

Nephrologe 2021 · 16:177–180

<https://doi.org/10.1007/s11560-020-00467-x>

Online publiziert: 1. Dezember 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion
G. Wolf, Jena

L. Neumann · M. W. Baumgärtel · H. Friesicke

Medizinische Klinik I, Klinik für allgemeine Innere Medizin, Nephrologie und Dialyse, Osteologie und Rheumatologie, St. Franziskus-Hospital GmbH Münster, Münster, Deutschland

Nephrotisches Syndrom bei einer Schwangeren in der 9. SSW

Eine schwierige Entscheidung!

Anamnese und Klinik

Eine 35-jährige Patientin in der 9. Schwangerschaftswoche (SSW) wird im Juni 2020 mit Anasarka bei uns vorstellig. Seit Ende ihrer ersten Schwangerschaft im Mai 2019 habe sie unter Gewichtszunahme an den Beinen gelitten, welche sich nicht zurückbildeten; zudem habe sie einen prallen Bauch, Anasarka sowie Lidödeme entwickelt.

Zum Vorstellungszeitpunkt war die Patientin bereits anurisch. Sonographisch zeigten sich ubiquitär Aszites sowie Pleuraergüsse beidseits. Die Nieren waren beidseits unauffällig. Der Blutdruck lag bei 130/80 mm Hg. Die gynäkologische Untersuchung zeigte unauffällige Ovarien und Mammae und eine regelrechte Schwangerschaft.

Im Aufnahmelabor zeigten sich eine deutliche Hypalbuminämie von 1,15 g/dl sowie eine Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin: 439 mg/dl;

LDL[„low-density lipoprotein“]-Cholesterin: 391,3 mg/dl) Das Serumkreatinin lag bei 55,44 µmol/l (0,63 mg/dl).

Im gewonnenen Spontanurin zeigten sich eine Eiweißausscheidung von 12.827,4 mg/g Kreatinin, ein Albumin-Kreatinin-Quotient von 9507,8 mg/g Kreatinin und eine Erythrozyturie von 80/µl (ohne Nachweis dysmorpher Erythrozyten). Die folgenden immunologischen Marker waren unauffällig: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA), glomeruläre Basalmembranantikörper, Antikörper gegen Doppelstrang-DNS und die Antikörper gegen den Phospholipase-A2-Rezeptor 1 (PLA₂R).

Der Antikörper gegen THSD7A („thrombospondin type 1 domain-containing protein 7A“) war mit einem Titer von 1:10 leicht positiv. Die Infektionsserologie für HIV (humanes Immundefizienzvirus), Hepatitis B und Hepatitis C war negativ. Die antinukle-

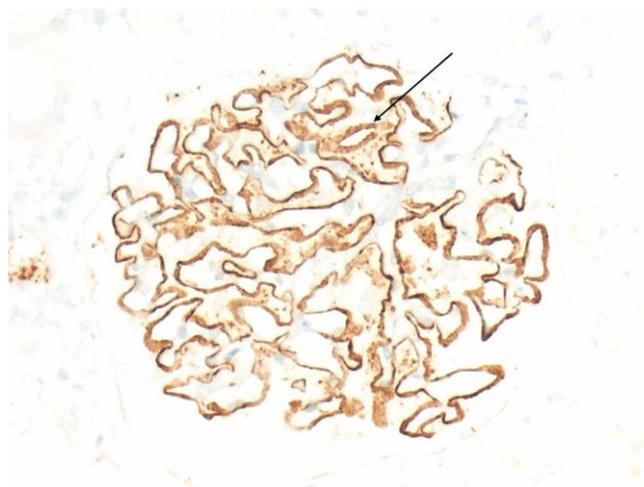


Abb. 1 ◀ Glomerulonephritis mit granulärem Aspekt an der glomerulären Basalmembran (Pfeilmarkierung). (Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. Büttner-Herold, Nephro-pathologie, Universitätsklinik Erlangen)

ären Antikörper (ANA) wiesen einen Titer von 1:2560 auf. Zudem waren die Tumormarker CA 15-3 auf 45,09 U/ml (Norm: <28,5 U/ml) und CA 125 auf 602,7 U/ml [Norm: 0–35 U/ml] erhöht.

Im Aszitespunktat konnten keine Tumorzellen nachgewiesen werden. Da aufgrund der frühen Schwangerschaft und des normalen Blutdrucks keine Präeklampsie vorlag [13], wurde ei-

ne Nierenbiopsie durchgeführt, um eine belastbare Therapieentscheidung zu treffen (siehe **Abb. 1**), deren Indikation aber streng indiziert sein sollte [11].

Wie lautet Ihre Diagnose?

Verlauf und Therapie

In der Nierenbiopsie zeigte sich in der THSD7A-Färbung das typische Bild einer THSD7A-positiven membranösen Glomerulonephritis (GN; siehe **Abb. 1**). Aufgrund der Schwangerschaft konnte die supportive Therapie eines nephrotischen Syndroms mit einem ACE(„angiotensin-converting enzyme“-Hemmer und Statinen nicht durchgeführt werden.

Initial begannen wir eine Therapie mit Furosemid und stellten bei gutem Ansprechen auf Hydrochlorothiazid um, worunter die Patientin insgesamt 27 kg Gewicht verlor. Eine orale Antikoagulation mit Marcumar war aufgrund der Schwangerschaft nicht möglich, sodass wir uns bei erhöhtem thromboembolischen Risiko für eine subkutane Antikoagulation mit Enoxaparin entschieden; daher verzichteten wir auf Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe einer (Prä-)Eklampsie [4, 16].

» Diagnose: nephrotisches Syndrom bei THSD7A-positiver membranöser Glomerulonephritis

Unter supportiven Maßnahmen zeigten sich Serumkreatinin und Eiweißausscheidung stabil, es kam jedoch zu keinem Rückgang der Proteinurie. Je nach Ansprechen, dem initialen Vorliegen von Antikörpern (PLA₂R oder THSD7A) und dem Ausmaß der Proteinurie wird die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie empfohlen [4]. Bei Schwangeren sind dies vorzugsweise aktuell Calcineurininhibitoren ([2]; vgl. hierzu **Tab. 1**).

Aufgrund des guten Ansprechens der diuretischen Therapie und der stabilen

Nierenfunktion entschieden wir uns zunächst für die Fortführung der konservativen Maßnahmen und gegen eine Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren.

Die membranöse GN ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom bei Erwachsenen in Mitteleuropa [4]. 80 % der Fälle betreffen nur die Niere und sind somit als primäre GN zu bezeichnen [5]. In 20 % der Fälle ist die Erkrankung mit anderen systemischen Erkrankungen wie Malignomen, Infektionskrankheiten oder systemischen Autoimmunerkrankungen assoziiert und als sekundäre GN zu bezeichnen. Mögliche klinische Manifestationen sind in **Tab. 2** dargestellt.

In 85 % der Fälle der primären membranösen GN liegt eine Assoziation zum PLA₂R-Antikörper vor [4]. Der THSD7A-Antikörper ist nur in 2–5 % der Fälle nachweisbar [15]. Zum aktuellen Zeitpunkt besteht der Unterschied zwischen dem Vorliegen der beiden Antikörper darin, dass der THSD7A-Antikörper eine Prädisposition für das weibliche Geschlecht sowie eine höhere Assoziation mit Malignomen aufweist [9, 14]. Bleibt eine primäre GN unbehandelt, zeigt ein Drittel der Patienten eine spontane Remission, ein Drittel erleidet eine terminale Niereninsuffizienz und ein weiteres Drittel eine nichtprogressive chronische Niereninsuffizienz [4]. Die Antikörpertiter korrelieren mit der Proteinurie, dem klinischen Verlauf sowie der Prognose [6, 8, 17].

Die Positivität für THSD7A-Antigen bzw. Antikörper (sowohl histologisch als auch immunologisch) legte den Verdacht auf ein ursächliches Malignom nahe, insbesondere bei Erhöhung von CA 15-3 und CA 125. Die Auswertung von Fallstudien ergab aber, dass 60 % der THSD7A-assoziierten GN bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten, sodass das Vorlie-

gen der Antikörper nicht primär malignomassoziiert sein muss [10]. Eine Erhöhung von CA 125 wird bei Aszites, Pleura- und Perikardergüssen nichtmaligner Ursache häufig festgestellt und eignet sich daher voranging als Verlaufssparameter bei nachgewiesenem Ovarialkarzinom [12]. Es gibt aktuell keine Hinweise dafür, dass die genannten Tumormarker durch eine Frühschwangerschaft erhöht sein könnten [7]. Generell besteht bei Schwangeren mit Nierenerkrankungen ein höheres Risiko einer Zunahme der Proteinurie sowie des Auftretens von Schwangerschaftsbluthochdruck, Präeklampsie und Eklampsie [1].

Die Erhöhung des Tumormarkers CA 125 werteten wir bei unauffälliger Punktion im Rahmen des Aszites. Da sich in der gynäkologischen Untersuchung keine Hinweise für einen Tumor ergaben, entschieden wir uns zur Verlaufskontrolle der Tumormarker, insbesondere von CA 15-3.

Die Patientin stellte sich 2 Monate nach Entlassung erneut mit Ödemen und begleitenden vaginalen Blutungen in der gynäkologischen Ambulanz unseres Hauses vor. Der THSD7A-Titer lag unverändert bei 1:10, die Proteinurie war weiterhin nicht regredient. In der 21. SSW kam es bedauerlicherweise zu einem frühzeitigen Blasensprung bei Plazenta praevia totalis und einem Verlust des Kindes.

Die Verlaufskontrolle der Tumormarker CA 125 und CA 15-3 erbrachte 6 Wochen nach Einleitung der Therapie einen vollständigen Rückgang von CA 15-3 von 45,09 U/ml auf 20,50 U/ml (Norm: <28,5 U/ml) und einen deutlichen Rückgang von CA 125 von 602,7 U/ml auf 42,14 U/ml (Norm: 0–35 U/ml), sodass diese im Rahmen der Grunderkrankung mit zu werten sein müssen. Eine leitliniengerechte Therapie der membranösen

Tab. 1 Übersicht über die Therapieoptionen in Schwangerschaft und Stillzeit. (Modifiziert nach [3])

Zu therapieren	Therapeutische Option
Immunsuppression	Prednisolon
	Azathioprin
	Calcineurininhibitoren
	Rituximab (kann in der Frühschwangerschaft erwogen werden, keine Langzeitdaten verfügbar)
	Plasmapherese
Prävention der Präeklampsie	Acetylsalicylsäure, niedrig dosiert
	Substitution von Kalzium und Vitamin D
Nephrotisches Syndrom	Niedermolekulares Heparin Furosemid

Tab. 2 Klinische Manifestationen der membranösen Glomerulonephritis. (Modifiziert nach [5])

Klinische Manifestation	Bei Diagnosestellung	Im Verlauf
Nephrotisches Syndrom	60 %	75 %
Thromboembolie	60 %	75 %
Hämaturie	50 %	65 %
Dialysepflichtige Nierenerkrankung	–	10–20 % der behandelten, 33 % der unbehandelten Patienten
Arterieller Hypertonus	30 %	Bis zu 50 %

GN war zu diesem Zeitpunkt bereits eingeleitet worden.

Fazit für die Praxis

- Die THSD7A („thrombospondin type 1 domain-containing protein 7A“)-positive membranöse Glomerulonephritis (GN) tritt bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter sehr selten auf und ist dann häufig nicht malignomassoziiert.
- Die Therapie der GN in der Schwangerschaft ist aufgrund der Kontraindikationen für viele der üblicherweise genutzten Medikamente deutlich erschwert und sollte individuell ggf. zunächst konservativ erfolgen.
- Eine Nierenbiopsie kann in diesen Fällen dazu beitragen, die Therapie zu steuern; die Indikation dazu ist streng zu stellen.

Korrespondenzadresse



L. Neumann
Medizinische Klinik I, Klinik für allgemeine Innere Medizin, Nephrologie und Dialyse, Osteologie und Rheumatologie, St. Franziskus-Hospital GmbH Münster
Hohenzollernring 72,
48145 Münster, Deutschland
LynnMaxim.Neumann@sfh-muenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Neumann, M.W. Baumgärtel und H. Friesicke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren 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 Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

- Al-Rabadi L, Ayalon R, Bonegio RG, Ballard JE, Fujii AM, Henderson JM, Salant DJ, Beck LH (2016) Pregnancy in a patient with primary membranous Nephropathy and circulating anti-PLA2R antibodies: a case report. *Am J Kidney Dis* 67(5):775–778
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G (2001) Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 71(8):1051–1055
- Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA (2017) Pregnancy and glomerular disease: a systematic review of the literature with management guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 12(11):1862–1872
- Cattran D, Brenchley P (2017) Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options. *Nephrol Dial Transplant* 32(suppl_1):i22–i29
- Couser WG (2017) Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 12(6):983–997
- Debiec H, Ronco P (2016) Immune response against Autoantigen PLA2R is not gambling: implications for pathophysiology, prognosis, and therapy. *J Am Soc Nephrol* 27(5):1275–1277
- Ercan Ş, Kaymaz Ö, Yücel N, Orçun A (2012) Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study. *Arch Gynecol Obstet* 285(3):579–584
- Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, Panzer U, Stahl RAK (2014) PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *Plos One* 9(10):e110681
- Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Wenzel U, Janneck M, Steinmetz OM, Panzer U, Harendza S, Stahl RAK (2016) A mechanism for cancer-associated membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 374(20):1995–1996
- Iwakura T, Fujigaki Y, Katahashi N, Sato T, Ishigaki S, Tsuji N, Naito Y, Isobe S, Ono M, Sakao Y, Tsuji T, Ohashi N, Kato A, Miyajima H, Yasuda H (2016) Membranous Nephropathy with an enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in a pregnant woman. *Intern Med* 55(18):2663–2668
- Piccoli GB, Daidola G, Attini R, Parisi S, Fassio F, Naretto C, Deagostini MC, Castelluccia N, Ferraresi M, Roccatello D, Todros T (2013) Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *BJOG* 120:4
- Silberstein LB, Rosenthal AN, Coppack SW, Noonan K, Jacobs IJ (2001) Ascites and a raised serum Ca 125—confusing combination. *J R Soc Med* 94(11):581–582
- Task Force on Hypertension in Pregnancy (2013) Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 122(5):1122–1131
- Timmermans SAMEG, Ayalon R, van Paassen P, Beck LH, van Rie H, Wirtz JJM, Verseput GH, Frenken LA, Salant DJ, Tervaert CJW (2013) Anti-phospholipase A2 receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 62(6):1223–1225
- Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmschen U, Dabert-Gay A-S, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G (2014) Thrombospondin type-1 domain-containing 7A

In eigener Sache

- in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 371(24):2277–2287
16. van de Logt A-E, Hofstra JM, Wetzels JF (2016) Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 9(11):1463–1478
17. de Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC (2017) A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 28(2):421–430

SPRINGER NATURE GROUP Sustainable Business Report 2020



Nachhaltigkeit bei Springer Nature

Unser Sustainable Business Report 2020 zeigt, welche Fortschritte wir in den Bereichen Umwelt, Soziales und Unternehmensführung über die letzten Jahre erzielen konnten und berücksichtigt dabei auch externe Einflüsse wie die außergewöhnliche Situation im Jahr 2020 durch die COVID-19-Pandemie. Als Unternehmen, das nachhaltig und verantwortungsvoll denkt und handelt wollen wir einen positiven Beitrag leisten. Verantwortung ist einer unserer Grundwerte und wir sind bestrebt, als nachhaltiges und ethisches Unternehmen zu handeln, das sich verpflichtet, die Auswirkungen seiner Tätigkeit auf die Umwelt zu berücksichtigen. Wir sind überzeugt, dass die von uns veröffentlichten Inhalte wichtige Gespräche und Diskussionen ermöglichen, die sich positiv auf Gesellschaft und Umwelt auswirken und wollen dieses Potential weiter ausbauen.

Im März 2020 haben wir uns dazu verpflichtet, **klimaneutral** zu werden. Bereits Ende 2020 haben wir dieses Ziel erreicht und sind – im Hinblick auf unsere Büroräumlichkeiten, Fahrzeugflotte und Geschäftsreisen – klimaneutral. Möglich wurde dies durch die erheblich gesteigerte Nutzung von Ökostrom und CO₂-Ausgleichszahlungen. Als Verlag, der aktuellste Forschungsergebnisse zum Klimawandel veröffentlicht, wollen wir außerdem die Aufmerksamkeit für dieses Thema stärken – extern, aber auch intern bei rund 10.000 Beschäftigten, die weltweit bei Springer Nature arbeiten.

Durch den Einsatz neuer **Technologien** wurden 2020 mehr als drei Milliarden Artikel und Buchkapitel über unsere Plattformen heruntergeladen und damit 50% mehr als 2019. Für uns ist Technologie der Schlüssel, um Wissen schneller, nachhaltiger und kostengünstiger für noch mehr Menschen in aller Welt verfügbar zu machen.



Mit dem QR-Code zur Kurzzusammenfassung des Nachhaltigkeitsreport.

Unsere Veröffentlichung im Jahr 2020:

- 3.000+ Zeitschriften
- 372.000+ Forschungsartikel
- 13.000+ Neue Bücher
- 100 Neue Lehrbuchreihen, die von mehr als 30 Millionen Studierenden genutzt werden