

Renale Mastocytose und sekundärer Aldosteronismus

I. DÉVÉNYI, L. SZÜCS, D. TESSMANN und H. SCHILL

Pathologisch-Anatomisches Institut der Medizinischen Universität Debrecen
(Vorstand: Prof. Dr. P. ENDES)

Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie der Universität Rostock
(Direktor: Prof. Dr. A. BIENENGRÄBER)

Eingegangen am 28. Februar 1968

Renal Mastocytosis and Secondary Aldosteronism

Summary. The number of mast-cells in the renal cortex was determined in 41 cases of hepatic cirrhosis with ascites. In more than half of the cases there was a definite increase in mastcells as compared to normal and arteriolosclerotic kidneys.

The renal mastocytosis was considered a compensatory reaction counteracting the disturbed salt and water metabolism resulting from a secondary aldosteronism. The renal mastocytosis probably exerted its effect by means of heparin production on the basis of the aldosteron-inhibiting and/or renin-inhibiting action of heparin.

Zusammenfassung. Es wurde der Mastzellgehalt der Nierenrinde bei 41 Fällen von Lebercirrhose mit Ascites untersucht. Im Vergleich zu normalen und arteriolosklerotischen Kontrollnieren wurde in mehr als der Hälfte der Lebercirrhosefälle ein deutlicher Anstieg der Mastzellen gefunden.

Die renale Mastocytose wird als kompensatorische Reaktion zum Ausgleich des gestörten Salz-Wasser-Haushaltes bei sekundärem Aldosteronismus gedeutet. Der Wirkungsmechanismus der Mastocytose ist wahrscheinlich auf die Heparinproduktion zu beziehen, die unter bestimmten Voraussetzungen die Aldosteronsekretion relativ hemmen kann.

Aus neueren experimentellen und klinischen Untersuchungen geht hervor, daß Heparin oder heparinoide Verbindungen eine Hemmung der Aldosteronsekretion bewirken (VALLENT et al., 1964; CONN et al., 1966; GANONG et al., 1966; ABBOT et al., 1966a), die sich morphologisch durch eine Verschmälerung der suprarenalen Zona glomerulosa unter Verkleinerung der Kernvolumina kennzeichnet (VALLENT et al., 1964; ABBOT et al., 1966b). Bei Patienten mit primärem Aldosteronismus reduzieren die genannten Substanzen die Aldosteronsekretion (CONN et al., 1966).

Unser eigenes Anliegen geht auf eine Beobachtung von DÉVÉNYI (1967) zurück, der bei einem Conn-Syndrom-Fall einen deutlichen Anstieg der Mastzellen in der Nierenrinde konstatierte und auf die Möglichkeit hinwies, daß die renale Mastocytose eine kompensatorische Reaktion auf den Aldosteronismus darstelle. Wenig später beschrieben SEALY et al. (1967) die hemmende Wirkung des Heparins auf die Reninaktivität. Es bestand daher ein ausreichender Anlaß, die renale Mastzellenreaktion bei Aldosteronismus systematisch zu untersuchen. Da uns Fälle von primären Aldosteronismus in ausreichender Zahl nicht zur Verfügung standen, wurden aus dem Obduktionsmaterial Lebercirrhosen mit Ascites als Grundlage für einen sekundären Aldosteronismus herangezogen.

Material und Methode

Es wurden die Nieren von 41 obduzierten Lebercirrhosefällen mit Ascites (24 ♂, 17 ♀; Durchschnittsalter 55,8 Jahre) untersucht. Dabei handelte es sich um 26 portale, 12 postnekrotische, 2 biliäre Cirrhosen und 1 Pigmentcirrhose.

Zur histologischen Darstellung der Mastzellen diente die Methode nach AHLQVIST (1960); ihre Auszählung erfolgte nach MILLS et al. (1958). Die Ergebnisse beziehen sich auf die durchschnittliche Zellzahl pro cm^2 Nierengewebe. Es wurden ausschließlich Mastzellen in entzündungs- und fibrosefreien Rindenabschnitten berücksichtigt. Zellen in arteriosklerotischen Narben und um größere Gefäße wurden nicht gewertet.

Zur Kontrolle wurden analog 29 nicht dekompensierte essentielle Hypertoniefälle mit Arteriosklerose der Nieren untersucht. Als normale Kontrollfälle dienten die Nieren von 10 gesunden jungen Erwachsenen mit plötzlichem Unfalltod.

Bei den Lebercirrhosefällen wurde der Grad der Granulierung der juxtaglomerulären Zellen, der sog. juxtaglomeruläre Index (JGI), nach HARTROFF und HARTROFT (1953) unter Anwendung der kombinierten Trichromfärbung (ENDES, 1954) bestimmt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Mastzellbestimmung sind in Abb. 1 dargestellt. Wir fanden keine Mastzellen in den Nierenrinden der gesunden jungen Erwachsenen. Der Mastzellgehalt in arteriosklerotischen Nieren überschritt nie 100 Zellen/ cm^2 .

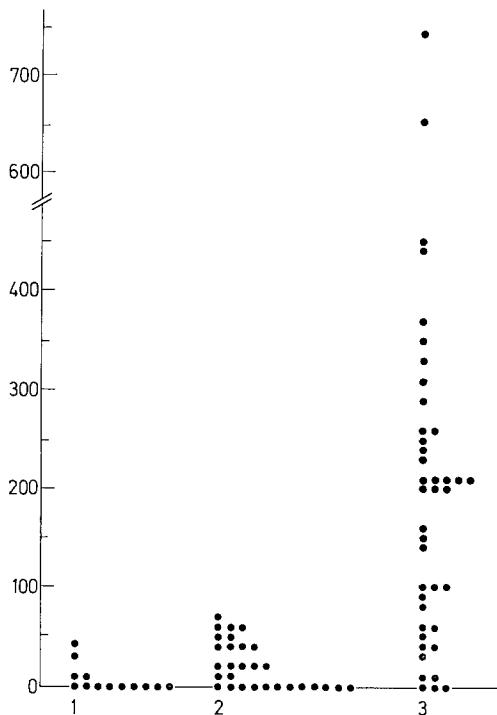


Abb. 1

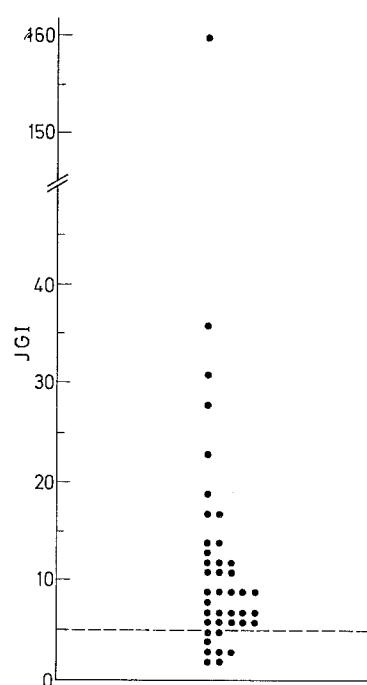


Abb. 2

Abb. 1. Mastzellen/ cm^2 in der Nierenrinde. 1 bei normalen Kontrollen, 2 bei arteriosklerotischen Kontrollen 3 bei Lebercirrhosen mit Ascites

Abb. 2. Verteilung des juxtaglomerulären Index (JGI) bei Lebercirrhosen mit Ascites

Die Mastzellzahl der 41 Cirrhosefälle variierte beträchtlich. Im Hinblick auf den Mastzellgehalt der beiden Kontrollgruppen erschien es uns gerechtfertigt, eine

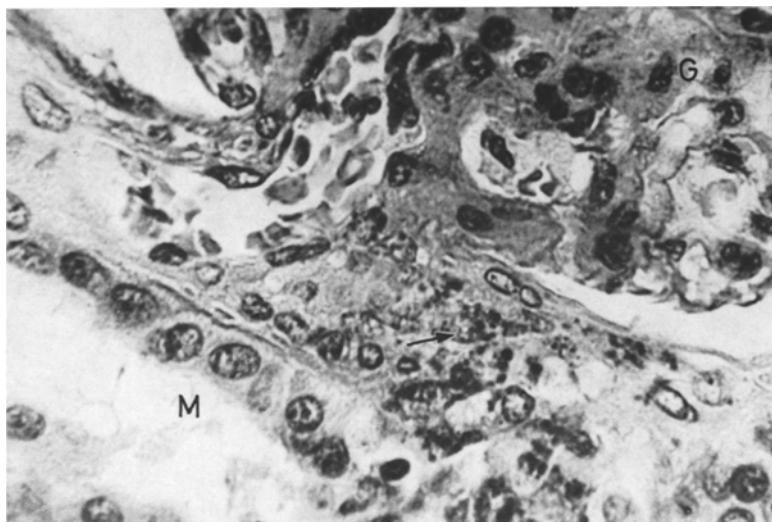


Abb. 3. Stark granulierte juxtaglomeruläre Zellen (↗) in einem hyperplastischen juxtaglomerulären Apparat. JGI: 160,3% (41jährige Frau, atrophische Lebercirrhose). *G* Glomerulum, *M* Macula densa. Kombinierte Trichromfärbung (Endes). Vergr. 750fach.

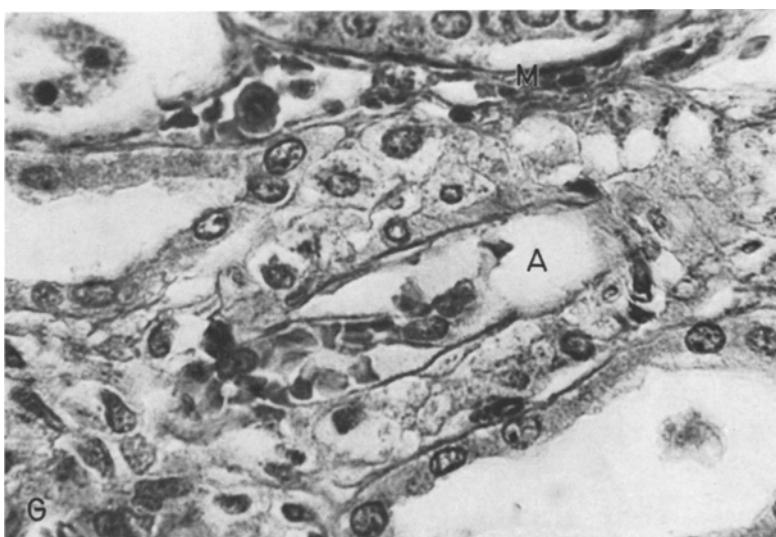


Abb. 4. Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates mit spärlichen Granula. JGI: 9,15% (21jähriger Mann, atrophische Lebercirrhose). *G* Glomerula, *M* Macula densa, *A* afferente Arteriole. Kombinierte Trichromfärbung (Endes). Vergr. 750fach

Zellzahl über $200/\text{cm}^2$ als Anstieg zu werten. Danach hat in 22 Cirrhosefällen der Mastzellgehalt der Nierenrinde zugenommen. Es waren keine Beziehungen zur Form der Cirrhose, zu Oesophagusvaricenblutungen und zur Ascitesmenge (die nach mehrfachen Punktionen oft nicht exakt festzulegen war), zu erkennen.

Die Mehrzahl der Cirrhosefälle zeigte einen Anstieg des JGI (Abb. 2), wenn wir beim Menschen den Normalwert um 5% zu Grunde legen. Der in der Regel

vorhandene, aber unterschiedliche Anstieg des JGI ging immer mit einer deutlichen Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates (JGA) einher. Sie äußerte sich in einer Zunahme der Epitheloidzellen im Bereich der afferenten Arteriolen und der Goormaghtighsche Zellen, sowie in der Vergrößerung der Macula densa. Unter den Epitheloidzellen der afferenten Arteriolen fanden sich häufig vacuolierte, aber von „unspezifischen“ Granulationen (BIAVA u. WEST, 1966a und b; BIAVA, 1967) freie Elemente oder große Zellformen mit schaumiger Plasmastruktur (Abb. 3 und 4).

Diskussion

Die normale Nierenrinde ist nach STAEMMLER (1921) nahezu frei von Mastzellen, wie unsere Untersuchungen an normalen Kontrollfällen bestätigen. Da STAEMMLER (1921), PAVONE-MACALUSO (1960) und FERNEX (1961) einen Anstieg der Mastzellen in der Niere bei fibrosierenden Prozessen nachwiesen, wurde für unsere Fragestellung zusätzlich die Untersuchung von arteriosklerotischen Kontrollnieren erforderlich.

Unter Zugrundelegung des Grenzwertes von 200 Zellen/cm² ist in über der Hälfte der Lebercirrhosefälle ein Anstieg der Mastzellen in der Nierenrinde zu verzeichnen. Will man die Mastocytose als kompensatorische Reaktion bei sekundärem Aldosteronismus ansehen, erhebt sich die Frage, warum nur ein Teil der Fälle mit Mastzellproliferation reagiert. Die Ursache dürfte unseres Erachtens in der Heterogenität des Untersuchungsmaterials liegen, das sich hinsichtlich Verlaufsdauer, Stärkegrad und Typ des einzelnen Cirrhosefalles und bezüglich der Kreislaufdekompensation sehr unterschiedlich zusammensetzt. Alle diese Faktoren bestimmen jedoch grundlegend das Ausmaß der Störung im Salz-Wasserhaushalt und nehmen demzufolge Einfluß auf das Anlaufen und den Grad der Mastzellreaktion.

Die Untersuchung des JGA weist ebenfalls auf die Heterogenität unseres Cirrhosematerials hin. Übereinstimmend mit anderen Autoren (GLIEDMANN et al., 1966; BROWN et al., 1966; FISHER und HELLSTROM, 1966; GANTT, 1967) fanden wir einen erhöhten JGI. Sein Anstieg liegt in der Abnahme des Serumnatriumgehaltes bei vasculär dekompensierten Cirrhosen bedingt, da das Natrium sich extravasal-interstitial verlagert. Die resultierende Hypovolämie bewirkt zusammen mit der Hyponaträmie eine verstärkte Reninfreisetzung und eine Erhöhung des JGI (WOLFF, 1964; SLATER, 1964; CONN et al., 1965; FRASER et al., 1966; GANTT, 1967). In unserem Material ist die im allgemeinen deutliche Hyperplasie des JGA teils von einer schwachen, teils von einer starken Granulation begleitet, wobei deren quantitative Unterschiedlichkeit in ihrer Bedeutung für den Funktionsstand des Systems gegenwärtig noch nicht zu übersehen ist.

Die sog. juxtaglomeruläre Zellzahl (JGCC), eingeführt von TURGEON und SOMMERS (1961) und auch von anderen Autoren verwendet (SCHINDLER und SOMMERS, 1966; MITUS und TOYAMA, 1964), wurde ebenfalls von uns bestimmt; aber wir halten diese Methode für eine objektive Zellzählung ebenso wie BARAJAS et al. (1967) ungeeignet.

Es erscheint naheliegend, daß die renale Mastocytose den gestörten Salz-Wasser-Haushalt bzw. die Hyperaldosteronämie durch eine Heparinproduktion regulativ zu beeinflussen vermag. Die Heparinwirkung soll in einer Hemmung der Aldosteronsekretion (ABBOT et al., 1966a und b; GANONG et al., 1966; VALLENT

et al., 1964; CONN et al., 1966) oder der Reninaktivität (SEALEY et al., 1967) bestehen. Eine direkte Hemmung der Aldosteronsekretion durch die renale Mastocytose ist wenig wahrscheinlich, da ihr Angriffspunkt in der Nebennierenrinde liegen müßte. Auch bei einem Fall von Conn-Syndrom fand DÉVÉNYI (1967) eine Proliferation von Mastzellen nur in der Niere. Deshalb möchten wir annehmen, daß bei der renalen Mastocytose die *reninhemmende* Wirkung des Heparins im Vordergrund steht. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang der klinischerseits beobachtete erhebliche Anstieg der Plasmareninaktivität bei Lebercirrhose mit Aldosteronismus (KLAUS et al., 1967). Dieser erhöhte Reninspiegel kann allerdings bei Lebercirrhose mit beeinträchtigter Leberzellfunktion das Aldosteron-System nicht entscheidend beeinflussen, da die geschädigte Leber kein ausreichendes Reninsubstrat bildet (GOULD et al., 1966; SKEGGS et al., 1967). Die bestehende Hyperaldosteronämie dürfte sich vielmehr aus der ungenügenden Inaktivierung des Aldosterons durch die Insuffizienz der Leber bei normaler Sekretionsrate erklären (CHEVILLE et al., 1966; FLOOD et al., 1967; WOLFF et al., 1966; LAULER, 1966; WOLFF, 1964; GANONG et al., 1966; BLEDSOE et al., 1966). Wenn diese Vorstellung zutrifft, kann die renale Mastocytose keine regulative Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System ausüben.

Ebensowenig scheint die Mastocytose der Nierenrinde beim Conn-Syndrom auf das Renin-Angiotensin-System regulativ einzuwirken, da bei diesem die reninproduzierenden Elemente der Niere völlig inaktiv sind.

Trotzdem möchten wir in der renalen Mastocytose eine kompensatorische Reaktion des Organismus bei tiefgreifender Störung des Salz-Wasser-Haushaltes vermuten, die mittels Heparinbildung unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. normale Leberzellfunktion) die Aldosterinsekretion hemmen kann. Es erscheint uns daher erforderlich, die Mastzellreaktion bei verschiedenen Formen des Aldosteronismus weiterhin zu prüfen und die Beziehung von Heparin zur Aldosteron- und Reninsekretion zu verfolgen.

Literatur

- ABBOT, E. C., A. G. GORNALL, D. J. A. SUTHERLAND, M. STIEFEL, and J. C. LAIDLAW: The influence of a heparin-like compound on hypertension, electrolytes and aldosterone in man. Canad. med. Ass. J. **94**, 1155—1164 (1966a).
- , F. C. MONKHOUSE, J. W. STEINER, and J. C. LAIDLAW: Effect of a sulfated mucopolysaccharide (RO 1—8307) on the zona glomerulosa of the rat adrenal gland. Endocrinology **78**, 651—654 (1966b).
- AHLQVIST, J.: Liver mast cell counts during development of cirrhosis of the liver in rats on a low protein, high fat diet. Acta path. microbiol. scand., Suppl. 142, **50** (1960).
- BARAJAS, L., A. N. LUPU, J. J. KAUFMANN, H. LATTA, and M. H. MAXWELL: The value of the renal biopsy in unilateral renovascular hypertension. Nephron **4**, 231—247 (1967).
- BLAVA, C. G.: Ultrastructural observations on the morphogenesis of nonspecific granules in human juxtaglomerular and renal vascular cells. Circulat. Res., Suppl. II, **20—21**, 47—67 (1967).
- , and M. WEST: Fine structure of normal human juxtaglomerular cells. II. Specific and nonspecific cytoplasmic granules. Amer. J. Path. **49**, 955—979 (1966a).
- — Fine morphology of human juxtaglomerular cells in patients with benign essential hypertension. Lab. Invest. **15**, 1902—1920 (1966b).

- BLEDSOE, T., G. W. LIDDLE, A. RIONDEL, D. P. ISLAND, D. BLOOMFIELD, and B. SINCLAIR-SMITH: Comparative fates of intravenously and orally administered aldosterone: Evidence for extrahepatic formation of acid-hydrolyzable conjugate in man. *J. clin. Invest.* **45**, 264—269 (1966).
- BROWN, J. J., A. F. LEVER, D. L. DAVIES, and J. I. S. ROBERTSON: Renin and angiotensin. A survey of some aspects. *Postgrad. med. J.* **42**, 153—176 (1966).
- CHEVILLE, R. A., J. A. LUETSCHER, E. W. HANCOCK, A. J. DOWDY, and G. W. NOKES: Distribution, conjugation, and excretion of labeled aldosterone in congestive heart failure in controls with normal circulation: Development and testing of a model with an analog computer. *J. clin. Invest.* **45**, 1302—1316 (1966).
- CONN, J. W., D. R. ROVNER, and E. L. COHEN: Normal and altered function of the renin-angiotensin-aldosterone system in man. *Ann. intern. Med.* **63**, 266—284 (1965).
- — —, and J. E. ANDERSON, JR.: Inhibition by heparinoid of aldosterone biosynthesis in man. *J. clin. Endocr.* **26**, 527—532 (1966).
- DÉVÉNYI, I.: Renal mastocytosis in a case of Conn's syndrome. *J. clin. Path.* **20**, 672 (1967).
- ENDES, P.: Kombinált trichrom festés. *Kisér. Orvostud.* **6**, 479—481 (1954).
- FERNEX, M.: Die Mastzellenzahl in ihrer Beziehung zur Atherosklerose. Pathologisch-geographische und klinische Beobachtungen, unterstützt von Hautbiopsien. *Helv. med. Acta* **28**, 534—540 (1961).
- FISHER, E. R., and H. R. HELLSTROM: Evaluation of indices of juxtaglomerular cells and zona glomerulosa in human and experimental cirrhosis. *J. Lab. clin. Med.* **67**, 199—208 (1966).
- FLOOD, C., C. GHERONDACHE, G. PINCUS, J. F. TAIT, S. A. S. TAIT, and S. WILLOUGHBY: The metabolism and secretion of aldosterone in elderly subjects. *J. clin. Invest.* **46**, 960—966 (1967).
- FRASER, R., V. H. T. JAMES, J. J. BROWN, D. L. DAVIES, A. F. LEVER, and J. I. S. ROBERTSON: Changes in plasma aldosterone, cortisol, corticosterone, and renin concentration in a patient with sodium-losing renal disease. *J. Endocr.* **35**, 311—320 (1966).
- GANONG, W. F., E. G. BIGLIERI, and P. J. MULROW: Mechanismus regulating adrenocortical secretion af aldosterone and glucocorticoids. *Recent Progr. Hormone Res.* **22**, 381—430 (1966).
- GANTT, C. L.: Pathophysiology of hypertension. *Med. Clin. N. Amer.* **51**, 3—14 (1967).
- GLIEDMAN, G. L., R. I. RYZOFF, J. F. MULLANE, B. LERNER, L. FOX, and K. E. KARLSON: Effect of experimental biliary obstruction on the juxtaglomerular apparatus, peripheral plasma aldosterone, and ascites. *Amer. J. Surg.* **111**, 138—146 (1966).
- GOULD, A. B., L. T. SKEGGS, and J. R. KAHN: Measurement of renin and substrate concentrations in human serum. *Lab. Invest.* **15**, 1802—1813 (1966).
- HARTROFT, PH. M., and W. S. HARTROFT: Studies on renal juxtaglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate. *J. exp. Med.* **97**, 415—427 (1953).
- KLAUS, D., A. HEIZMANN u. P. SADOWSKI: Ergebnisse von Bestimmungen des Plasma-Renins *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 2114—2120 (1967).
- LAULER, D. P.: Preoperative diagnosis of primary aldosteronism. *Amer. J. Med.* **41**, 855—863 (1966).
- MILLS, J., G. STRICKLAND, and J. C. PATERSON: The validity of tissue mastcell counts in postmortem material. *Arch. Path.* **66**, 330—334 (1958).
- MITUS, W. J., and K. TOYAMA: Experimental renal erythrocytosis. Role of the juxtaglomerular apparatus. *Arch. Path.* **78**, 658—664 (1964).
- PAVONE-MACALUSO, M.: Tissue mast cells in renal diseases. *Acta path. microbiol. scand.* **50**, 337—346 (1960).
- SCHINDLER, A. M., and S. C. SOMMERS: Diabetic sclerosis of the renal juxtaglomerular apparatus. *Lab. Invest.* **15**, 877—884 (1966).
- SEALEY, J. E., J. N. GERLEN, J. G. G. LEDINGHAM, and J. H. LARAGH: Inhibition of renin by heparin. *J. clin. Endocr.* **27**, 699—705 (1967).
- SKEGGS, L. T., K. E. LENTZ, A. B. GOULD, H. HOCHSTRASSER, and J. R. KAHN: Biochemistry and kinetics of the renin-angiotensin system. *Fed. Proc.* **26**, 42—47 (1967).

- SLATER, J. D. H.: The hormonal control of the body sodium. Postgrad. med. J. **40**, 479—496 (1964).
- STAEMMLER, M.: Untersuchung über Vorkommen und Bedeutung der histogenen Mastzellen im menschlichen Körper unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Frankfurt. Z. Path. **25**, 391—435 (1921).
- TURGEON, C., and S. C. SOMMERS: Juxtaglomerular cell counts and human hypertension. Amer. J. Path. **38**, 227—241 (1961).
- VALLENT, K., J. FACHET, M. PALKOVITS u. I. DÉVÉNYI: Über die Wirkung der Heparin-behandlung auf das histologische Bild der Nebennierenrinde und auf den Index der juxtaglomerulären granulierten Zellen im Nierengewebe. Z. Zellforsch. **63**, 728—734 (1964).
- WOLFF, H. P.: Aldosteron und Aldosteronismus. Neue Ergebnisse und Erfahrungen. Klin. Wschr. **42**, 711—722 (1964).
- L. BETTE, H. BLAISE, G. DÜSTERDIECK, J. JAHNECKE, T. KOBAYASHI, F. KRÜCK, D. LOMMER, and H. SCHIEFFER: Role of aldosterone in edema formation. Ann. N.Y. Acad. Sci. **139**, 285—294 (1966).

Dozent Dr. I. DÉVÉNYI
Pathologisches Institut der Medizinischen Universität
Debrecen 12 (Ungarn)