

Nephrologie
<https://doi.org/10.1007/s11560-023-00690-2>
Angenommen: 15. September 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

Redaktion
Gunter Wolf, Jena



Akutes Nierenversagen, Raynaud-Phänomen und thrombotische Mikroangiopathie – wie passt das zusammen?

C. W. Hasan¹ · M. Scheel¹ · M. W. Baumgärtel¹ · M. Büttner-Herold² · H. Friesicke¹

¹ Medizinische Klinik I, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Nephrologie und Dialyse, St. Franziskus-Hospital GmbH, Münster, Deutschland

² Abteilung für Nephropathologie, Institut für Pathologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Anamnese und Klinik

Wir berichten über eine 55-jährige Patientin, die uns aufgrund einer akuten oligurischen Nierenschädigung aus einem externen Krankenhaus zuverlegt wurde. Dort hatte sie sich 2 Tage zuvor mit unblutigen Diarrhöen, hypertensiver Entgleisung und Dyspnoe vorgestellt. Vier Monate zuvor waren bei der Patientin erstmals zuneh-

mende Schwellungen und Schmerzen im Bereich von Handrücken, Hals und Rücken aufgetreten. Im Rahmen einer ambulanten dermatologischen Abklärung war anhand einer Hautbiopsie sowie bei positiven Scleroderma(Scl)-70-Antikörpern die Diagnose einer systemischen Sklerose (SSc) gestellt und eine Prednisolonthherapie (20 mg/Tag) begonnen worden.



Abb. 1 ◀ Schwellung und Verhärtung der Haut sowie Raynaud-Phänomenen bei systemischer Sklerose



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

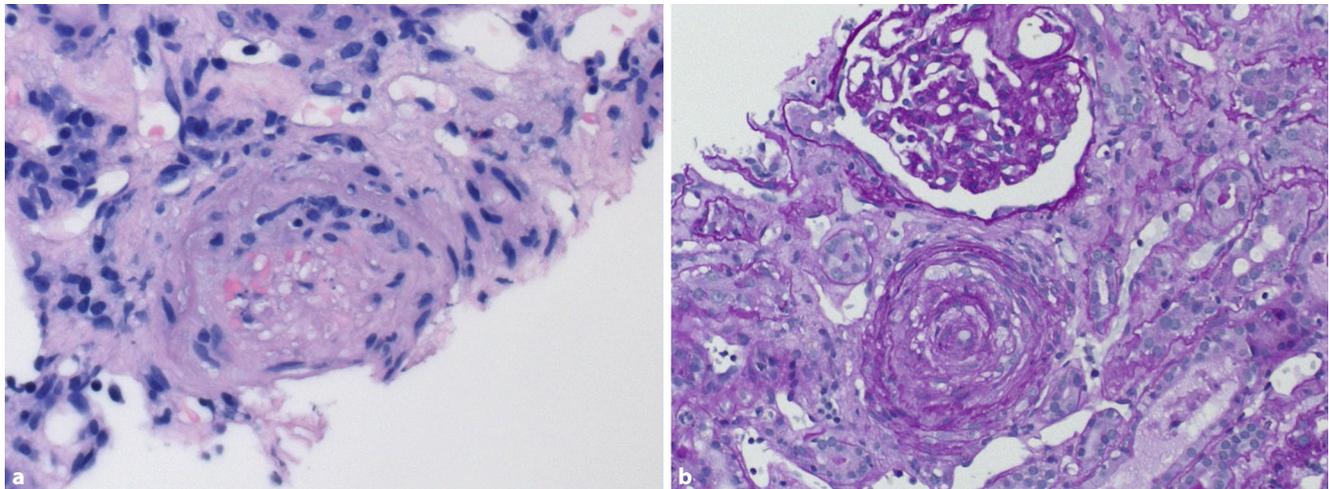


Abb. 2 ▲ Histologische Veränderungen des Nierenparenchyms: **a** Interlobulararterie mit Verschluss der Lichtung durch aktivierte Endothelien sowie eingeschlossene Erythrozyten, Fragmentozyten und Kernrümpfer (HE[Hämatoxylin-Eosin]-Färbung, Originalvergrößerung 400fach); **b** ischämisch alterierter Glomerulusanschnitt mit verdickten und gefälten Basalmembranen und geschwollenen Endothelien, daneben eine Interlobulararterie mit zwiebschalenartigem Wandumbau, intramuralen Schaumzellen und stark stenosierter Lichtung (PAS_L„periodic acid-Schiff“-Reaktion, Originalvergrößerung 200fach)

Tab. 1 Ausgewählte laborchemische Parameter der Patientin	
<i>Blutbild</i>	
Leukozyten	17,5 Tsd./ μ l
Hämoglobin	8,2 g/dl
Thrombozyten	61 Tsd./ μ l
Fragmentozyten	26 ‰
<i>Klinische Chemie</i>	
Serumkreatinin	602,8 μ mol/l (6,85 mg/dl)
Serumharnstoff	32,5 mmol/l (195 mg/dl)
Natrium	126 mmol/l
Kalium	4,78 mmol/l
C-reaktives Protein	45 mg/l (Norm: < 5 mg/l)
LDH	1720 U/l (Norm: < 247 U/l)
Haptoglobin	Unterhalb der Nachweisgrenze
Hochsensitives Troponin-T	921 ng/l (Norm: < 14 ng/l)
<i>Serologie</i>	
ANA	1:1280
Scl-70-Antikörper	240 U/l
Komplementfaktor C3	68,6 mg/dl (Norm: 81–157 mg/dl)
Komplementfaktor C4	23,6 mg/dl (Norm: 13–39 mg/dl)
Antikörper gegen Zentromere, RNA-Polymerase III, Doppelstrang-DNA sowie ANCA	Nicht nachweisbar/normwertig
<i>Urinanalytik (Spot-Urin)</i>	
Leukozyten	125/ μ l
Erythrozyten	200/ μ l
Dysmorphe Erythrozyten	Nicht nachgewiesen
Gesamteiweißausscheidung	4401 mg/g Kreatinin
Albuminausscheidung	2321 mg/g Kreatinin
<i>LDH</i> Laktatdehydrogenase, <i>ANA</i> antinukleäre Antikörper, <i>ANCA</i> antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, <i>RNA</i> „ribonucleic acid“	

Zum Zeitpunkt der Aufnahme war die Patientin in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. In der klinischen Untersuchung zeigte sich neben kutanen Verhärtungen der Hände, Arme und Unterschenkel mit begleitendem Ödem auch eine derbe Hautveränderung des gesamten Stammes sowie ein Raynaud-Phänomen (▣ **Abb. 1**). Die Herzfrequenz lag initial bei 115/min, der Blutdruck war mit 167/89 mm Hg erhöht.

Labor und Diagnostik

Die initial durchgeführten laborchemischen Untersuchungen erbrachten die in **Tab. 1** aufgeführten Ergebnisse.

In der Computertomographie des Thorax fielen beidseitige pneumonische Infiltrate, schmale Pleuraergüsse und Zeichen des interstiellen Lungenödems auf. In der transthorakalen Echokardiographie ließ sich ein zirkulärer Perikarderguss ohne hämodynamische Relevanz darstellen. Zur Diagnosesicherung wurde nach Normalisierung der Thrombozyten eine Nierenbiopsie durchgeführt (▣ **Abb. 2**).

Therapie

Aufgrund des hochgradigen Verdachts auf eine renale Krise wurde noch vor der histologischen Sicherung eine Renin-Angiotensin-Angiotensinogen-Blockade mit Captopril in niedriger Dosis von 12,5 mg/Tag begonnen. Bei Anurie war zudem die Einleitung einer Hämodialyse erforderlich. Die Therapie der Pneumonie erfolgte mit Piperacillin/Tazobactam.

Zum Ausschluss einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wurde die ADAMTS13 („a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“)-Aktivität bestimmt, die mit 21 % normwertig war. Die Stuhluntersuchungen auf Shigellen, enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) und shigatoxinproduzierende *Escherichia coli* (STEC), Serotyp O157, waren negativ, sodass auch ein STEC-HUS (hämolytisch-urämisches Syndrom) ausgeschlossen werden konnte. Ebenfalls zeigten sich keine Antikörper gegen Komplementfaktor H.

Da die Hämolyse weiterhin persistierte, wurde eine Plasmaseparation über 5 Zyklen durchgeführt. Im Anschluss wurde eine immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid (4-wöchentliches Intervall) begonnen.

Definition

Die renale Krise ist eine seltene, lebensbedrohliche Komplikation der SSc. Kennzeichnend sind eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion sowie eine neu aufgetretene oder plötzlich zunehmende arterielle Hypertonie. Bei etwa 50 % der Patienten kommt es zu einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA; [6]). Normotensi-

ve Verlaufsformen machen 10 % der Fälle aus [2].

Die Prävalenz der renalen Krise wird auf 4–15 % bei Patienten mit diffuser kutaner SSc geschätzt – das Auftreten bei der limitierten kutanen Verlaufsform ist mit 1–2 % selten [2]. Sie tritt im Gegensatz zu den schleichend progredienten Organmanifestationen der SSc akut auf und manifestiert sich meist innerhalb der ersten 5 Jahre nach Krankheitsbeginn [1].

Zahlreiche klinische, genetische und serologische Risikofaktoren für das Auftreten einer renalen Krise wurden identifiziert (Tab. 2), hierunter auch eine Steroidtherapie mit Prednisolon (> 15 mg/Tag), wie sie bei unserer Patientin vorlag.

Als klinische Differenzialdiagnosen müssen ein atypisches HUS, eine TTP, eine rapid-progressive Glomerulonephritis oder eine disseminierte intravasale Gerinnung in Betracht gezogen werden [4].

Die rasche Therapieeinleitung verbessert die Prognose. Eine wesentliche Säule der Therapie ist der Einsatz von ACE („angiotensin-converting enzyme“)-Hemmern (vorzugsweise Captopril), die neben der effektiven Blutdruckkontrolle auch einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben haben [2]. Sie sollten daher auch bei normotensiven sowie dialysepflichtigen Patienten zur Anwendung kommen. Betablocker gilt es wegen der Gefahr des Vasospasmus zu vermeiden.

Insbesondere bei Nachweis einer komplementvermittelten TMA kann eine Plasmaseparation eingesetzt werden [5]; weiterhin konnten mehrere Fallberichte eine Wirksamkeit des C5-Antikörpers Eculizumab demonstrieren [1]. Ansätze zur Antagonisierung der Endothelinachse (z. B. Bosentan, Zibotentan) sind pathophysiologisch naheliegend, endgültige Ergebnisse diesbezüglich stehen jedoch noch aus [1].

Die Prognose lässt sich entscheidend durch den Einsatz von ACE-Inhibitoren verbessern, bleibt jedoch mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 65 % ungünstig, wobei normotensive Verläufe eine besonders schlechte Prognose aufweisen [4]. Zwei Drittel der Patienten werden dialysepflich-

tig, wobei die Dauer bis zur Erholung der Nierenfunktion bis zu 2 Jahre betragen kann [1]. Eine dauerhafte Dialysebehandlung ist bei 19–40 % der Patienten notwendig [3].

Obwohl der therapeutische Einsatz von ACE-Hemmern als Mittel der Wahl gilt, scheint ein präventiver Einsatz möglicherweise mit einem ungünstigeren Outcome assoziiert zu sein und sollte unterbleiben [2]. Wichtig im Rahmen einer frühen Diagnose ist die regelmäßige Überwachung von Nierenretentionsparametern und Blutdruckwerten.

Verlauf

Unter der Therapie verbesserten sich die Hämolyseparameter deutlich: Die Fragmentozyten fielen auf 1 ‰ ab, und die LDH normalisierte sich. Der Hämoglobinwert stieg innerhalb von 3 Monaten auf 11,1 g/dl an. Eine weitere Besonderheit des vorliegenden Falles war die ausgeprägte Hypotonie, die sich während der Dialysebehandlung entwickelte und die Aufsättigung des ACE-Hemmers erschwerte. Hinweise auf eine pulmonalarterielle Hypertonie bestanden in der ergänzend durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchung nicht.

» Diagnose: renale Krise bei systemischer Sklerose mit thrombotischer Mikroangiopathie

Aufgrund der fortbestehenden Dialysepflichtigkeit kommt die Patientin für eine autologe Stammzelltransplantation oder eine CAR („chimeric antigen receptor“)-T-Zell Therapie im Rahmen einer Studienteilnahme leider nicht infrage. Aktuell werden die Möglichkeiten, eine entsprechende Therapie als individuellen Heilversuch durchzuführen, evaluiert.

Fazit für die Praxis

- Die renale Krise ist eine akute, schwerwiegende Komplikation der systemischen Sklerose (SSc).
- Kennzeichnend ist eine Triade aus arterieller Hypertonie, akuter Nierenschädigung und normalem Urnsediment – eine

Tab. 2 Risikofaktoren für die Entstehung einer renalen Krise (Auswahl)
Risikofaktoren für eine renale Krise bei SSc
Diffuse kutane systemische Sklerose
Glukokortikoide (insbesondere Dosen ≥ 15 mg/Tag Prednisolonäquivalent)
Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper

thrombotische Mikroangiopathie kann begleitend vorliegen.

- Der Einsatz von ACE(„angiotensin-converting enzyme“)-Hemmern verbessert die Prognose bei Auftreten einer renalen Krise.
- Risikofaktoren für eine renale Krise sind eine Glukokortikoideinnahme, das Vorliegen einer diffusen kutanen SSc und der Nachweis von Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörpern.
- Weitere therapeutische Optionen sind die Plasmapherese und ggf. der Einsatz von Komplementinhibitoren – insbesondere bei Vorliegen einer TMA.

a systematic literature review. *J Scleroderma Relat Disord* 6(1):21–36

4. Mouthon L, Bussone G, Berezné A et al (2014) Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 41(6):1040–1048
5. Nagamura N, Kin S (2016) Scleroderma renal crisis during intravenous cyclophosphamide pulse therapy for complicated interstitial lung disease was successfully treated with angiotensin converting enzyme inhibitor and plasma exchange. *Nagoya J Med Sci* 78(3):329–334
6. Saba L, Kassab J, Mehta V, Bari M (2022) Scleroderma renal crisis with thrombotic microangiopathy treated with eculizumab. *Cureus* 14(11):e31977

Korrespondenzadresse



C. W. Hasan

Medizinische Klinik I, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Nephrologie und Dialyse, St. Franziskus-Hospital GmbH
Hohenzollernring 70, 48145 Münster,
Deutschland
chalid.hasan@sfh-muenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.W. Hasan, M. Scheel, M.W. Baumgärtel, M. Büttner-Herold und H. Friesicke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Cole A, Ong VH, Denton CP (2023) Renal disease and systemic sclerosis: an update on scleroderma renal crisis. *Clin Rev Allergy Immunol* 64(3):378–391
2. Foocharoen C, Tonsawan P, Pongkulkiat P et al (2023) Management review of scleroderma renal crisis: an update with practical pointers. *Mod Rheumatol* 33(1):12–20
3. Kim H, Lefebvre F, Hoa S, Hudson M (2021) Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: