

Feinstrukturelle Aspekte der menschlichen Glomerulonephritis II. Proliferative Glomerulonephritis bei Kindern

SH. TAKEBAYASHI*, W. GIESE, G. MANITZ, D. B. v. BASSEWITZ
und H. THEMANN

Pathologisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. W. Giese), Abteilung für Medizinische Ultrastrukturforschung im Institut für Medizinische Physik (Direktor: Prof. Dr. G. Pfefferkorn) der Wilhelms-Universität Münster und Medizinische Klinik und Poliklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. W. H. Hauss)

Eingegangen am 1. März 1971

Ultrastructural Aspects of the Human Glomerulonephritis

II. Proliferative Glomerulonephritis in Children

Summary. Using electronmicroscopic techniques, 42 kidney biopsies from children suffering with persistent ("postakute Form", Bohle, 1964) and chronic proliferative glomerulonephritis were studied. Although glomerulonephritis in children has a milder course compared with adults, the same morphological alterations were found.

The persistent ("postakute Form", Bohle, 1964) proliferative glomerulonephritis is pathomorphologically characterized by electron dense deposits in the mesangium and capillary basement membranes.

There was no morphological difference between idiopathic nephrosis and nephrotic glomerulonephritis. The thickening of the capillary basement membranes in nephrosis depends on the duration of albuminuria. The deposits in mesangium or in capillary basement membranes are less severe than in adults.

Zusammenfassung. 42 Nierenbiopsien von Kindern mit persistierender (postakute Form nach Bohle, 1964) und chronischer proliferativer Glomerulonephritis wurden elektronenmikroskopisch untersucht. Obwohl die Glomerulonephritis bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen einen abgeschwächten Verlauf hat, zeigen sich dennoch dieselben charakteristischen morphologischen Veränderungen.

Die persistierende (postakute) proliferative Glomerulonephritis ist pathomorphologisch durch elektronendichte Ablagerungen im Mesangium und in den Basalmembranen der Capillarschlingen charakterisiert. Häufig ist dieses Krankheitsbild mit einem nephrotischen Syndrom verbunden.

Zwischen idiopathischer Nephrose und nephrotischer Glomerulonephritis können keine morphologischen Unterschiede festgestellt werden. Die Basalmembranverdickung der Capillarschlingen ist bei bestehender Nephrose abhängig von der Dauer der Albuminurie.

Quantitativ sind die Ablagerungen im Mesangium oder in den Basalmembranen der Capillarschlingen geringer ausgeprägt als bei Erwachsenen.

Einleitung

Entzündliche Veränderungen in den Capillarschlingen der Glomerula werden bei der Untersuchung von Nierenpunktionsmaterial als morphologisches Substrat der Glomerulonephritis erwartet, auch wenn die Erkrankung mit der Trias der akuten Nephritis oder mit latenter Albuminurie begonnen hat (Bohle, 1964). Auf

* Dozentenstipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung.

der anderen Seite konnten verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, daß sich das feinstrukturelle Bild dieser Erkrankung bei Kindern anders als bei Erwachsenen darstellt, und zwar besonders dann wenn ein nephrotisches Syndrom vorliegt (Farquhar, 1959; Fiashi u. Mitarb., 1956; Movat u. Mitarb., 1959). Für dieses Krankheitsbild wurden Begriffe wie „Lipoidnephrose Typ 1“ (Bell, 1950), „minimum change“ (Burch, 1962), Fußprozeß-Typ (Churg u. Mitarb., 1965) geprägt. Die membranöse Glomerulonephritis wurde jedoch von den oben angeführten Autoren nicht von der proliferativen Form abgegrenzt. Wenn auch ein nephrotisches Syndrom vorliegt, so ist doch die proliferative Glomerulonephritis sowohl beim Kind als auch beim Erwachsenen das beherrschende Krankheitsbild.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Unterschiede zwischen der Glomerulonephritis beim Erwachsenen und beim Kind gezeigt werden, indem die Ergebnisse mit vorhergehenden Befunden verglichen werden (Takebayashi u. Mitarb., 1971).

Material und Methode

Das diesen Untersuchungen zugrunde liegende Material entstammt der Kinderklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität. Es wurde in der Zeit von 1967—1970 gewonnen, nachdem klinisch der Verdacht einer Glomerulumerkrankung mit Ausnahme eines Diabetes mellitus oder eines Lupus erythematoses vorlag. Die Punktionszyliner wurden 1 Monat bis zu mehr als 1 Jahr nach Krankheitsbeginn gewonnen. In der überwiegenden Zahl der Fälle erfolgte die Punktionszyliner mehrere Monate nach Krankheitsbeginn. 32 Fälle mit insgesamt 42 Nierenbiopsien konnten elektronenmikroskopisch ausgewertet werden. Voraussetzung war das Vorhandensein von 3 oder mehr Glomerula im Dünnschnitt. Parallel zu den elektronenmikroskopischen Untersuchungen erfolgte die lichtmikroskopische Befunderhebung an Hand von Paraffinschnitten.

Die für die elektronenmikroskopische Untersuchung bestimmten Punktionszyliner wurden sofort nach der Entnahme in 2,25% Glutaraldehyd (0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,4) 2 Std bei 4° C fixiert und 24 Std in dem angegebenen Puffer gewässert. Die Nachfixierung erfolgte in 1,33% Osmiumsäure. Nach der Entwässerung wurde das Gewebe in Epon 812 eingebettet. Zur Orientierung wurden Toluidinblau gefärbte Semidünnschnitte verwandt. Die Dünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert. Zur Durchmusterung der Präparate wurde ein Siemens-Elmiskop I benutzt.

Für die Diagnose und Klassifizierung wurden folgende elektronenmikroskopische Kriterien verwandt:

Membranöse (perimembranöse Form nach Bohle, 1964) *Glomerulonephritis*: ausgeprägte Verdickung der Basalmembranen der Glomerulumschlingen und die im angelsächsischen Schrifttum als „tooth comb“ bezeichneten Ablagerungen im Epimembraneum oder an der epithelialen Seite der Basalmembranen der Capillaren.

Exsudative nekrotisierende (perakute Form nach Bohle, 1964) *Glomerulonephritis*: Exsudative Zerstörung der Capillarschlingen mit massiven oder linearen Ablagerungen von elektronendichitem Material in Verbindung mit zahlreichen Entzündungszellen.

Persistierende (postakute Form nach Bohle, 1964) *proliferative Glomerulonephritis*: Elektronendichte Ablagerungen im Mesangium und in den Basalmembranen der peripheren Capillarschlingen. Proliferation der Zellen des Mesangiums, Verdickung des Mesangiums und der Basalmembranen der Capillarschlingen. Verschieden stark ausgeprägte Sklerosierung.

Chronische proliferative Glomerulonephritis: Zusätzlich zu den Erscheinungen der persistierenden (postakuten) proliferativen Glomerulonephritis Ablagerungen mit abnehmender Elektronendichte, die schließlich der Elektronendichte der Basalmembranen entsprechen.

Die Kriterien für ein nephrotisches Syndrom sind: 1. Andauernde Proteinurie (über 3,5 g/Tag); 2. Hypoproteinämie (Gesamtproteine unter 6,0 g-%); 3. Hypoalbuminämie (unter 3 g-%) sowie 4. gelegentlich auftretende Hypercholesterinämie (über 250 mg-%) und 5. gelegentlich auftretende Ödeme.

Die Kriterien für ein seminephrotisches Syndrom sind: 1. leichte bis mäßige Albuminurie (1—2 g/Tag), 2. eine leichte Hypoproteinämie und 3. Hypoalbuminämie.

Ergebnisse

Die leichte Form der Glomerulonephritis macht in unserem Untersuchungsmaterial 66,7% aus, wobei mehr als die Hälfte der Fälle einen chronischen Verlauf zeigt. Nur 3,3% zeigten die schwere Form der Erkrankung.

Von 9 persistierenden (postakuten) Glomerulonephritisfällen gingen 4 mit einem nephrotischen Syndrom einher. Bei der chronischen Glomerulonephritis bestand in 6 Fällen ein nephrotisches Syndrom (Tabelle).

Tabelle. *Material und Einteilung der Fälle*

| | |
|---|--------|
| Persistierende (postakute) proliferative Glomerulonephritis | 9 (4) |
| leichte Form | 8 (3) |
| mittelschwere Form | 1 (1) |
| schwere Form | — |
| Chronische, proliferative Glomerulonephritis | 21 (6) |
| leichte Form | 12 (2) |
| mittelschwere Form | 8 (3) |
| schwere Form | 1 (1) |
| Exsudative, nekrotisierende (perakute) Glomerulonephritis | 1 — |
| Membranöse (perimembranöse) Glomerulonephritis | 1 (1) |
| Summe | 32 |

() = mit nephrotischem Syndrom.

Die unterschiedliche Basalmembranbreite der Capillarschlingen wird in Abb. 8 dargestellt. Die Basalmembran ist in den Fällen, die ein typisches nephrotisches Syndrom zeigen, mehr als 300 nm dick.

Unregelmäßige Verdickung des Mesangiums und verschiedene Grade der Verschmelzung der Fußfortsätze konnten bei lichtmikroskopisch abgegrenzten Fällen mit „minimum changed proliferative glomerulonephritis“ nachgewiesen werden (Abb. 1). Es zeigen sich jedoch zwei verschiedene Typen mit oder ohne elektronendichte Ablagerungen. Im Mesangium werden wenig elektronendichte Ablagerungen nachgewiesen (Abb. 1). Zellproliferationen und stärker ausgeprägte elektronendichte Ablagerungen im Mesangium und in den Basalmembranen sind charakteristisch für die leichte oder gemäßigte Form der chronischen Glomerulonephritis. Ausgeprägte Ablagerungen finden sich oft in der Mesangiummatrix (Abb. 2). In fortgeschrittenen Fällen sieht man eine Verdickung des Mesangiums und der Basalmembran der Capillarschlingen. Die Capillarschlingen sind oftmals miteinander verklebt und das Glomerulum wird sklerosiert (Abb. 3). Eine exakte Zuordnung der Zellen ist in diesen Fällen schwierig. Vorwiegend werden Podocyten und Mesangiumzellen nachgewiesen. Zahlreiche elektronendichte Zellfragmente und Lipoidtropfen können in ihnen festgestellt werden. Die Basalmembran der Bowmanschen Kapsel ist verdickt durch eine Vermehrung der kollagenen Fasern, die mit einer perikapsulären Fibrose verbunden ist (Abb. 3). Das elektronendichte Material wird bei persistierender (postakuter) Glomerulonephritis vorwiegend im Mesangium als amorphe Ablagerungen gefunden. Sehr selten konnte dieses Material in den Basalmembranen der peripheren Capillaren

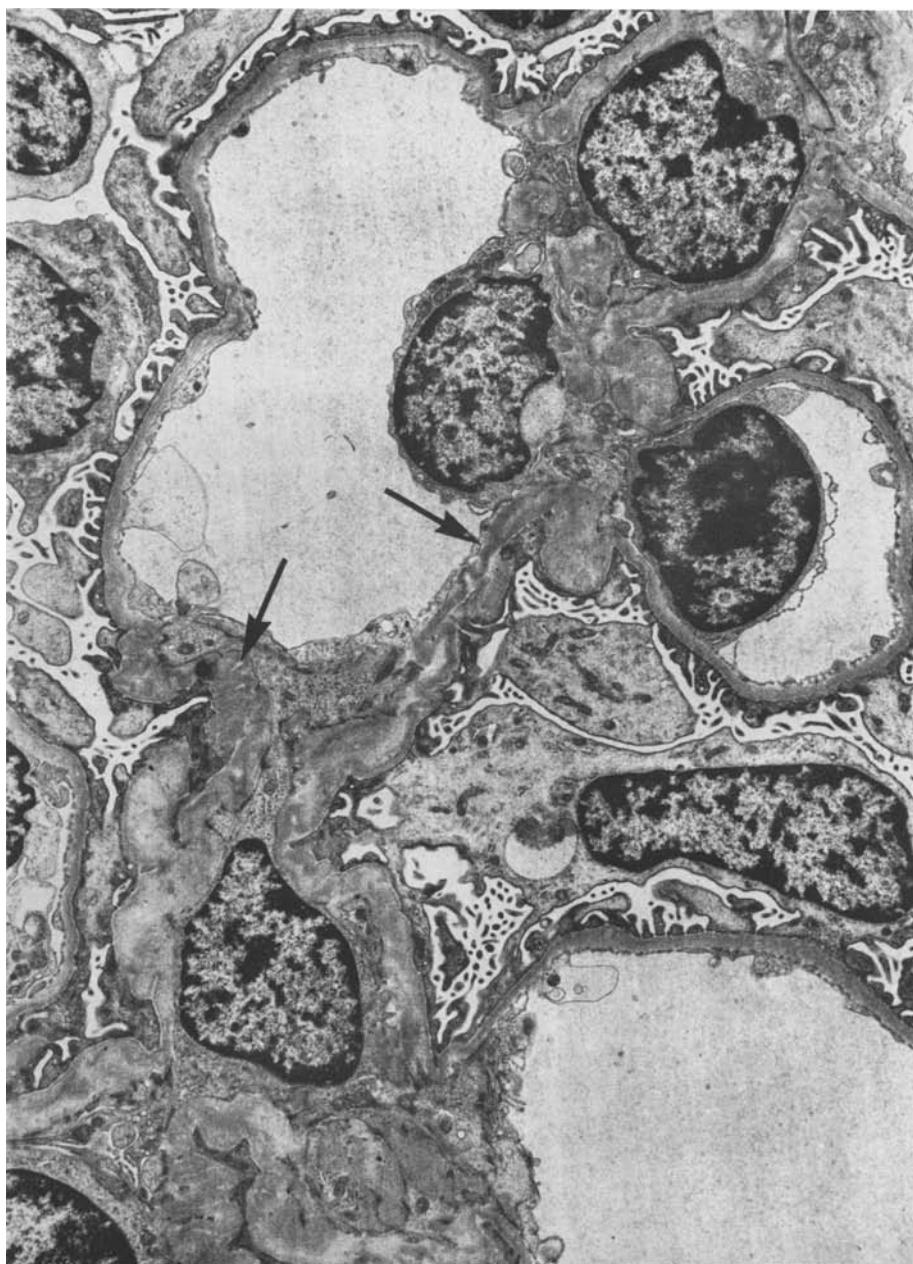


Abb. 1. „Idiopathische Nephrose“. Proteinurie vorher 8,0 g/Tag, jetzt 1,0 g/Tag. Die Fußfortsätze sind teilweise verschmolzen. Elektronendichte, amorphe Ablagerungen in einigen Mesangien (Pfeil). Lichtmikroskopisch würde dieses Bild einem „minimum changed type“ entsprechen. Vergr.: 5800 \times

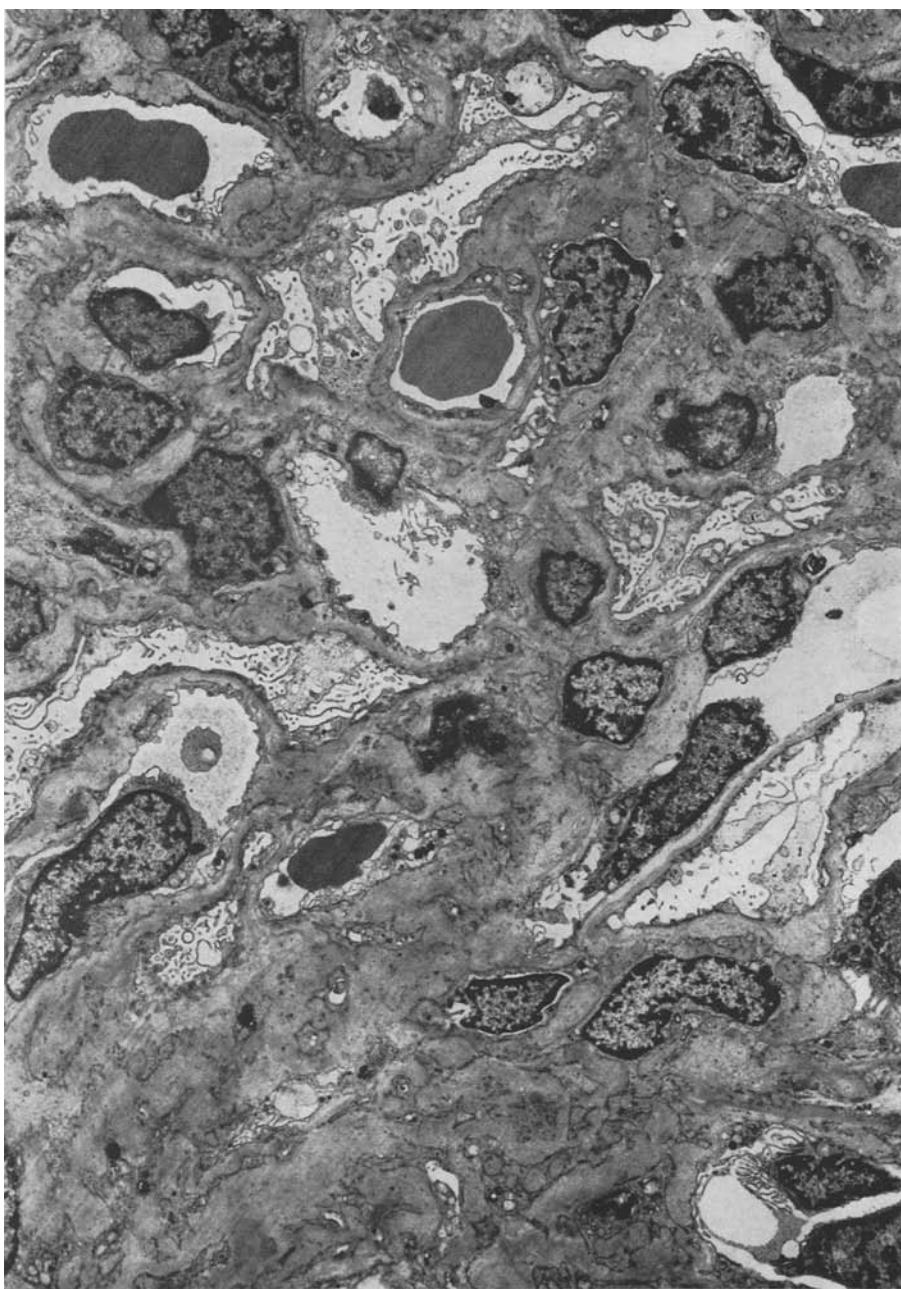


Abb. 2. Proliferative leicht sklerosierende Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom. Alter 13 Jahre. Esbach 3,5—4 g/Tag. Verdickung des Mesangium und der Basalmembranen der Capillaren. Verschmelzung der Fußfortsätze. Vergr.: 2600 ×

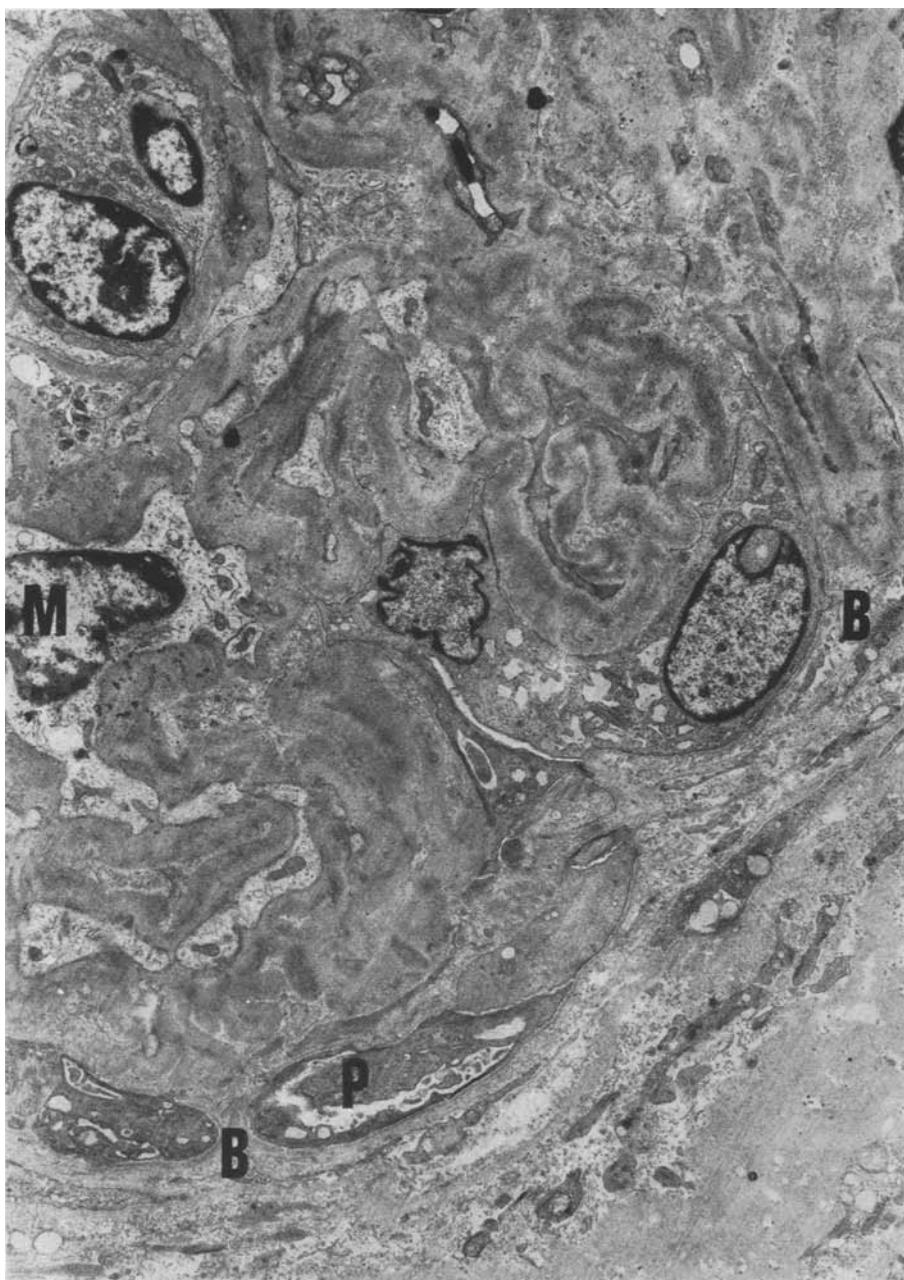


Abb. 3. Sklerosiertes Glomerulum bei proliferativer Glomerulonephritis. Ausgeprägte Ablagerungen. Adhäsionen der Bowmanschen Kapsel (B). Die Basalmembran der Bowmanschen Kapsel ist mit kollagenen Fasern verdickt. Die Fibrocyten sind vermehrt (F). P Podocyten, M Mesangiumzelle. Vergr.: 4000 \times

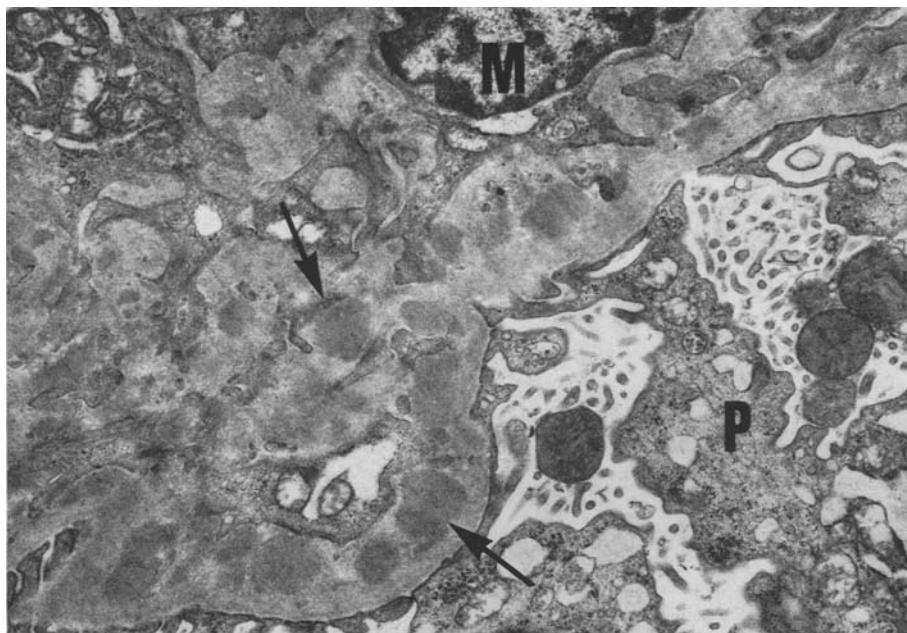


Abb. 4. Zahlreiche elektronendichte Ablagerungen im Bereich des Mesangiums (Pfeile). Verschmelzen der Fußfortsätze. *M* Mesangiumzelle, *P* Podocyt. Vergr.: 9200 \times

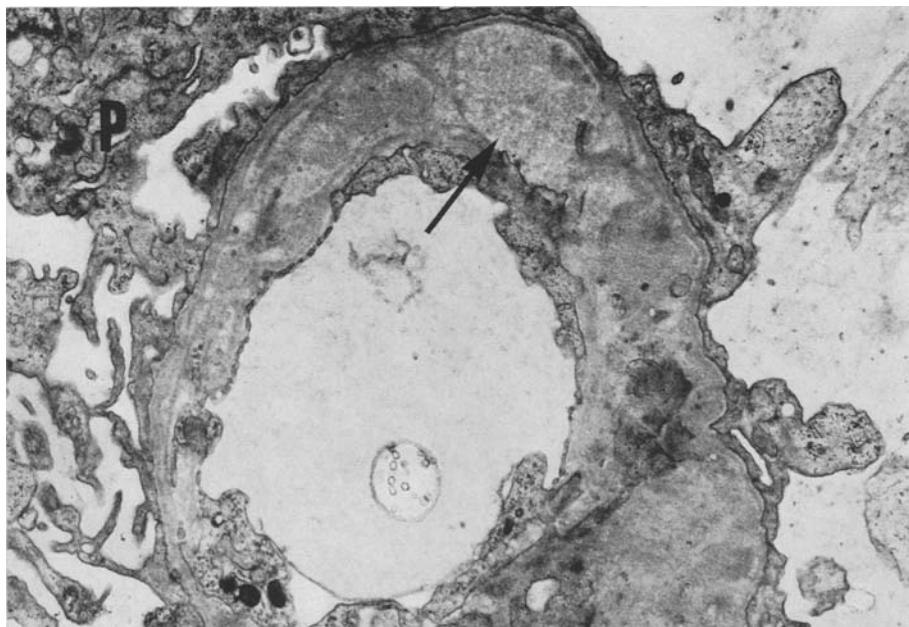


Abb. 5. Ausgeprägte Verdickung der Basalmembran der Capillarschlingen. Die Ablagerungen (Pfeil) sind von geringerer Elektronendichte als die Basalmembran. Fusionen der Fußfortsätze. *P* Podocyten, *E* Endothel. Vergr.: 6000 \times

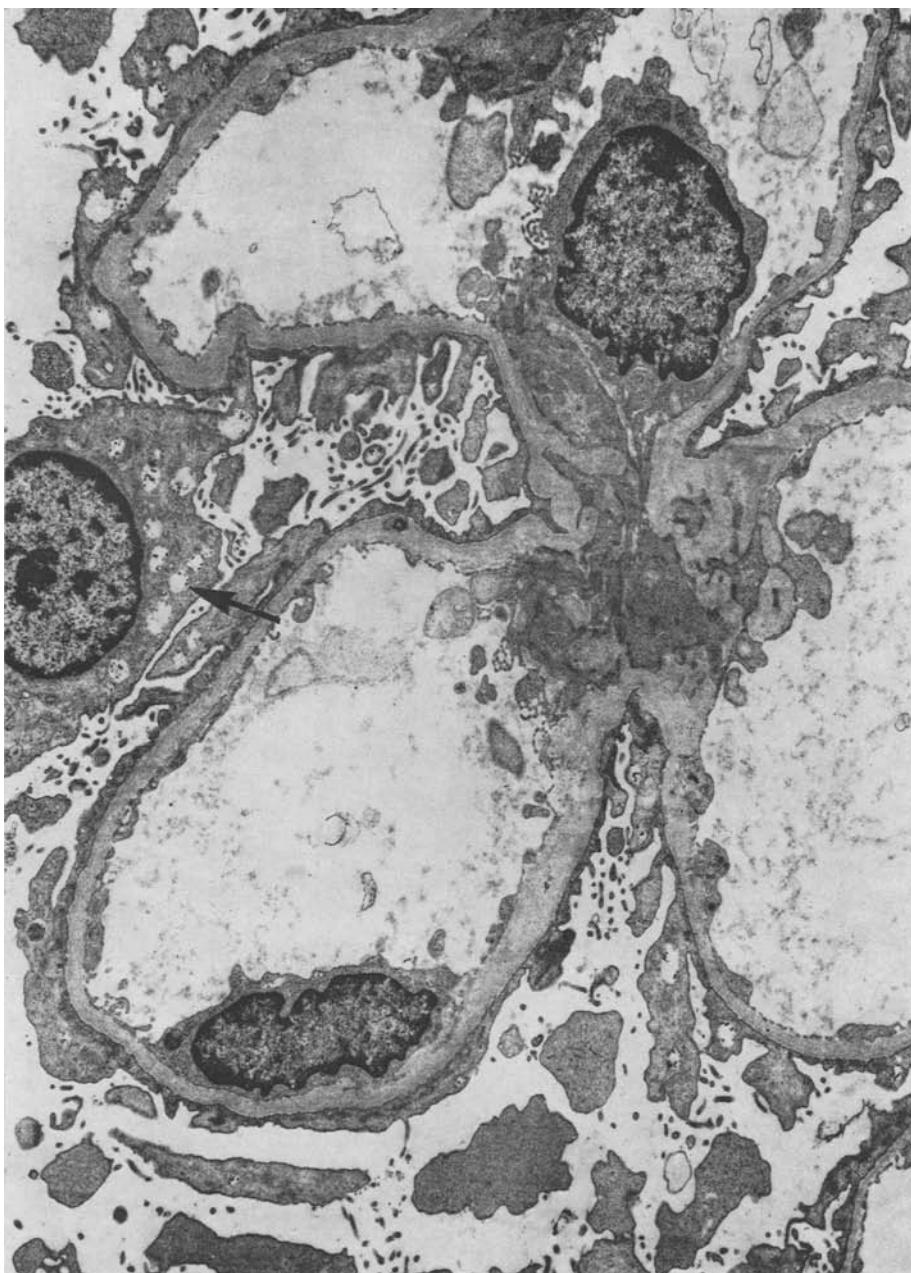


Abb. 6. Geringe Veränderungen bei „idiopathischer Nephrose“. Alter 14 Jahre. Starke Albuminurie. 18,0 g/Tag. Mikrohämaturie und leichter Hochdruck. Vollständiges Verschmelzen der Fußfortsätze. Vacuolen (Pfeil) und villöse Transformation der Podocyten.

Keine auffälligen Veränderungen der Basalmembran, des Endothels und Mesangium.

Vergr.: 8000 ×

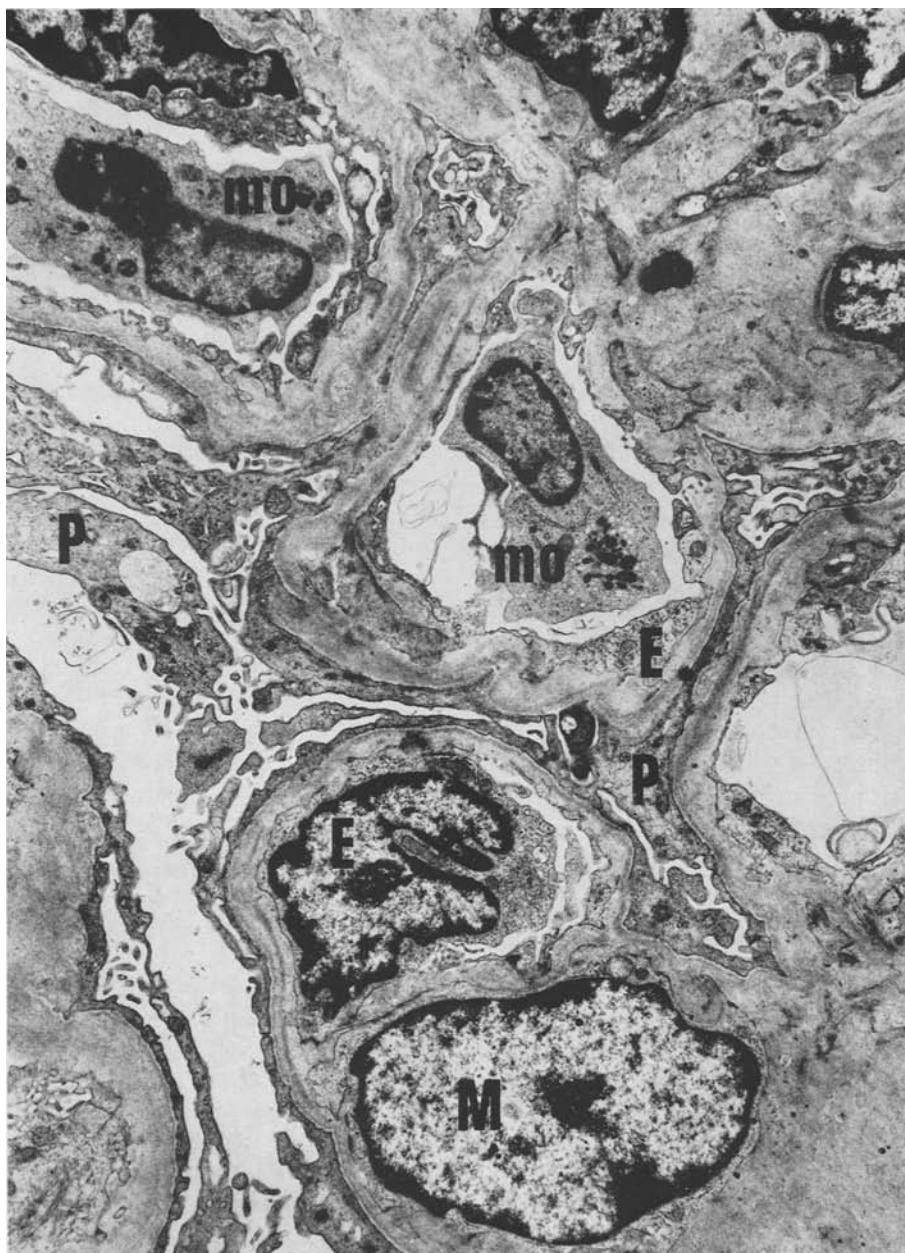


Abb. 7. Fortdauernde „idiopathische Nephrose“ mit ausgeprägten Veränderungen. Alter 13 Jahre. Vollständiges Verschmelzen der Fußfortsätze und Verdickung des Mesangiums. Ablagerungen von geringer Elektronendichte in den Basalmembranen der Capillarschlingen. *mo* Monocyten, *M* Mesangiumzellen, *E* Endothelzellen, *P* Podocyten. Vergr.: 8000 \times

nachgewiesen werden. Eine typische Ablagerung im Mesangium zeigt die Abb. 4. Jedoch wurde kein „hump“ in den Basalmembranen gefunden. Die Ablagerungen bei chronischer Glomerulonephritis sind von der gleichen Elektronendichte oder weniger elektronendicht im Vergleich mit den Basalmembranen (Abb. 5). Neue Basalmembranen werden teilweise an den Epithelien gebildet.

Es läßt sich ein enger Zusammenhang zwischen einer Albuminurie und dem diffusen Verschmelzen der Fußfortsätze der Podocyten nachweisen (Abb. 6, 7). Bei massiver Albuminurie können kleine Vacuolen mit oder ohne begrenzende Membran im Cytoplasma der Podocyten nachgewiesen werden (Abb. 6). Es besteht keine Beziehung zwischen der Albuminurie und der Verdickung des Mesangium und der Verdickung der capillären Basalmembranen.

Zahlreiche Verdickungen des Mesangiums und der Basalmembranen finden sich beim nephrotischen Syndrom bei Kindern. Diese Alterationen können in allen Stufen ihrer Ausbildung nachgewiesen werden. Obwohl sich die Glomerula bei Fällen mit Hochdruck kaum von normotonen Fällen abgrenzen lassen, so scheint doch eine knotenförmige Verdickung des Mesangium typisch für einen lange bestehenden Hochdruck zu sein. Im Gegensatz dazu zeigt sich keine bemerkenswerte Veränderung der peripheren Basalmembranen. Lymphocyten und Monozyten werden gelegentlich im Capillarlumen oder am axialen Teil der Capillarschlingen sowohl bei persistierender (postakute Form nach Bohle, 1964) als auch bei chronischer proliferativer Glomerulonephritis gefunden. Diese Zellen können lichtmikroskopisch kaum von Endothel- oder Mesangiumzellen unterschieden werden.

Obwohl die celluläre Infiltration in Fällen mit ausgeprägten Ablagerungen elektronendichten Materials vorherrschend ist, können trotzdem keine charakteristischen Unterschiede zwischen persistierender (postakuter) und chronischer proliferativer Glomerulonephritis gefunden werden.

Diskussion

Die proliferative Glomerulonephritis bei Kindern verläuft vorwiegend mild und chronisch. Elektronendichte Ablagerungen werden nicht so häufig wie bei Erwachsenen gefunden. „Hump“-förmige Ablagerungen in den peripheren Basalmembranen können nur selten nachgewiesen werden. Jedoch ist das morphologische Bild ähnlich den Glomerulumsäisionen der Erwachsenen. Andererseits konnten mehrere Autoren zeigen, daß bei Kindern und Erwachsenen mit nephrotischem Syndrom unterschiedliche Glomerulumalterationen bestehen (Farquhar, 1959; Fiashi u. Mitarb., 1956; Movat u. Mitarb., 1959).

Für dieses Krankheitsbild wurden Begriffe wie „Lipoidnephrose Typ 1“, „Fußfortsatztyp“, „Minimumtyp“, „Typ mit lichtmikroskopisch normalen Glomeruli“ geprägt (Bell, 1950; Churg u. Mitarb., 1965; Burch u. Mitarb., 1962; Ellis, 1942). In diesen Arbeiten wird jedoch die membranöse Form (perimembranöse Form: Bohle u. Mitarb., 1969; Wehner u. Mitarb., 1969) der Glomerulonephritis, die möglicherweise eine andere Entstehung hat, nicht von der proliferativen Form abgegrenzt. Die membranöse Glomerulonephritis wird bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern beobachtet. Die hier erhobenen Befunde stimmen mit den Ergebnissen, wie sie von Sharpstone u. Mitarb. (1969) bezüglich der Häufigkeit der membranösen Glomerulonephritis mitgeteilt sind, gut überein.

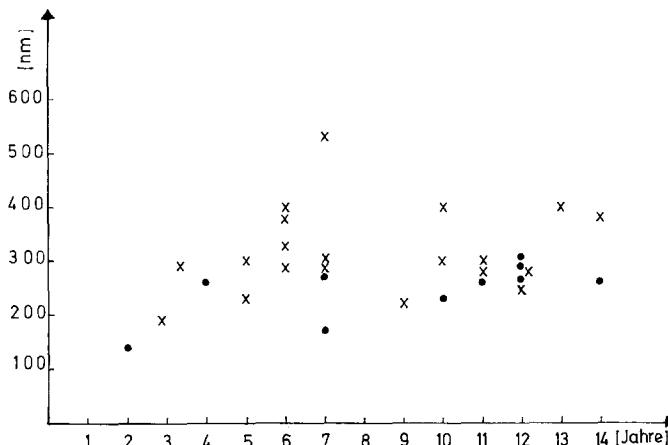


Abb. 8. Dicke der Basalmembran von Glomerulumcapillaren, gemessen an 30 Punktaten mit persistierender und chronischer proliferativer Glomerulonephritis bei Kindern, bezogen auf das Lebensalter (vgl. Tabelle 1). \times mit nephrotischem oder seminephrotischem Syndrom; \bullet ohne nephrotisches Syndrom

Das nephrotische Syndrom tritt sowohl im Kindesalter als auch bei Erwachsenen am häufigsten bei proliferativer Glomerulonephritis auf. Eine Albuminurie findet ihren morphologischen Ausdruck in einer Fusion der Fußfortsätze.

Zollinger u. Mitarb. (1968, 1963), Hardwicke u. Mitarb. (1967), Pirani u. Mitarb. (1967) halten die Glomerulumalterationen bei bestehender Nephrose für eine Folge der Albuminurie. Churg u. Mitarb. (1965) sind der Auffassung, daß man die idiopathische Nephrose und die nephrotische Nephritis elektronenoptisch unterscheiden könne. Wir konnten jedoch in unserem Untersuchungsmaterial in Übereinstimmung mit Vernier u. Mitarb. (1961) keine eindeutigen morphologischen Unterschiede dieser Krankheitsbilder feststellen. Es bleibt unklar, weshalb die elektronendichten Ablagerungen im Mesangium und in den Basalmembranen der Capillarschlingen bei Kindern nicht so stark ausgeprägt sind wie bei Erwachsenen. Eine Erklärung könnte darin liegen, daß die Entzündung an den Glomerula milder als bei Erwachsenen ist, zumal Kinder mit anderen nephrotischen Erkrankungen sehr schnell genesen (Arnell, 1961).

Bei Kindern mit nephrotischem Syndrom ist die Verdickung der Basalmembran an den peripheren Capillarschlingen im Vergleich zu den nicht nephrotischen Erkrankungen weniger deutlich als bei Erwachsenen. Dies könnte mit der Dauer der Albuminurie erklärt werden. Ebenso könnte die knotige Verdickung des Mesangiums bei hypertonischen Formen auf der Einwirkung des Hochdrucks beruhen (Abb. 8).

Literatur

- Arnell, G. C.: 164 children with nephrosis. *Lancet* **1961 II**, 1103—1110.
- Bell, E. T.: *Renal disease*, ed. 2. Philadelphia: Lea & Febinger 1950.
- Bohle, A.: Neue pathologisch-anatomische Befunde bei glomerulären Nierenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **15**, 372—379 (1964).
- Buchhorn, E., Edel, H. H., Renner, E., Wehner, H.: Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis. I. Die akuten und perakuten Glomerulonephritiden. *Klin. Wschr.* **47** (14), 733—741 (1969).

- Burch, R. L., Pearl, M. A., Sternberg, W. H.: A clinicopathological study of the nephrotic syndrome. *Ann. intern. Med.* **56**, 54—67 (1962).
- Churg, J., Grishman, E., Goldstein, M. H., Yunis, S. L., Porush, J. G.: Idiopathic nephropathic syndrome in adult. A study and classification based on renal biopsy. *New Engl. J. Med.* **272**, 165—174 (1965).
- Ellis, A.: Natural history of brights disease, clinical, histological and experimental observation. *I. Nephritis. Lancet* **19421**, 1, 34, 72, 78.
- Farquhar, M. G.: Proc. tenth annual conference on the nephrotic syndrome, ed. by Jack Metcalf. National kidney disease foundation Inc., p. 9—12 (1959).
- Fiashi, E., Andres, G., Giacomelli, F., Naccarats, R.: Renal histopathology in the para-nephritic nephrotic syndrome. *Sc. med. 11 al. Eng. ed.* **7**, 639—648 (1956).
- Hardwicke, J., Blainey, J. D., Brewer, D. B., Soothill, J. F.: The nephrotic syndrome. Proc. 3rd int. Congr. Nephrol. Washington 1966, vol. 3, p. 69—82. Basel-New York: Karger 1967.
- Movat, H. Z., McGregor, D. D.: The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (Lipoid Nephrosis) in adults. *Amer. J. clin. Path.* **32**, 109—127 (1959).
- Pirani, C. L., Pollock, V. E.: Longitudinal studies of renal biopsies. Proc. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington 1966, vol. 2, p. 212—224. Basel-New York: Karger 1967.
- Sharpstone, P., Ogg, C. S., Cameron, J. S.: Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults. I. Survey of incidence in south-east England. *Brit. med. J.* **1969 II**, 533—535.
- Takebayashi, S.: Ultrastructural studies on glomerular lesions in experimental hypertension. *Acta path. jap.* **19**, 179—200 (1969).
- Giese, W., Manitz, G., Mönninghoff, W., Themann, H.: Feinstrukturelle Aspekte der menschlichen Glomerulonephritis. I. Proliferative Glomerulonephritis bei Erwachsenen. (Im Druck.)
- Vernier, R. L., Worthen, H. G., Good, R. A.: The pathology of the nephrotic syndrome. *J. Pediat.* **58**, 620—639 (1961).
- Wehner, H., Renner, E., Edel, H. H., Buchborn, E., Bohle, A.: Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis. II. Die postakuten und chronischen Glomerulonephritiden. *Klin. Wschr.* **47** (14), 742—752 (1969).
- Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Doerr-Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Rohr, H. P.: Glomeruläre Narben und Nephrotisches Syndrom (Licht- und elektronenmikroskopisch). Symposium der Gesellschaft für Nephrologie, Wien 1968. In: Aktuelle Probleme des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Nierenbiopsie S. 429—432. Wien: Verlag der Wiener med. Akademie, 1969.

Prof. Dr. Willy Giese
Direktor des Pathologischen Instituts der
Westfälischen Wilhelms-Universität
BRD-44 Münster (Westf.), Westring 17
Deutschland