

Zur Frage der sekundären Oxalose

H. BANKL und H. REGELE

Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. CHIARI)

(Eingegangen am 3. Oktober 1966)

LARGIADER und ZOLLINGER haben im Jahre 1960 in der ersten einschlägigen Übersicht des deutschen Schrifttums 41 Fälle von Oxalose der Literatur und 8 eigene Fälle bearbeitet. Seither häufen sich die Mitteilungen (GASSER und WUKETICH) und bereits über 100 Fälle sind bei HOCKADAY et al. angeführt, die sich besonders eingehend mit der Biochemie dieser Erkrankung beschäftigt haben. Die *Pathogenese* ist letztlich noch ungeklärt. Bei dieser primären Oxalose wird eine recessiv autosomal gebundene erbliche Störung des Glycinabbaues angenommen, die zu einer gesteigerten Bildung von Oxalsäure führt und damit in eine Sackgasse des Aminosäureabbaues, da Oxalsäure im Organismus nicht weiter gespalten werden kann. Ob bei der Oxalose auch eine Hyperoxalämie besteht, konnte noch nicht geklärt werden.

In diesem Zusammenhang gewinnen jene Kristallbildungen besonderes Interesse, welche bei der histologischen Untersuchung von Nieren an *Urämie Verstorbener* immer wieder auffallen. Systematisch wurden sie von BEDNAR, MACALUSO und BENNET untersucht. Sie konnten die Erfahrungstatsache untermauern, daß bei schweren Nierenveränderungen mit Urämie Kristalle in einem hohen Prozentsatz in den Nieren, seltener auch in anderen Organen gefunden werden können. Stichprobenartig durchgeführte röntgendiffraktometrische oder chemische Untersuchungen haben die Kristalle *stets* als Calcium-Oxalat-Monohydrat, mineralogisch als Whewellit bezeichnet, ausgewiesen. Dabei wurden auch die von ALLAN als Leucinkristalle beschriebenen Formationen als Calcium-Oxalat erkannt. Damit war der Begriff der *sekundären urämischen Oxalose* geboren.

Ein besonders interessanter einschlägiger Fall hat uns bewogen, auf das Problem der sekundären Oxalose und deren Beziehungen zur primären Oxalose näher einzugehen.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte:

42jährige Frau, bei der Anfang 1964 eine chronische Nephritis festgestellt wurde. Daneben bestand seit 1961 das Bild einer primär chronischen Polyarthrit. Hochgradige Einschränkung der Nierenleistung mit einer Kreatinin-Clearance von 18 ml. Rest-N 96 mg-%. Zunächst Besserung unter konservativer Behandlung. März 1965 wegen chronisch-progredienter Urämie insgesamt 5 Dialysen. Serumelektrolyte waren, abgesehen von einer leichten Hypokaliämie, nicht wesentlich verändert. Rest-N 3 Tage vor dem Tod 90,4 mg-%. Während der 5. Dialyse Kammerflimmern und Tod.

Auszug aus dem *Sektionsprotokoll* (Sekt.-Prot. Nr. 605/65, Obduzent Prof. KUCSKO):

Die Lungen stark ödematös, blutarm. Das Herz vergrößert, 11:11,5 cm messend, links-konfiguriert. Das Herzfleisch blaßbraun, fest, ödematös. Subepikardial im Bereiche der linken Kammer im Herzmuskel zahlreiche oft perlschnurartig aneinandergereihte kleinste, höchstens hirsekorngröße, gelblichweiße Herdchen von mörtelartiger Beschaffenheit. Alle Herzhöhlen stark dilatiert. Leber und Milz ohne gröbere Veränderungen. Die Nebennieren

vollkommen entfettet. Die Nieren verkleinert, 9:4,5:3 cm messend, die Oberfläche andeutungsweise granuliert. Keine grobe Narbenbildung. Die Rinde gelblichgrau, das Mark blaßgraurot. Nierenbecken, harnableitende Wege und Organe des kleinen Beckens o. B., insbesondere keine Konkrementbildungen. Der Magen-Darmtrakt mit anämischer Schleimhaut. Keine deutlich ausgeprägte urämische Gastroenterocolitis.

Histologisch in den Nieren kaum noch intakte Glomerula zu erkennen. An den wenigen erhaltenen finden sich Verklebungen der Schlingen untereinander und mit der Kapsel und wiederholt schmale Lunettenbildungen am parietalen Blatt der Bowmanschen Kapsel. Die Kanälchen teils atrophisch, teils hypertroph. In ihrer Lichtung häufig kristalline doppeltbrechende Gebilde, an die gelegentlich Fremdkörperriesenzellen angelagert sind. Innerhalb

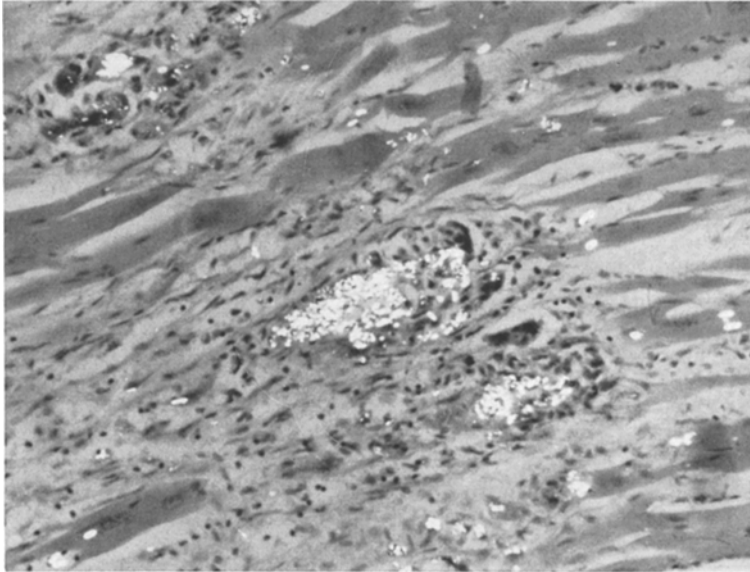


Abb. 1. Calcium-Oxalatablagerungen mit interstitieller granulomatöser Myocarditis in der Vorderwand des linken Ventrikels. Gekreuzte Polarisationsfilter, Vergrößerung ca. 72fach

von Glomerula keine und im dichter rundzellig durchsetzten, mäßig verbreiterten Interstitium nur ganz vereinzelt Kristalle.

Zur Sicherung der chemischen Natur dieser Kristalle haben wir eine röntgendiffraktometrische Untersuchung vornehmen lassen, welche Calcium-Oxalat-Monohydrat ergab. [Die Untersuchung wurde von Herrn Dr. GRÜNBERG vom Pathologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Wien (Vorstand Prof. Dr. H. KÖHLER) durchgeführt, wofür wir ihm herzlich danken.]

Nach diesem histologischen Befund liegt somit eine *glomerulonephritische Schrumpfniere* vor mit mäßig dichter Einlagerung von Calcium-Oxalatkristallen.

In Schnitten vom *Myokard* des linken Ventrikels, teilweise entsprechend den makroskopisch weißlich erschienenen Herdchen, zunächst das Bild einer schweren diffusen interstitiellen Myocarditis, die dadurch charakterisiert ist, daß sich neben einer ziemlich dichten chronisch entzündlichen Infiltration zahlreiche und oft dicht nebeneinanderliegende granulomatöse Areale finden. Diese sind aufgebaut aus histiocytären Zellelementen, Lymphocyten, sowie mehrkernigen Riesenzenen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen, die an kristalline Massen angelagert sind, bzw. solche in ihrem Cytoplasma enthalten (Abb. 1). Polarisationsoptisch zeigt sich eine außerordentliche Dichte der Kristallablagerungen im Interstitium. Darüber hinaus aber auch auffälligerweise reichlich Einlagerungen

kleiner Kristalle in unveränderte Herzmuskelfasern (Abb. 2). Analoge Veränderungen im muskulären Kammerseptum und in geringerem Ausmaß im Myokard des rechten Ventrikels. Röntgendiffraktometrisch erwiesen sich diese Kristalle ebenfalls als Calcium-Oxalat-Monohydrat.

Bisher wurden die Kristalle bei der sekundären Oxalose als fast durchwegs reaktionslos im Myokard gelegen beschrieben. Nur BEDNAR erwähnt gelegentlich angedeutete kleinste histiocytäre Granulome und nur in den Fällen von SLAMA bzw. HAHLOWEG und ORF sind auch größere Fremdkörpergranulome beschrieben. In

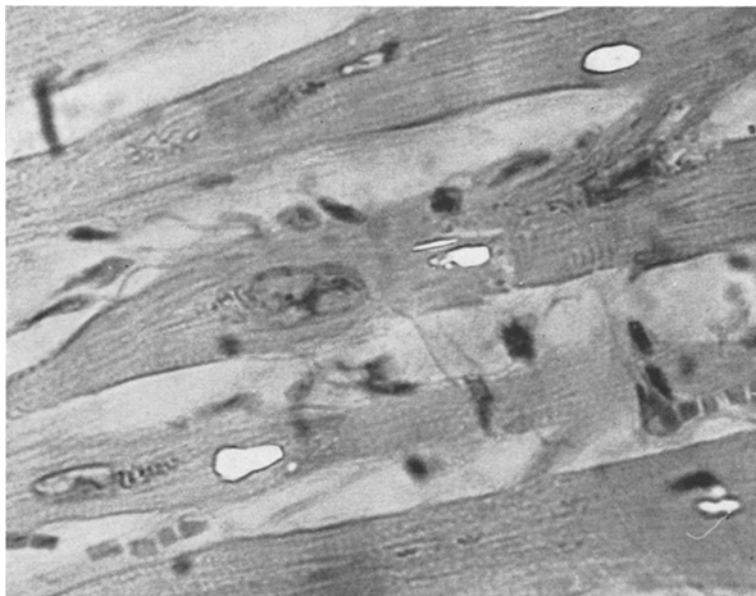


Abb. 2. Calcium-Oxalatkristalle in unveränderten Herzmuskelfasern. Gekreuzte Polarisationsfilter, Vergrößerung ca. 350fach

beiden Fällen handelte es sich aber um primäre Oxalosen. Es dürfte sich also bei unserem Fall nicht nur um die schwerste bisher beobachtete „Calcium-Oxalat-Myocarditis“ handeln, sondern auch um die erste im Rahmen einer *sekundären* Oxalose aufgetretene. Die Möglichkeit, daß die ungewöhnlich schwere interstitielle Entzündung auch außerhalb der Granulome auf eine gleichzeitig bestehende interstitielle Myocarditis zurückzuführen wäre, an die in Anbetracht der bestehenden rheumatischen Anamnese mit primär chronischer Polyarthritits auch zu denken wäre, ist im Hinblick auf das histologische Bild jedoch auszuschließen.

Wir haben, durch diesen Fall aufmerksam geworden, aus dem histologischen Material des Obduktionsgutes die Nierenschnitte von 100 an Urämie verstorbenen Fällen untersucht und dabei 45mal Kristalle nachweisen können. In 10 Fällen waren sie in dichter Lage vorhanden, 5mal sogar sehr dicht gelegen, unter dem Bild des sog. Sternenhimmels. In 25 von diesen 100 Fällen konnten wir auch das Myokard nachuntersuchen und fanden 5mal vereinzelt und reaktionslos kristalline Ablagerungen in den Herzmuskelfasern. Ein Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen der Literatur ergibt eine recht gute Übereinstimmung, wenn auch die durchschnittliche Häufigkeit der Kristalle in Urämienieren dort etwas

höher, nämlich bei 61% liegt. BEDNAR konnte in 10% der Urämiefälle auch Kristalle im Herzen nachweisen.

Viel verwunderlicher als die Fremdkörperreaktion mit Granulombildung um die Kristalle erscheint uns gerade deren reaktionslose Lage in unveränderten Herzmuskelfasern (Abb. 2). Es fanden sich aber auch intracellulär gelegene Kristalle als sehr typischer Befund in Epithelien der Tubuli contorti I. Ordnung in der Niere. Dabei lagen ganz kleine doppeltbrechende Gebilde zunächst im Cytoplasma intakter Epithelzellen (Abb. 3a). Etwas größere Kristalle sodann werden

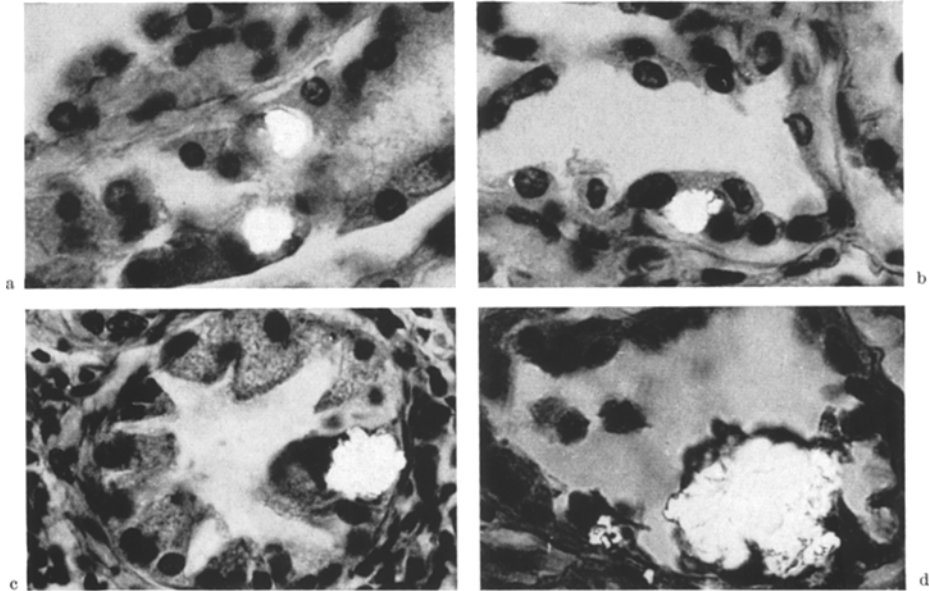


Abb. 3a—d. Entstehung von Kristallkomplexen in der Niere. Erläuterungen im Text. Teilweise gekreuzte Polarisationsfilter, Vergrößerung ca. 350fach

von vermehrten Epithelzellen umgeben (Abb. 3b), bis schließlich epitheliale Riesenzellen auftreten, die an die Kristallformationen angelagert sind (Abb. 3c). Dadurch entstehen knopfförmig in die Tubuluslichtung vorspringende Gebilde (Abb. 3d), die aber noch nicht als Kristallzylinder anzusprechen sind. Erst wenn sie in die Lichtung abgestoßen werden, entstehen die typischen Kristallkonglomerate bzw. Kristallzylinder. In Abb. 3a—d wurde die chronologische Reihenfolge der Kristallzylinder zusammengestellt, wie sie sich aus den zahlreichen typischen Einzelbeobachtungen zwanglos zusammenstellen läßt. Diese Stadien sind oft nebeneinander in ein und demselben Kanälchen anzutreffen. Eine Zerstörung der Basalmembran mit Übertritt der Kristalle in das Interstitium konnte auch bei gezielter Suche niemals festgestellt werden. Wahrscheinlich führen erst größere Kristallkonglomerate durch Druck zum Untergang von Kanälchen, ein Mechanismus, der von anderen Arten der Nierenzylinder her bekannt ist. Diese unsere lichtmikroskopischen Untersuchungen stehen demnach sehr gut mit den elektronenoptischen Befunden von GALLE im Einklang, der bei der experimentellen Oxalose der Ratte eine intracelluläre Bildung von Calcium-Oxalatkristallen nachweisen konnte. Wieso es aber gerade im Herzmuskel zum Auftreten von derartigen Kristallen gekommen ist, vermögen wir nicht zu entscheiden.

Was haben nun die Fälle der *sekundären Oxalose* Gemeinsames, das eine pathogenetische Deutung erlauben würde? Folgende Möglichkeiten müssen dabei berücksichtigt werden:

1. Art des Nierenleidens, 2. Schwere und Dauer desselben, 3. Anurie, 4. Urämie.

ad 1. Ein Zusammenhang mit der Art des Nierenleidens konnte weder in der Literatur noch in unseren eigenen Untersuchungen von 45 Urämiefällen mit Kristallablagerungen in den Nieren aufgedeckt werden. Die festgestellten Nierenveränderungen gliederten sich dabei in meistens, aber nicht immer chronisch entzündliche Nephritiden, schwere Nephrosen, sowie pyelonephritische und auch vasculäre Prozesse.

ad 2. Auffälligerweise bestand in unserem Untersuchungsgut auch kein Zusammenhang mit der Schwere und Dauer der erwähnten übergeordneten Nierenveränderungen.

ad 3. Anurie lag in vielen der untersuchten Fälle vor, doch sei ausdrücklich betont, daß ebenso viele Fälle mit zum Teil auch länger dauernder Anurie keine Zeichen sekundärer Oxalose boten. Die Unfähigkeit oder zumindest die herabgesetzte Fähigkeit der Nieren zur Ausscheidung der *physiologisch* anfallenden geringen Menge an Oxalsäure kann somit nicht als hinlängliche Erklärung für die kristalline Ausfällung derselben angenommen werden. Es muß ein erhöhter Anfall von Oxalsäure vorhanden sein und damit einer der bei der primären Oxalose diskutierten Mechanismen des Aminosäureabbaues.

ad 4. Übereinstimmend wird nur die Urämie als fast obligat bei der sekundären Oxalose angesehen, doch besteht keineswegs ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Rest-N und dem Ausmaß oder der Häufigkeit der Kristallablagerungen. Wann und warum durch die Urämie eine Störung des Glycinabbaues eintritt, kann nicht gesagt werden. Erhöhter Eiweißabbau und verminderter Eiweißaufbau, somit also vermehrtes Auftreten und verminderte Wiederverwendung von Glycin, wie sie bei der Urämie vorkommen, könnte dabei eine Rolle spielen.

Zusammenfassung

Es wird über einen Fall von sekundärer Oxalose berichtet, der durch ungewöhnlich ausgedehnte, vielfach mit Granulombildung einhergehende Ablagerungen von Calcium-Oxalatkrystallen auch im Herzen besonders auffiel. Dabei lassen sich in den nur kleinste Kristalle enthaltenden Herzmuskelfasern morphologische Veränderungen noch nicht nachweisen. Die Häufigkeit des Vorkommens von Calcium-Oxalatkrystallen in der Niere bei sekundärer Oxalose wird auf Grund des eigenen Untersuchungsgutes mit 45% ermittelt. Kausalgenetische Überlegungen machen nur für die Urämie einen gewissen Zusammenhang wahrscheinlich.

Secondary Oxalosis

Summary

Histological analysis of a case of secondary oxalosis in a 43 year old woman is reported with unusual deposition of calcium-oxalate crystals in the heart: calcium-oxalate crystals were found deposited in large interstitial granulomas and in unaltered muscle fibres. In 100 cases of uremia, selected from the autopsy material, the incidence of secondary oxalosis is 45%.

Literatur

- ALLEN, A. C.: The kidney. New York: Grune & Stratton 1951.
- BEDNAR, B., A. JIRASEK, J. STEJSKAL u. M. CHYTIL: Die sekundäre uraemische Oxalose. Zbl. allg. Path. path. Anat. **102**, 289 (1961).
- BENNETT, B., and C. ROSENBLUM: Identification of calcium oxalate crystals in the myocardium in patients with uremia. Lab. Invest. **10**, 947 (1961).
- GALLE, P.: Oxalose renale experimentale. Etude au microscope electronique et par spectrographie des rayons X. Nephron **1**, 158 (1964).
- GASSER, G., u. S. WUKETICH: Oxalose. Dtsch. Arch. klin. Med. **209**, 257 (1964).
- HAHLWEG, G., u. G. ORF: Sog. fibroplastische Myocarditis bei Oxalose. Path. et Microbiol. (Basel) **29**, 1 (1966).
- HOCKADAY, T. D. R., J. E. CLAYTON, E. W. FREDERICK, and L. H. SMITH: Primary hyperoxaluria. Medicine (Baltimore) **43**, 315 (1964).
- LARGIADER, F., u. H. U. ZOLLINGER: Oxalose. Virchows Arch. path. Anat. **333**, 368 (1960).
- MACALUSO, M. P., and N. O. BERG: Calcium oxalate crystals in kidneys in acute tubular nephrosis and other renal diseases with functional failure. Acta path. scand. **46**, 197 (1959).
- SLAMA R. JOSSE, F., and B. ANTOINE: Manifestations myocardiques de l'oxalose. Arch. Mal. Cœur **53**, 917 (1960).

Dr. H. BANKL und Dr. H. REGELE
Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität
A 1090 Wien, Spitalgasse 4