären Proliferationen

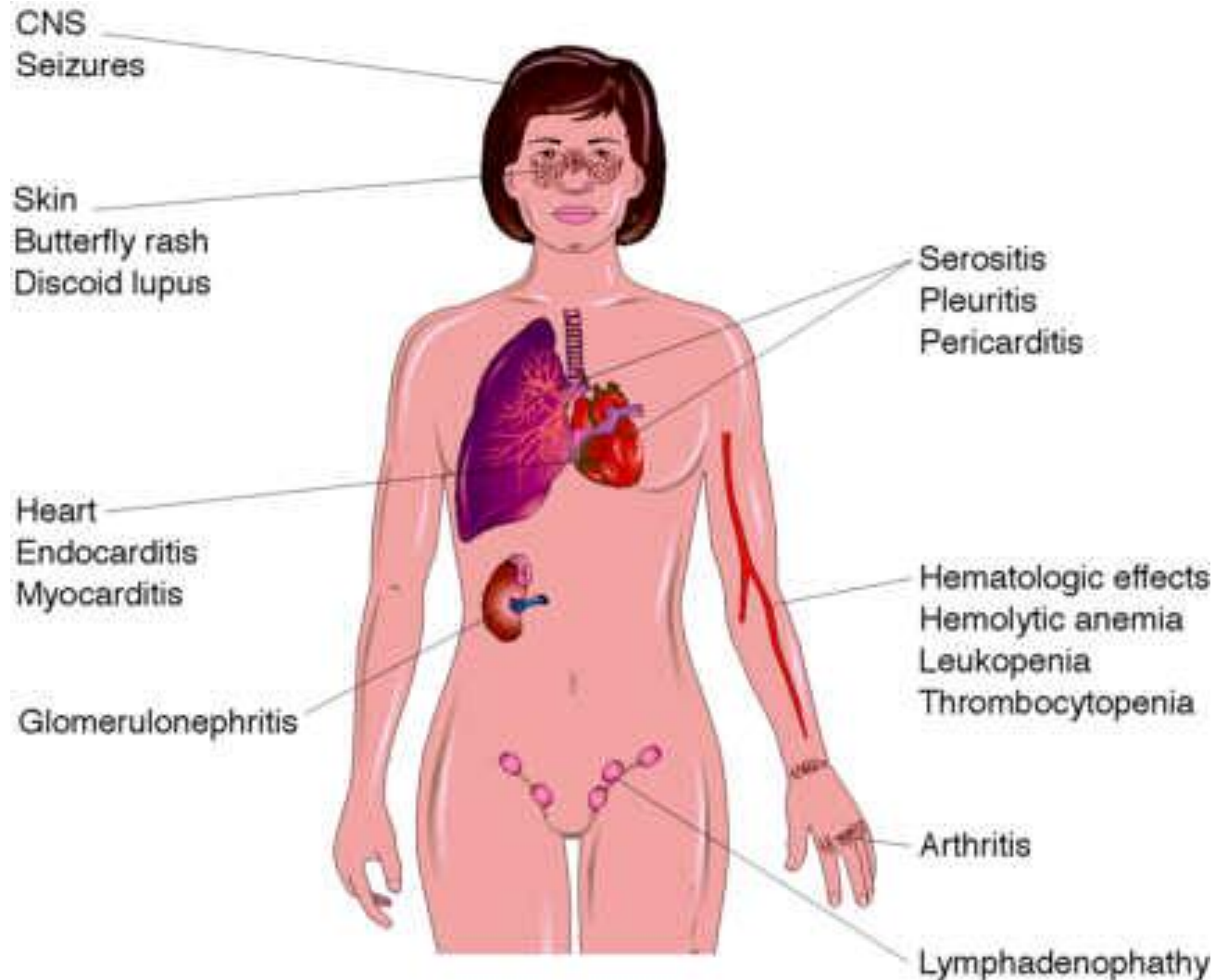
Immunfluoreszenz: „Full-House Pattern“ (IgG, IgA, IgM, C1q, C3)

Lupus-Nephritis Klasse IV (a>c)

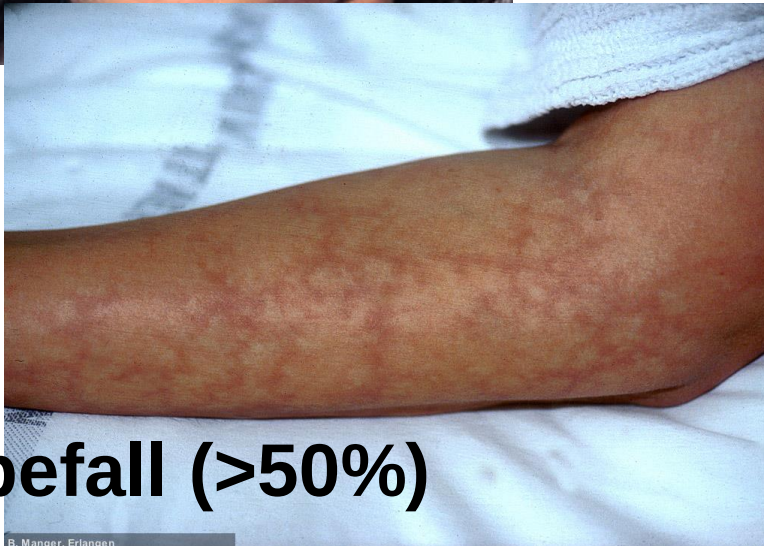
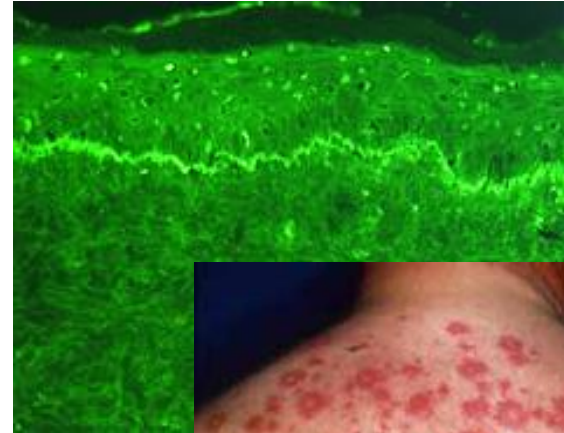
Systemischer Lupus erythematodes - Pathogenese



Systemischer Lupus erythematodes - Manifestationen



Systemischer Lupus erythematodes - Manifestationen



Hautbefall (>50%)

Systemischer Lupus erythematodes - Nierenbeteiligung

über 70% der SLE-Patienten erleiden im Laufe ihrer Erkrankung eine Nierenbeteiligung

CLASS	DESCRIPTION
I	Minimal mesangial LN
II	Mesangial proliferative LN
III	Focal LN* (<50% of glomeruli)
III (A)	Active lesions
III (A/C)	Active and chronic lesions
III (C)	Chronic lesions
IV	Diffuse LN* (≥50% of glomeruli) Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) LN
IV (A)	Active lesions
IV (A/C)	Active and chronic lesions
IV (C)	Chronic lesions
V	Membranous LN
VI	Advanced sclerosing LN (≥90% globally sclerosed glomeruli without residual activity)

Systemischer Lupus erythematodes – neue Klassifikationskriterien

Simplified draft SLE classification criteria

Entry ANA ≥1:80			Cut-off ≥10					
Nephritis	Class III/IV	10	Skin	ACLE	6	Hematol	a.i. hemolysis	4
	Class II/V	8		SCLE/ DLE	4		Thrombocytopenia	4
	Protein >0.5 g/d	4		Oral ulcers	2		Leukopenia	3
Abs	Anti-Sm	6	CNS	Alopecia	2	C3/4	C3 AND C4 low	4
	Anti-dsDNA	6		Seizures	5		C3 OR C4 low	3
Seros	Acute pericarditis	6		Psychosis	3		*	Unexplained Fever
	Effusion	5	Delirium	2	*	ACLA/anti-β2gpl	4	
			* Arthritis	6				

Johnson et al, ACR 2017 presentation

Lupusnephritis - Therapie

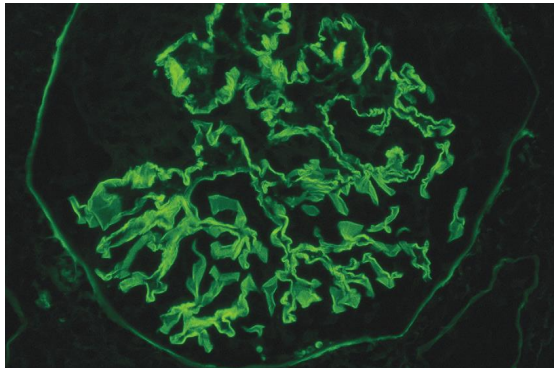
Remissionsinduktion
Ca. 3-6 Monate

Remissionserhaltung (mind. 2 Jahre)

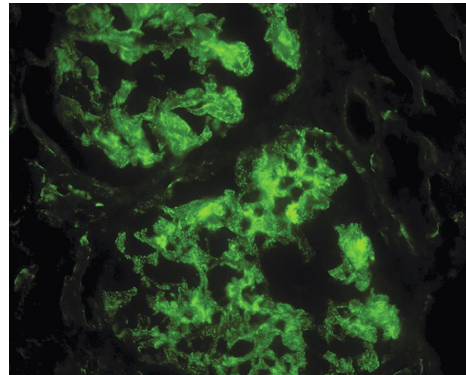
- Glukokortikoide
- Mycophenolat mofetil
- Cyclophosphamid
- Rituximab

- Mycophenolat mofetil
- Azathioprin
- Rituximab

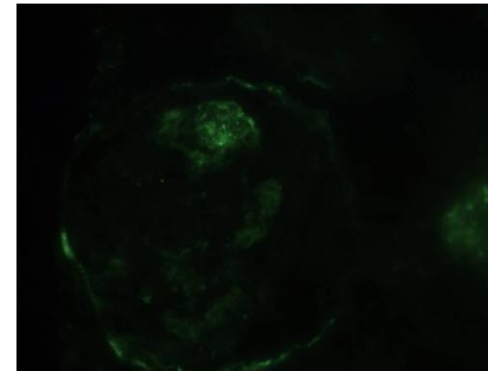
Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN) – Antikörperdiagnostik



- Anti-GBM Ak



- ANA
- ANA-Diff.
- dsDNS-Ak
- C3/C4
- RF
- Kryoglobuline



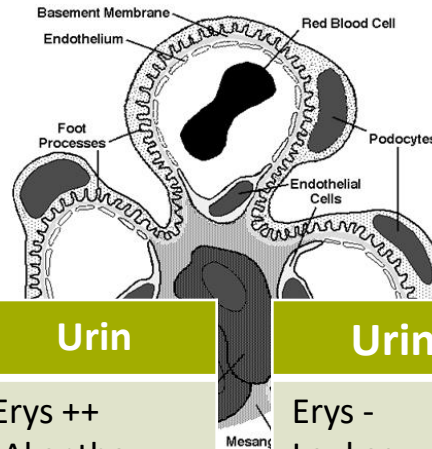
- ANCA (PR3/MPO)

Take Home Message (RPGN)

1. Die rapid progressive Glomerulonephritis ist ein klinischer Begriff
2. Die RPGN umfasst verschiedene Krankheitsbilder
3. Ursachen sind häufig Systemerkrankungen und Vaskulitiden
4. In der Nierenbiopsie: Halbmond-Bildung
5. Frühzeitige, aggressive Therapie notwendig

Die glomeruläre Filtrationsbarriere

nephritisch



nephrotisch

Erkrankung	Klinik/Befunde	Urin	Urin	Klinik/Befunde	Erkrankung
IgA-Nephritis	Hypertonie	Erys ++ (Akanthozyten, Erythrozyten-Zylinder)	Erys - Leukos - Eiweiss +++	Ödeme	Minimal change
Membrano-proliferative GN	Krea meist erhöht			Hypalbuminämie	FSGS
Lupusnephritis	Oligurie			Hyperlipidämie	Membranöse GN
ANCA-assoziierte Vaskulitis	Begleit-symptome bei System-erkrankung!	Leukos + Eiweiss +		Proteinurie	
Anti-Basalmembran-Nephritis	Selten Ödeme			Krea häufig normal	