

Ein Fall von Goodpasture-Syndrom in der gerichtsärztlichen Praxis

H. CLAUSNITZER und H. MÜNTEFERING
Gerichtsmedizinisches und Pathologisches
Institut der Universität Düsseldorf (BRD)

Eingegangen am 10. Februar 1975

A Case of Goodpasture-Syndrome in Legal Medical Practice

Summary: Goodpasture's syndrome (GS) is a very rare diagnosis in forensic post-mortem examinations. This casereport shows, that GS should always be considered as cause of sudden natural death of young adults, if merely unusual disseminated pulmonary hemorrhages represent the essential findings at autopsy. The final diagnosis of GS is made by microscopic evidence of additional diffuse hemosiderosis of the lungs and proliferative glomerulonephritis.

Zusammenfassung: Im gerichtsärztlichen Sektionsgut ist das Goodpasture-Syndrom (GS) als Todesursache eine sehr seltene Diagnose. Der hier mitgeteilte Fall zeigt, daß das GS als Ursache des plötzlichen natürlichen Todes junger Erwachsener immer dann in Betracht gezogen werden sollte, wenn eigenartige disseminierte Lungenhämorrhagien den wesentlichen makroskopischen Autopsiebefund ausmachen. Der definitive Beweis für das Vorliegen des GS wird durch den mikroskopischen Nachweis einer zusätzlichen diffusen Lungenhämosiderose und einer gleichzeitig vorhandenen proliferativen Glomerulonephritis erbracht.

Key words: Goodpasture Syndrom - plötzlicher natürlicher Tod

Das von E.W. Goodpasture vor mehr als 50 Jahren zuerst beschriebene und später nach ihm benannte Syndrom ist bisher durch rund 180 Fälle in der angloamerikanischen und deutschsprachigen Literatur bestätigt worden. Wir hatten jetzt einen solchen Fall gerichtsärztlich zu sezieren.

Morphologisch ist das Goodpasture-Syndrom (GS) durch intrapulmonale Blutungen, Lungenhämosiderose und proliferierende Glomerulonephritis, klinisch durch Husten, Hämoptoe, Anämie, Hämaturie und Proteinurie gekennzeichnet. Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Der Verlauf ist progredient und fast ausnahmslos deletär. Die Erkrankten sterben meistens im 3. Lebensjahrzehnt. Der Tod kann plötzlich eintreten.

Pathogenetisch handelt es sich beim GS um eine Autoimmunkrankheit, wobei nicht bekannt ist, wie die Auto-Antikörper entstehen und warum sie persistieren. Denkbar ist (BERG, 1973), daß Haptene mit körpereigenen Substanzen ein neues Antigen bilden oder, daß Kreuzreaktionen mit Mikroorganismen, deren Antigen-

determinanten Ähnlichkeit mit denen menschlicher Gewebe haben, auftreten oder daß Mikroorganismen Antigendeterminanten an der Zelloberfläche verändern oder direkt die Antikörper bildende Zelle schädigen. Nach LERNER *et al.* (6) und LERNER u. DIXON (7) könnte eine Auto-Antikörperbildung möglicherweise auch dadurch zustandekommen, daß glomeruläre Basalmembransubstanzen infolge einer Störung der Schutzfunktion der Harnwege Zugang zu dem Antikörper bildenden System erlangen und zur Entwicklung von Autoantikörpern mit allen ihren Konsequenzen führen; denn in tierexperimentellen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß Substanzen der glomerulären Basalmembran auch normalerweise schon in minimalen Mengen mit dem Harn ausgeschieden werden und bei Reinjektion solcher Substanzen eine Autosensibilisierung gegenüber Nierengewebe ausgelöst wird. GOOD (3) nimmt als Entstehungsmodus der Autoantikörper gegen Niere bei GS an, daß es im Zuge von Lungenläsionen durch unbekannte Primärnoxen zunächst zur Bildung von Autoantikörpern gegen pulmonale Basalmembranen kommt, die dann auch eine gekreuzte Reaktivität mit verwandten Substanzen der glomerulären Basalmembranen besitzen und zur Glomerulonephritis führen. Dabei ist die gleichartige lineare Ablagerung von γ -Globulinen entlang der glomerulären Basalmembran pathognomonisch für Nephritiden durch Antikörper gegen Niere (ROTHER, 1970). BERG (2) hält für wahrscheinlich, daß den Autoimmunkrankheiten primär ein Immundefekt zugrunde liegt und daß das die Krankheit determinierende Ereignis von der Art der jeweiligen exogenen Noxe (z.B. Virus) bestimmt wird. Eine weitere wesentliche Voraussetzung wird in der genetisch bedingten Disposition gesehen (MÜNTEFERING 1969, BERG 1973).

Eigener Fall

20-jährige Sekretärin wurde morgens in der elterlichen Wohnung tot im Bett von ihren Eltern aufgefunden. Aus Nase und Mund verliefen angetrocknete blutige Abrinnsuren zum Nacken hin, wo im Bettzeug ebenfalls ein etwa tellergroßer angetrockneter Blutfleck war, wenig wässrig-blutiger Inhalt auch in einem neben dem Bett stehenden Eimer. Totenflecken fanden sich lediglich an den rückwärtigen Körperpartien. Zeichen irgendwelcher Gewalteinwirkung fehlten.

Die Eltern erklärten, ihre Tochter sei nie ernstlich krank gewesen, habe aber stark geraucht, bis zu 50 Zigaretten am Tag. Sechs Wochen vor ihrem Tod sei sie wegen eines grippalen Infektes vom Arzt für 8 Tage krank geschrieben worden. Danach habe sie wieder voll gearbeitet, gelegentlich über Kopfschmerzen und Husten geklagt und im Sputum hin und wieder geringe Blutbeimengungen beobachtet. Den Arzt habe sie deshalb nicht noch einmal aufgesucht, da sie sich nicht krank fühlte und diese banalen Beschwerden als Restzustand der eben durchgemachten Grippe deutete. Den letzten Abend vor ihrem Tode habe sie in durchweg guter gesundheitlicher Verfassung mit ihrem Freund verbracht, habe getanzt und sei gegen Mitternacht wieder zu Hause gewesen. Etwa 7 Stunden später wurde sie tot aufgefunden.

Bei der gerichtlichen Obduktion der 20 Jahre alt gewordenen Frau wurden hochgradige, mit Blutungen einhergehende Veränderungen des Lungengewebes fest-

gestellt, die fast sämtliche Lappen beider Lungen betrafen und mit einer Verfestigung der Lungen einhergingen. Die Lungen waren voluminös, steif und in den blutungsfreien Bezirken leicht rostbraun verfärbt. In der Luftröhre und in den Bronchien fand sich blutigwässriger, z.T. etwas schaumiger Inhalt.

Außer diesen Lungenveränderungen fanden sich eine vergrößerte Milz, ein muskelstarkes Herz (links bis zu 1,5 cm, rechts bis zu 0,5 cm dick) und Transsudat in beiden Brustfellhöhlen (li 600 ml, re. 200 ml). Alle übrigen Organe waren makroskopisch unauffällig. Eine Schwangerschaft lag nicht vor. Irgendwelche Anhaltspunkte für einen Tod aus nicht natürlicher Ursache waren nicht vorhanden.

Mikroskopische Organbefunde (Auszug)

Die Schnittpräparate sämtlicher *Lungenlappen* zeigen in allen Alveolen und Ductus alveolares massenhaft eisenpigmentbeladene Makrophagen (Abb. 1a) sowie unterschiedlich große Mengen teils älterer, teils frischer Erythrozyten. Gelegentlich sind die Lungenkapillaren sinusartig erweitert, andere Kapillaren weisen herdförmig fibrinoide Wandnekrosen auf (Abb. 1b). Im Interstitium ebenfalls Eisenpigmentablagerungen und herdförmige Ödeme. In den Bereichen mit besonders starker Siderose sind die elastischen Fasern des Lungengerüsts plump und aufgesplittert, zuweilen ist ein Mangel an elastischen Fasern zu beobachten. Vorwiegend in den kleinen Arterien erscheinen die elastischen Fasern frakturiert und aufgesplittert. Vereinzelt sind die Alveolarwandungen durch Anlagerung membranartigen hyalinen Materials verbreitert.

Beide *Nieren* zeigen zahlreiche Glomerula mit vorwiegend fokaler Proliferation der Endothelien und der Mesangiumzellen (Abb. 2). Seltener finden sich Wucherungen des parietalen Kapselblattes mit Halbmondbildungen. Häufig bestehen Adhäsionen zwischen den Kapillarschlingen oder zwischen den Schlingen und den Deckzellen der Kapseln. Mit der PAS-Färbung kommt eine Verdickung (Abb. 3), stellenweise auch eine Aufspaltung der Basalmembranen zur Darstellung, vereinzelt finden sich Einlagerungen PAS-positiver Substanzen zwischen Kapselmembran und Deckepithel. Die Epithelien der proximalen Tubuli zeigen eine trübe Schwellung. In den Kanälchenlichtungen liegen Eiweißzylinder. Periglomerulär besteht eine geringe Fibrose des Interstitiums.

Zusammenfassende Beurteilung

Goodpasture-Syndrom mit herdförmigen fibrinoiden Nekrosen der Alveolarkapillaren, ausgedehnten rezidivierten Blutungen und Häm siderose der Lungen sowie subakuter, vorwiegend proliferativer Glomerulonephritis.

DISKUSSION

Das Goodpasture-Syndrom (GS) ist pathologisch-anatomisch durch die Trias intrapulmonale Blutungen, Lungenhäm siderose und proliferative Glomerulone-

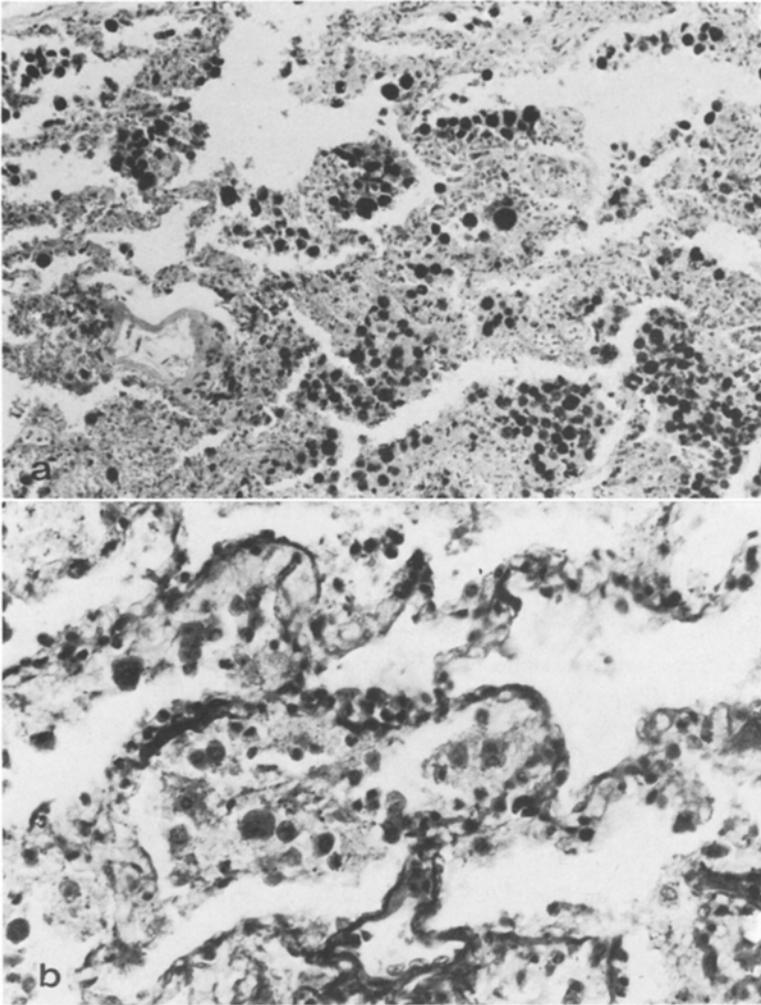


Abb. 1a. Chronisch-recidivierte Lungenblutungen mit schwerer Hämosiderose. Berliner Blau-Reaktion, Vergr. 125-fach

Abb. 1b. Ektasie und herdförmige fibrinoide Wandnekrosen der Lungenkapillaren. Herdförmiger Schwund und partielle Vergrößerung der elastischen Fasern der Lunge. Elastica van Gieson, Vergr. 310-fach

phritis gekennzeichnet. Als charakteristisch gilt ferner eine fibrinoide Nekrose der Alveolarkapillaren (MCCAUGHEY u. THOMAS 1962, OTTO u. BREINIG 1967).

Die Erkrankung beginnt in der Regel mit Symptomen von seiten der Lungen (REUBI 1968). Der Beginn kann aber auch so diskret sein, daß die Erkrankung

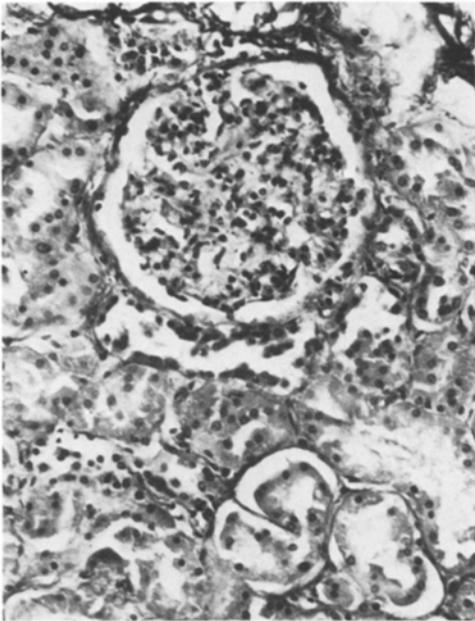


Abb. 2. Subakute proliferative Glomerulonephritis mit Adhäsionen zwischen Kapillarschlingen und Deckepithel der Bowman'schen Kapsel. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

gar nicht bemerkt oder nicht genügend beachtet wird, wie es katamnestisch auch in unserem Falle gewesen ist: Blut im Sputum wurde zwar beobachtet, aber als unerheblich im Anschluß an eine Grippe mißgedeutet. Ob und inwieweit dem grippalen Infekt in unserem Fall eine Bedeutung für den Krankheitsverlauf zukommt, wissen wir nicht, da Einzelheiten nicht eruiert werden konnten. GOODPASTURE (4) und BENOIT *et al.* (1) sehen die in ihren Fällen von dem fulminanten Stadium des GS aufgetretenen Infekte als möglichen auslösenden Faktor an.

Nach den Prodromalerscheinungen kommt es gewöhnlich plötzlich zur pulmonalen Massenblutung und/oder zur Oligo-Anurie mit Urämie. Bei unserem Falle standen die Lungenveränderungen im Vordergrund. Erst die histologischen Organuntersuchungen zeigten dann auch die glomeruläre Nierenschädigung. Hierbei kann als Leitsymptom (LANGE u. RÖTTGER, 1972) eine herdförmige fibrinoide Nekrose der Glomerulumschlingen angesehen werden. Wir haben aber schon Fälle von eindeutigem GS ohne solche Veränderungen beobachtet. Bei dem hier vorgestellten Fall bestand die Nierenschädigung im wesentlichen in einer intrakapillären proliferativen Glomerulonephritis ohne Kapillarwandnekrosen. Die Diagnose GS

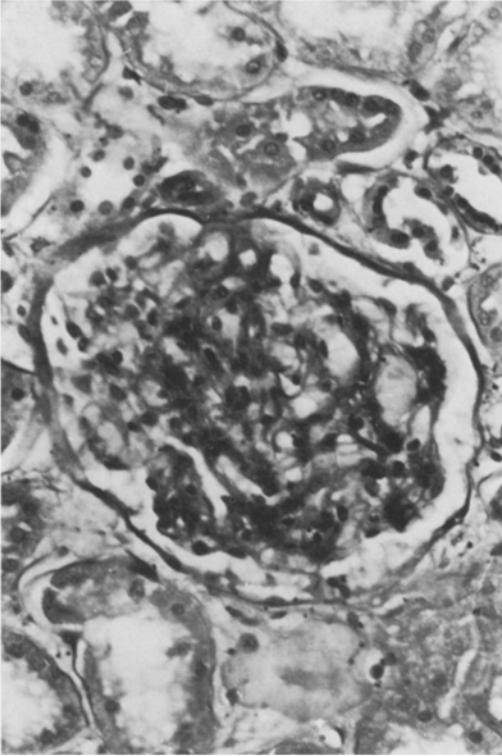


Abb. 3. Starke Verdickung der Basalmembranen der Glomerulumkapillaren und herdförmige Kapsel-synechien bei subakuter Glomerulonephritis. PAS, Vergr. 310-fach

läßt sich nach LANGE u. RÖTTGER (12) schon aus der weitgehend spezifischen Lungenerkrankung und der Tatsache einer gleichzeitigen glomerulären Nierenbeteiligung zweifelsfrei stellen.

Da der perakute Verlauf und auch der plötzliche Tod bei GS keine seltenen Ereignisse darstellen, ist es naheliegend anzunehmen, daß derartige Fälle gerade auch im gerichtsärztlichen Bereich gelegentlich vorkommen. Bei Lungenveränderungen mit Hämorrhagien sollten deshalb grundsätzlich auch die Nieren, selbst wenn sie makroskopisch unverändert erscheinen, histologisch untersucht werden.

LITERATUR

1. BENOIT, F.L., RULON, D.B., THEIL, G.B., DOOLAN, P.D., WATTEN, R.H.: Good-pasture's syndrome. A clinicopathologic entity. *Amer. J. Med.* 37, 424 (1964)

2. BERG, P.A.: Theorien zur Entstehung von Autoimmunkrankheiten. *Med. Klin.* 68, 1205 (1973)
3. GOOD, R.A.: Experimental and clinical experiences with chemical suppression of immunity. Grabar-Miescher (Hrsg.) *Immunopathology V.* Stuttgart-Basel: Benno Schwabe 1967
4. GOODPASTURE, E.W.: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Amer. J. med. Sci.* 158, 863 (1919)
5. LANGE, H.P., RÖTTGER, P.: Die "Goodpasture-Glomerulonephritis", eine Herdnephritis mit erkennbarer Spezifität. *Virchows Arch. Path. Anat.* 358, 61 (1973)
6. LERNER, R.A., GLASSOCK, R.J., DIXON, F.J.: The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J. exp. Med.* 126, 989 (1967)
7. LERNER, R.A., DIXON, F.J.: The induction of acute glomerulonephritis in rabbits with soluble antigens isolated from homologous and autologous urine. *J. Immunol.* 100, 1277 (1968)
8. MC CAUGHEY, W.T.E., THOMAS, B.J.: Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis. The relation of pulmonary hemorrhage to certain types of glomerular lesions. *Amer. J. clin. Path.* 38, 577 (1962)
9. MÜNTEFERING, H., HILSCHER, W., MIESE, A.: Über eine Familie mit Goodpasture-Syndrom, Alport-Syndrom und Asthma bronchiale. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 2637 (1969)
10. OTTO, H., BREINING, H.: Lungenbeteiligung an rheumatischen Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung des Goodpasture Syndroms. *Prax. Pneumol.* 20, 594 (1966)
11. REUBI, F.: Die Glomerulonephritis bei Lungenhämosiderose (Goodpasture-Syndrome). In: Schwiegk, H. (Hrsg): *Handb. Inn. Med.* Bd. VIII, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
12. ROTHER, K.: Autoaggression gegen Niere. *Med. Welt* 22, 1029 (1972)

Prof. Dr. H. MÜNTEFERING
Pathologisches Institut
D - 4000 Düsseldorf
Moorenstr. 5
Bundesrepublik Deutschland