

Verzögerte Heilung einer diffusen intra- und extracapillären Glomerulonephritis mit IgA-Depots Klinische, licht-, elektronen- und immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Sequenzbiopsien *

H. U. ZOLLINGER und F. GABOARDI

Institut für Pathologie der Universität Basel und der Pädiatrischen Klinik
der Universität Mailand

Eingegangen am 4. Oktober 1971

Delayed Healing Process and Exacerbation of a Diffuse Intra- and Extracapillary Glomerulonephritis with IgA-Deposits (Clinical, Light-, Electron- and Immunofluorescent-Microscopic Examinations of Sequential Biopsies)

Summary. A seven year old boy with diffuse, mainly intra-, but also fairly massive extracapillary glomerulonephritis responds well to Azathioprine and Prednisone. After 4 months traces of urinary proteins were the only pathological finding. But after $6\frac{1}{2}$ months a thickening and loosening of the lamina rara interna of the glomerular basement membrane, as well as an enlargement of the mesangium with massive deposition of osmophilic material, increase basement of membrane-like substance and proliferation of endothelial cells was revealed by the electronmicroscopical examination. Whereas clinically the boy recovered completely after 16 months, the ultrastructural alterations were found even more pronounced, showing in addition numerous older "hump"-formations. After 22 months: Acute exacerbation with macrohematuria etc. without alteration of the electron microscopic findings. Immunsuppressive therapy proved this time unsuccessful, but there was good response to antibiotic treatment. After 33 months, the boy being in good physical condition, the electron microscopical examination shows the axial type of chronic glomerulonephritis without "humps", but with massive IgA deposits lining the peripheric basement membrane and formed in granular form in the mesangium. In spite of this, the boy could be discharged in good physical condition without further therapy.

Zusammenfassung. 7jähriger Knabe mit diffuser, vorwiegend intra-, aber auch ziemlich starker extracapillärer Glomerulonephritis, reagiert gut auf Azathioprine und Prednison. Nach 4 Monaten besteht nur noch eine geringgradige Proteinurie als einziges pathologisches Symptom. Trotzdem findet man nach $6\frac{1}{2}$ Monaten elektronenmikroskopisch eine deutliche Verdickung der Basalmembran mit Auflockerung der Lamina rara interna, Mesangiumverbreiterung mit Ablagerung von osmophilen Depots, Vermehrung der Basalmembran-ähnlichen mesangialen Substanzen und Proliferation der Endothelzellen. Nach 16 Monaten klinisch völlige Heilung. Elektronenmikroskopisch dagegen deutliche Verschlechterung, zusätzlich sog. „Humps“ subepithelial in den Schlingen. Nach 22 Monaten akute Exacerbation mit Makrohämaturie etc. ohne Veränderung des elektronenmikroskopischen Bildes. Nach 32 Monaten Infektion der oberen Luftwege mit erneuter Makrohämaturie und Proteinurie. Die immunsuppressive Therapie ist jetzt erfolglos, doch reagiert der Junge auf Antibiotika. Nach 33 Monaten bei gutem Befinden elektronenmikroskopisch axialer Typ der chronischen Glomerulonephritis ohne „Humps“, dagegen massive IgA-Depots linear an der peripheren Basalmembran und knotig im Mesangium. Trotzdem konnte der Knabe in gutem Allgemeinzustand ohne weitere Therapie entlassen werden.

* Mit Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

Wir berichten im folgenden über einen ungewöhnlichen Fall einer diffusen Glomerulonephritis bei einem 7jährigen Knaben, welcher über 33 Monate klinisch und anhand von 5 Nierenpunktionen verfolgt werden konnte. Trotz des Vollbildes einer diffusen, extracapillären, sog. subakuten Glomerulonephritis in der ersten Biopsie war der Verlauf unter einer anscheinend sehr wirkungsvollen Therapie, zum mindesten in der ersten Zeit, relativ günstiger. Weiter illustriert die Beobachtung die Bedeutung von späteren Exacerbationen. Ungewöhnlich ist der Befund von sehr reichlich IgA-Ablagerungen in der leider nur einmal durchgeführten Immunfluoreszenz-Untersuchung. Und schließlich geht die große Bedeutung der Basalmembranveränderung aus den Sequenzbiopsien deutlich hervor.

Material und Methode

Für die Lichtmikroskopie wurde ein Teil des Punktatmaterials an Ort und Stelle, also in Mailand, zu Paraffinschnitten verarbeitet und später in Basel mit HE bzw. mit Methenamin-Silber gefärbt. — Für die Elektronenmikroskopie wurden Stücke des Punktatzylinders in Glutaraldehyd fixiert, dann mit Osmium nachfixiert, in Epon eingebettet und kombiniert mit Uranylinitrat und Bleiazetat gefärbt.

Beobachtungen

1. Klinikaufnahme. 7jähriger Knabe klagte eine Woche vor der Einweisung über leichtes Fieber, Hals- und Kopfschmerzen. 2 Tage vor der Einweisung Gesichtsödeme, Oligo-Anurie und dunkler Urin. Er wurde zuerst in ein kleines Landspital eingewiesen und von dort sofort in die Kinderklinik der Universität Mailand transferiert.

Hier fand man einen schwer kranken Knaben, blaß, ödematos, mit Hypertonie und Oligurie. Ferner zeigte er: Schwere Proteinurie (9 g-%), Makrohämaturie, Leukocyturie und zahlreiche grobgranuläre Zylinder, Rest-N 162 mg-%, ASO Titer 166 Todd Einheiten, Beta₁C 15 mg-%, Cholesterin 338 mg-%. Serumkreatinin 1,98 mg-%, Kreatininclearance 30 ml/m². Serumprotein 4,4 g-%, Serumalbumin reduziert, Serumlipide erhöht. Die Pharynxkultur ergab keine beta-hämolytischen Streptokokken.

Der ungewöhnlich schwere klinische Verlauf, das Fehlen von Hinweisen auf Streptokokkeninfektion ließ eine rasch progressiv verlaufende Glomerulonephritis vermuten. Bettruhe, hypotensive Medikamente, Diuretika und Antibiotika zeitigten einzig eine Senkung der Rest-N-Werte (s. Abb. 1 für klinischen Verlauf); alle übrigen Befunde blieben stationär.

Die erste Biopsie ergab lichtmikroskopisch das Bild einer fast alle Glomerula erfassenden schweren intrakapillären Proliferation mit Verbreiterung des Mesangium (s. Tabelle 1 und Abb. 2). Leukozyten können keine nachgewiesen werden, Basalmembranen lichtoptisch nicht verbreitert, keine wesentlichen Depôtbildungen im Mesangium; „Humps“ fehlen. Vereinzelte Schlingen völlig obliteriert durch Zellproliferation. 4 der 16 Glomerula im Punktat zeigen voll ausgebildete Halbmonde durch Kapselfepithelwucherung (Abb. 3). Schlingen-synechien sind nicht nachzuweisen.

Histologische Diagnose. Diffuse subakute intracapilläre Glomerulonephritis mit starker extracapillärer Beteiligung.

Die Behandlung mit Azathioprin, kombiniert mit niedrigen Prednison-Dosen, führte rasch zur Senkung von Blutdruck und Rest-N. Proteinurie und Hämaturie waren nur noch schwach vorhanden, die Ödeme verschwanden. Beta₁C erreichte normale Werte (s. Abb. 1).

Bei der Entlassung aus dem Spital 3 Monate nach der Einweisung fühlte sich der Knabe recht gut. Der Blutdruck war normal. Keine Ödeme. Geringe Proteinurie und Mikrohämaturie. Keine Cylindrurie. Rest-N 35 mg-%. Cholesterin 261 mg-%. Die Kreatinin-Clearance lag im Bereich der unteren Normalwerte.

Es wurden keine unerwünschten Nebeneffekte zufolge der immunsuppressiven Therapie beobachtet. Der Knabe wurde entlassen mit der Weisung an die Eltern, die Therapie fortzusetzen und den Knaben häufig durch die Poliklinik kontrollieren zu lassen. Diese Weisung wurde während 1 Monates befolgt. Nachher wurde die Einnahme der Medikamente unterlassen.

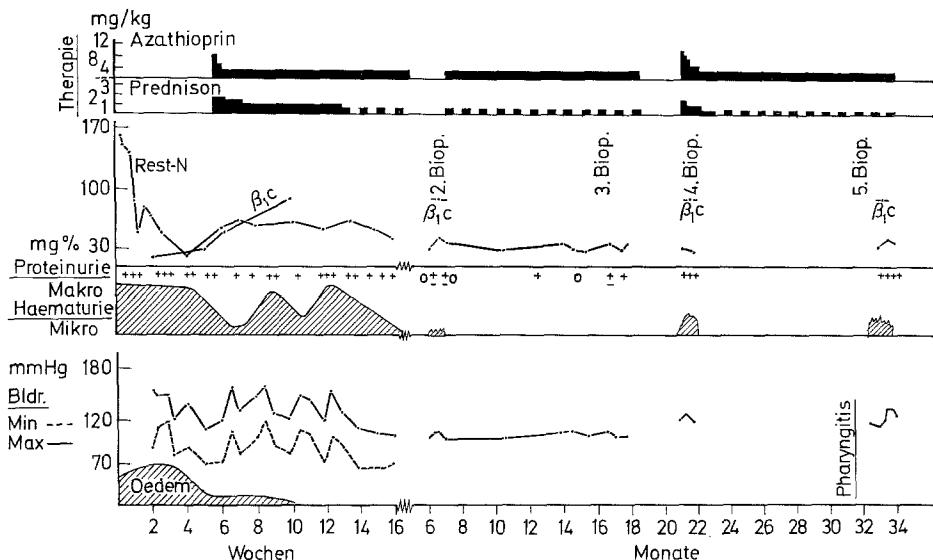


Abb. 1. Klinischer Verlauf

Tabelle 1. Kombinierte licht- und elektronenmikroskopische Befunde der 5 Biopsien

	Zeit nach Beginn				
	3½ Wo. *	6½ Wo. **	16½ Mon.	22½ Mon.	33 Mon.
Glomerula, hyaline	Ø	Ø	Ø	Ø	+-
Proliferative Schlingenverschlüsse	+-	+	+	+-	+
Halbmonde	4/16	0	0	0	0
Synechien	0		1/12	0	2/9
Mesang. Verbreiterung	+++	axial ++	axial ++	axial ++	axial ++
Mesang. Zellproliferation	+++	+	++	++	++
Mesang. BM-Substanz	+	++	++	++	+
Mesang. Depôts, elektronen-dichte		++	++	++	++
BM-Dicke	=	fokal ++	diff. ++	diff. ++	diff. ++
„Humps“	0	0	alt +++	alt +	0
Endothelium, prolif.	?	+	+	+-	+
Pericyten, prolif.	0	+++	++	+	+
Fußfortsatzfusion	?	fokal +	9-	0	+-
Leukozyten in Schlingen	++	0	0	0	+-
Hyaline Tropfen in Kapsel-epithel	+	0	++	+	++
Tubulusepithel	niedrig +	=	=	fokale Atrophie +	=
Cylinder	++	0	0	++	++
Art., Arteriolen	=	=	=	=	=
Interstitielle Fibrose	+-	0	0	+-	0
Interstitielle Infiltrate	+-	0	0	+-	0

* = nur lichtoptisch untersucht, ** nur im Semidünnschnitt und im EM untersucht.
 Schweregrade der Veränderungen: Ø keine vorhanden; +- = angedeutet; + = deutlich, aber leicht; ++ = mittelschwer; +++ = sehr schwer. = bedeutet normgerecht.

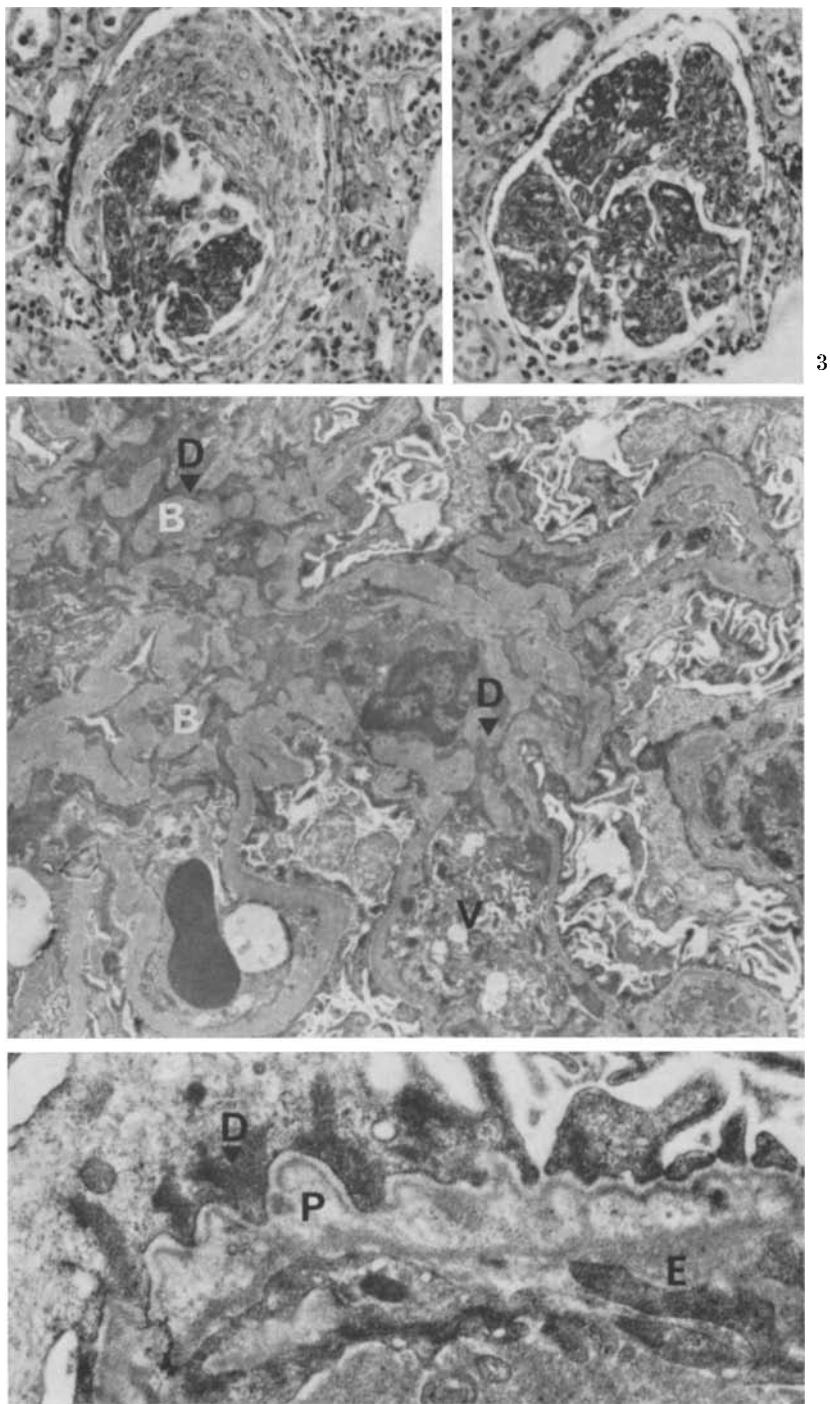


Abb. 2-5

2. Klinikeinweisung. Erfolgte 2 Monate nach Absetzen der Behandlung durch die Mutter. Der Patient war in ausgezeichnetem Zustand. Blutdruck 110/50 mmHg. Tagesurinmenge im Bereich der Norm. Mehrere Urinuntersuchungen während eines Monats ergaben keine oder 1+ Proteinurie, jedoch anhaltende Mikrohämaturie. Rest-N und Cholesterin normal. Beta₂C 152 mg-%. Serumkreatinin 60 mg-% mit normalen Werten der Kreatinin-Clearance. Am Ende dieser zweiten Periode der Beobachtung erneute *Nierenbiopsie*.

Lichtmikroskopisch waren leider keine Glomerula vorhanden. Tubuli mit zum Teil starker hyalintropfiger Eiweißspeicherung, vereinzelter Zylinder, angedeutete herdförmige Atrophie einzelner Nephrons mit verbreiterter Basalmembran. Das Interstitium in diesem Bereich minimal verbreitert mit spärlichen Lymphozyteninfiltraten. Gefäße unverändert. — In den Semidünnschnitten des elektronenmikroskopisch verarbeiteten Materials weder Synechien noch Halbmonde. Die spärlichen Glomerula lassen jedoch eine deutliche Verbreiterung des Mesangiums in axialer Form erkennen.

Elektronenmikroskopische Befunde (Tabelle 1 und Abb. 4 und 5): Peripherie Basalmembran stellenweise hochgradig irregulär gestaltet (Abb. 5), zum Teil erscheint sie granulär und im Gesamten verdickt, was auf eine feingranuläre Einlagerung im Bereich der Lamina rara interna zurückzuführen ist. Fibrin weder in diesen noch in den nächsten 3 Biopsien nachzuweisen. Im stark verbreiterten Mesangium vermehrte Basalmembran-Substanz und massive elektronendichte Depôts (Abb. 4), jedoch peripher keine „Humps“. Hochgradige Endothel- und Pericytenproliferation. In einzelnen Pericyten dichte granuläre Ablagerungen (Abb. 5). Diagnose: Persistierende, im vorliegenden Untersuchungsgut rein mesangiale diffuse Glomerulonephritis mit ausgesprochenem peripherem Basalmembranschaden.

Der Knabe wurde darauf unter Fortsetzung der Prednison- und Imuranbehandlung entlassen.

Während der nächsten 10 Monate erschien der Patient regelmäßig zur poliklinischen Kontrolle und die Behandlung wurde zu Hause, wie vorgeschrieben, fortgesetzt. Der Knabe befand sich immer in ausgezeichnetem Gesundheitszustand; außer einer ganz leichten Proteinurie waren sämtliche Laboratoriumsdaten normgerecht.

3. Klinikaufnahme. Physikalische Untersuchung ohne Besonderheiten. Biochemische Untersuchungsergebnisse im Bereich der Norm, abgesehen von einer persistierenden 1+ Proteinurie; keine Mikrohämaturie. Klinisch wurde deshalb eine stark gebesserte Glomerulä- lösion, möglicherweise auch eine völlige Heilung vermutet und eine *dritte Biopsie* vorgenommen.

Lichtmikroskopisch fanden sich keine Halbmonde, nur eine einzige Synechie (Abb. 6). In allen Glomerula das Mesangium axial verbreitert mit deutlicher Kernvermehrung (Abb. 6, 7). Einzelne Schlingen verödet (Abb. 6) bzw. durch Mesangiumzellen ausgefüllt. Kapselepithel, zum Teil auch Pericyten, mit starker hyalintropfiger Eiweißspeicherung, ebenso in Tubuluszellen. Keine Tubulussatrophe, interstitielle oder Gefäßveränderungen. EM: Basalmembran- artige Substanz des Mesangiums noch deutlicher verbreitert (Abb. 8) als bei der letzten Unter- suchung. Herdförmige mesangiale dunkle Depôts verstärkt gegenüber der letzten Unter- suchung (Abb. 8). Zahlreiche ältere, d.h. von Lamina rara externa umgebene humpartige plumpe Depôts aus elektronendichitem, ganz feinkörnigem Material (Abb. 9). Basalmembran

Abb. 2 und 3. 1. Biopsie: Schwere, subakute intra- und extracapilläre Glomerulonephritis 3^{1/2} Wochen nach klinischem Beginn. PAS, Vergr. 200×

Abb. 4. 2. Biopsie, 6^{1/2} Monate nach klinischem Beginn. Verbreiterung des Mesangiums durch basalmembranartige Substanz (B) und elektronendichte, massive Depôts (D). Hochgradige Proliferation des Endothels, zum Teil mit Schlingenverschluß (V). Ausgesprochene Prolifera- tion der Pericyten und Verdickung der peripheren Basalmembranen. Glutaraldehyd-Fixation, Nachosmierung Uranyl-Bleifärbung. Vergr. 1340×

Abb. 5. 2. Biopsie, 6^{1/2} Monate. Peripherie Glomerulumschlinge: Knotige Verdickung der Basalmembran subendothelial (E) und subepithelial (P). Die Basalmembran herdförmig stark aufgelockert, möglicherweise unter Neubildung der äußeren Lamina densa-Schicht. In Peri- cyten dichte basalständige Depôts (D). Endothel stark aktiviert. Technik wie Abb. 4. Vergr. 13600×

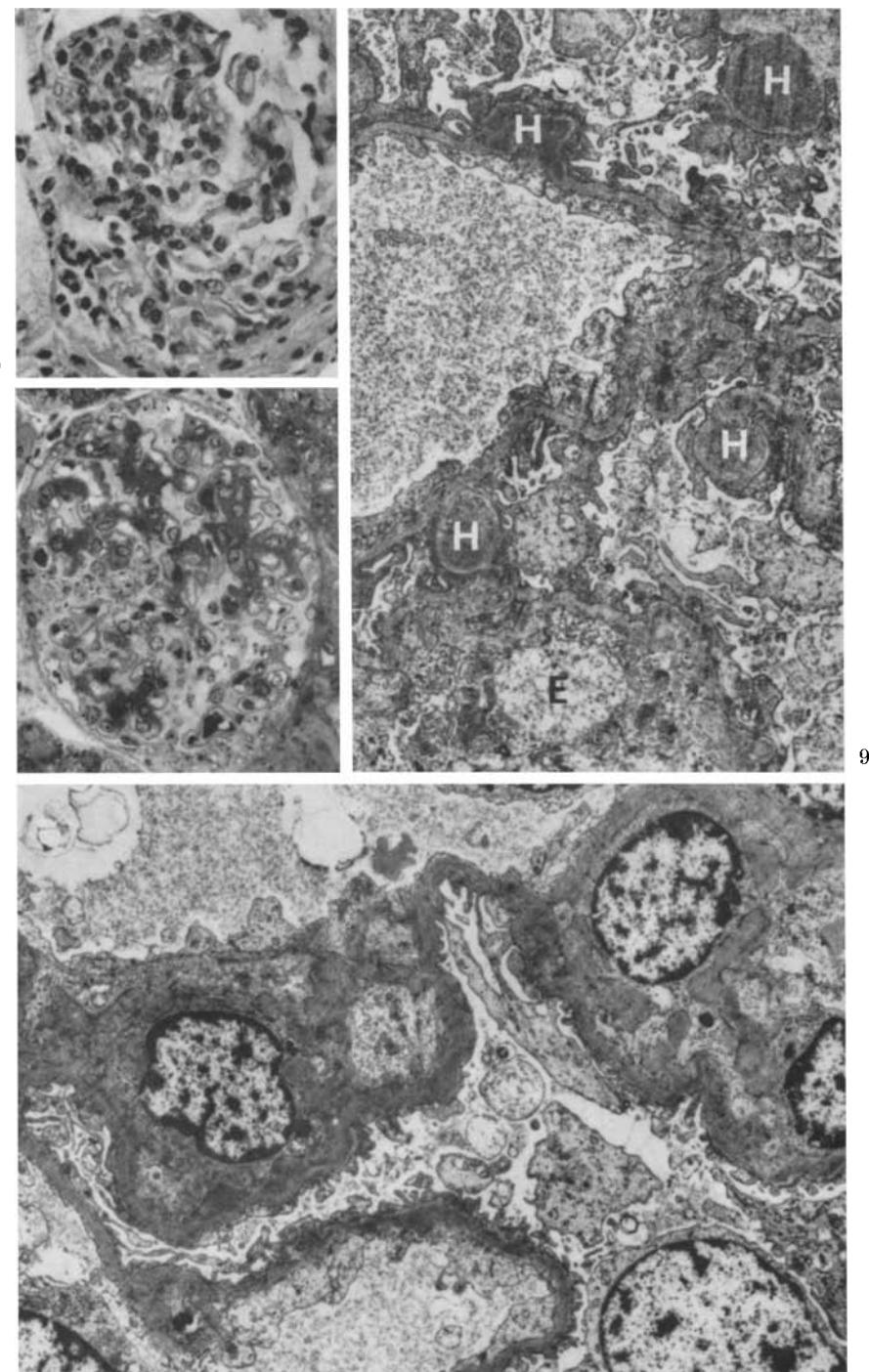


Abb. 6-9

im ganzen deutlich verdickt (Abb. 8). Irregularitäten in der Peripherie der Basalmembran unverändert erhalten. Übrige Befunde s. Tabelle 1.

20 Tage nach der Entlassung wurde die medikamentöse Behandlung zu Hause ohne Grund unterbrochen.

4. Klinikaufnahme. Diese erfolgte wegen Makrohämaturie ohne vorangehende Infektion. Der Knabe war im ganzen in gutem Gesundheitszustand. Blutdruck 105/55 mmHg, keine Ödeme, jedoch schwere Proteinurie, Makrohämaturie und Zylindrurie. Blutleukocyten 10800. Stark erhöhte Senkung. ASO-Titer 333 Todd-Einheiten. Rest-N 30 mg-%, Serumcholesterin 192 mg-%, Serum-Beta₁C 140 mg-%. Serumkreatinin 0,62 mg-%. Kreatinin-Clearance normal.

Während des 3wöchigen Spitalaufenthaltes gute Diurese, keine Hypertonie.

Die darauf vorgenommene *vierte Nierenbiopsie* ergab lichtmikroskopisch 3 von 8 Glomerula mit völliger Verödung. Restliche Glomerula zeigen immer noch eine deutliche, gegenüber der letzten Untersuchung kaum reduzierte, mesangial-axiale Veränderung. Halbmonde fehlen, ebenso Synechien. Herdförmige Schlingenverödung angedeutet. Quantitativ sind die mesangialen Depôtsbildungen und die Vermehrung der basalmembranartigen Substanz im Mesangium gleich wie bei der letzten Untersuchung. Vereinzelt Reste alter Humps. Subendotheliale lockere Depôts an der peripheren Basalmembran enthalten auch in der Peripherie angedeutet etwas dichtere Depôtbezieke. Elektronenmikroskopische Befunde s. Tabelle 1.

Auf Bettruhe und Antibiotika, gefolgt von hohen Prednison-Dosen und Imuran erfolgt eine prompte Remission der Urinsymptome.

Nach der Entlassung ging es dem Knaben unter Fortsetzung der Therapie während 10 Monaten gut. 2 Wochen vor der letzten Spitaleinweisung machte er eine Infektion der oberen Luftwege durch, welche prompt von einer Makrohämaturie gefolgt war.

5. Klinikeinweisung. Patient bei guter Gesundheit, normotensiv, nicht ödematos. Dagegen bestand Makrohämaturie und schwere Proteinurie, aber keine Zylindrurie. Hohe Blutsenkungsreaktion. Alle biochemischen Werte in normalen Grenzen: Rest-N 32 mg-%, ASO-Titer 166 Todd-Einheiten, Serumkreatinin 0,52 mg-% bei normaler Kreatin-Clearance. Serumcholesterin 213 mg-%, Beta₁C 185 mg-%; gute Diurese.

Da die immunosuppressive Therapie in diesem Zeitpunkt den klinischen Verlauf nicht zu beeinflussen schien, wurde der Knabe nur mit Antibiotika behandelt. Im Verlaufe von 2 Wochen normalisierten sich die Harnwerte.

Die jetzt vorgenommene *fünfte Nierenbiopsie* ergab unter 12 lichtmikroskopisch untersuchten Glomerula eines mit weitgehender Verödung und Schlingensynechie (Abb. 10). Die übrigen sowohl im Semidünn-, wie im Paraffinschnitt analog wie bei der vierten und der dritten Biopsie mit ausgedehnter axialer Verbreiterung (Abb. 11). Schlingenverödungen sind ganz spärlich nachzuweisen. EM s. Tabelle 1. Mesangium immer noch verbreitert (Abb. 12). Basalmembranartige Substanz scheint etwas abgebaut zu sein. Elektronendichte mesangiale Depôts ebenso ausgedehnt wie bei der vierten Biopsie. Irregularitäten der Basalmembran: feingranuläre Auflagerung (Abb. 14) und in knotigen Verdickungen auf der subendothelialen Seite (Abb. 13, 14), unverändert, wie bei den früheren Biopsien. Feingranuläre elektronendichte Ablagerungen in den Pericyten (Abb. 13). — Immunfluorescenz (Prof. Maria Bardare):

Abb. 6. 3. Biopsie, 16½ Monate: Glomerulum mit älterer Synechie zwischen Schlingen und Kapsel (unten im Bild) und verödetem Schlingenpaket (oben im Bild) mit starker Proliferation der Mesangiumkerne. HE, Vergr. 200×

Abb. 7. 3. Biopsie, 16½ Monate: Deutliche axiale Verbreiterung des Mesangiums mit mäßig starker Kernvermehrung. Zellkerne relativ klein, inaktiv, Schlingen zum Teil verlegt, hyalintropfige Speicherung in Pericyten und Kapselfepithel (schwarze Granula). Semidünnsschnitt. Azur-Eosin, Vergr. 200×

Abb. 8. 3. Biopsie, 16½ Monate. Axiale Verbreiterung des Mesangiums mit basalmembranartiger Substanz und elektronendichten Depôts. Basalmembran überall verdickt, Pericyten und Endothel mit Proliferation. Technik wie Abb. 4. Vergr. 4910×

Abb. 9. 3. Biopsie, 16½ Monate. Subepithelial 4 „Humps“ (H). Außen durch Lamina rara begrenzt. Deutliche Proliferation des Endothels (E). Technik wie Abb. 4. Vergr. 3200×

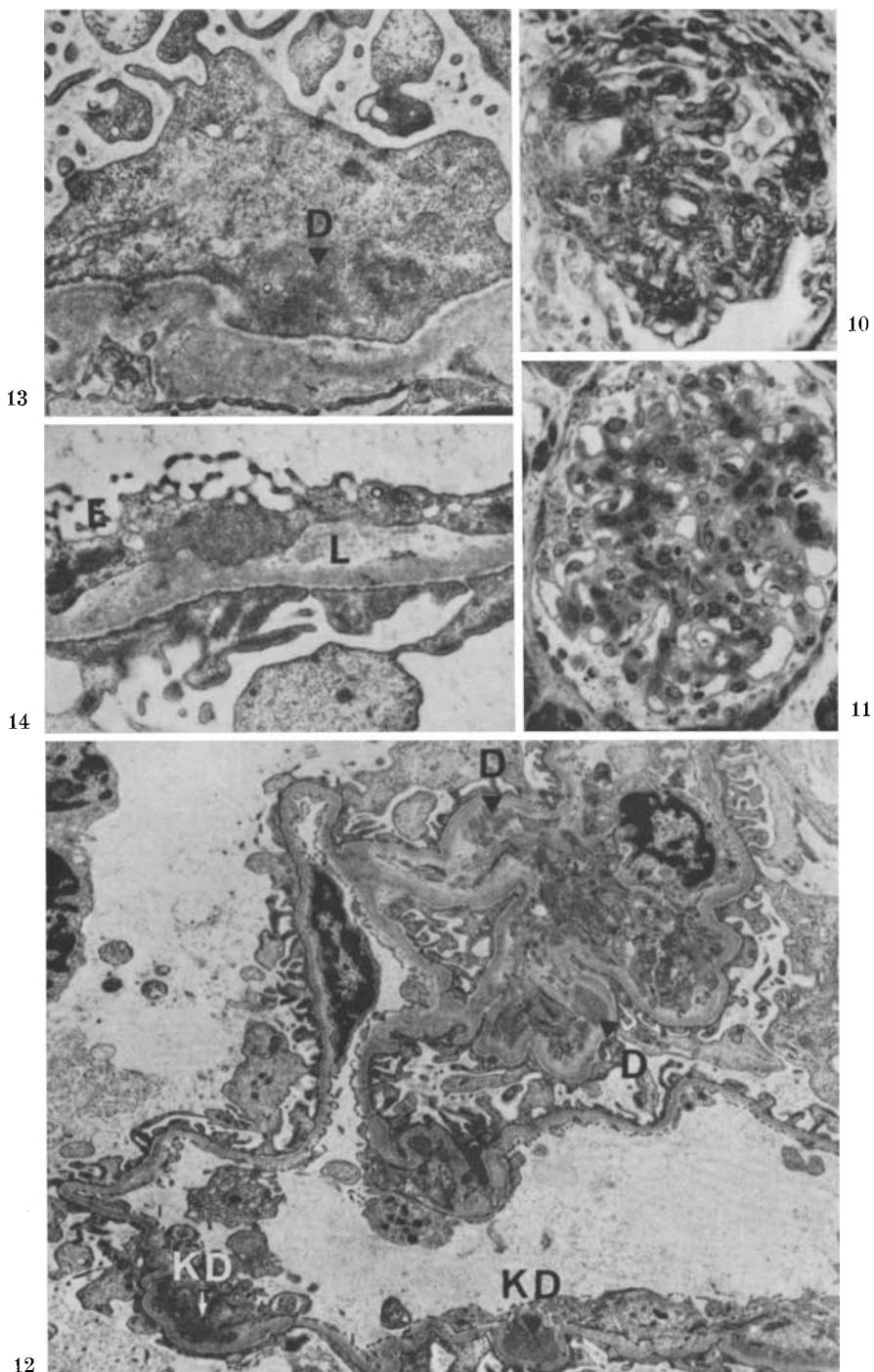


Abb. 10-14

Mäßig ausgedehnte Ablagerungen von IgA und Fibrinogen vom linearen Typ, vor allem aber in der Mesangialregion und subendothelial. Alle übrigen Immunglobuline negativ.

Entlassung bei gutem Allgemeinbefinden ohne Therapie.

Diskussion

Klinisch erinnerte der Beginn der Krankheit an eine akute Streptokokken-Glomerulonephritis. Der ungewöhnlich schwere klinische Verlauf und das Fehlen serologischer Anhaltspunkte für Streptokokken-Infektion modifizierte jedoch unsere primäre klinische Diagnose. Wir dachten an eine rasch progressiv verlaufende Glomerulonephritis (subakute extracapilläre diffuse Glomerulonephritis). Die lichtmikroskopisch bei der ersten Biopsie gefundenen Läsionen rechtfertigten eine immunsuppressive Therapie.

Obwohl nicht absolut beweisbar, so sind wir doch fest überzeugt, daß die frühe Behandlung mit Immunsuppressiva eine deutliche Besserung des klinischen Verlaufes herbeigeführt hat. Bei der zweiten Spitalentlassung erschien der klinische Verlauf noch wesentlich benigner als derselbe anfänglich vermutet wurde. Sehr beeindruckt waren wir durch die Tatsache, daß unser Patient trotz Unterbrechung der Therapie für beinahe 2 Monate keine Exacerbation in diesem Moment zeigte. Jedoch haben wir uns zur Fortsetzung der immunsuppressiven Therapie entschlossen, da das Elektronenmikroskop doch deutliche Zeichen eines noch aktiven Prozesses ergab.

Die Heilung einer akuten Glomerulonephritis zieht sich morphologisch viel länger hinaus als klinisch (Zollinger, 1969, Lit.). Im allgemeinen wird aber doch angenommen, daß der Heilungsprozeß nach etwa 2 Jahren abgeschlossen sein sollte (Heintz, 1964; Royer et al., 1967; Sarre, 1952), wenn nicht ein Übergang in eine Schrumpfniere vorliegt. Immerhin zeigte die Untersuchung von Treser et al. (1969), daß 1—3 Jahre nach dem akuten Schub noch 19 von 23 Kindern segmental mesangiale Verbreiterungen aufwiesen.

Das von uns beobachtete Bild entspricht demjenigen einer diffusen intracapillären Glomerulonephritis mit relativ starkem extracapillärem Befall in der ersten Biopsie und entsprechenden Synechien und Narben bei späteren Untersuchungen (allgemeine Nosologie s. Zollinger, 1971).

Abb. 10. 5. Biopsie, 33 Monate nach klinischem Beginn: Ausgedehnte Schlingensynergie sowie subtotale Verödung eines Glomerulums. PAS. Vergr. 200×

Abb. 11. 5. Biopsie, 33 Monate: Immer noch deutliche axiale Verbreiterung des Mesangiums mit Kernvermehrung. Massenhaft hyaline Tropfen in Kapselfepithel und frei im Kapselraum. Semidünnsschnitt, Azur-Eosin, Vergr. 200×

Abb. 12. 5. Biopsie, 33 Monate: Randpartie eines Glomerulums. Mesangium verbreitert mit noch spärlicher basalmembranartiger Substanz, aber reichlich elektronendichten mesangialen Depots (*D*). Auch in der Schlingenperipherie subendothelial elektronendichte Depots (*KD*). Endothelproliferation immer noch vorhanden. Pericyten beinahe unverändert. Technik wie Abb. 4. Vergr. 4080×

Abb. 13 u. 14. 5. Biopsie, 33 Monate. Peripherie Schlingenbasalmembran. *E* Endothel. *D* elektronendichte, feingranulierte Depotbildungen in Pericyt, *L* lockeres Depôt subendothelial. In beiden Abbildungen sind knotige Verdickungen der Basalmembran subendothelial zu erkennen. Technik wie Abb. 4. Vergr. 16100×

Die erste Biopsie hätte leicht dazu verleiten können, von einer extracapillären Form ganz allgemein zu sprechen. Quantitativ wäre dies aber nicht gerechtfertigt gewesen, denn die Zahl der extracapillär erkrankten Glomerula spielt, wie dies vor allem Frau Habib (1970) zeigen konnte, eine ganz beträchtliche Rolle. Die eingangs gestellte Frage nach dem abnorm langen Verlauf und relativ guten Resultat wird damit erklärt.

Daß vor allem mesangiale Veränderungen weitaus am längsten einen akuten Schub der diffusen Glomerulonephritis überdauern können, ist gut bekannt (Pirani und Pollak, 1967; Strunk et al., 1964). Treser et al. (1969) sahen nach 3 Jahren bei 16 von 19 Fällen ein völliges Verschwinden früherer mesangialer Verbreiterungen, während Roy et al. (1969) solche Veränderungen noch 6 bis 108 Monate nach dem akuten Schub nachweisen konnten (s. auch Zollinger, 1970). Aber auch Persistenz der mesangialen Veränderung mit Progression kommt vor (Jennings und Earle, 1961; Treser et al., 1969).

Lichtmikroskopisch ist es außerordentlich schwer zu entscheiden, ob solche mesangiale „Narbenbildung“ echte Narben darstellen, also inaktiv sind, oder ob die Veränderung langsam weiterschreitet. Elektronenmikroskopisch ist dies durch Beurteilung der Kerne und der Cytoplasmaorganellen teilweise möglich. Die sicherste Methode scheint aber die Immunfluorescenz zu sein. So zeigten 3 von 23 Kindern mit akuter Glomerulonephritis bei Spätuntersuchungen Progression und stark positive Immunfluorescenz (Treser et al., 1969). Vernier et al. (1967) beschreiben bei ihren progressiven Fällen diffus lineare, zum Teil auch im Mesangium nachweisbare Depôts, die elektronenmikroskopisch intramembranös lokalisiert waren und aus Gammaglobulin und $\beta 1c$ bestanden. In unserem Fall scheint aber etwas grundsätzlich Anderes vorzuliegen, denn die Fälle von Vernier reagierten sehr gut auf Imuran, die Depôts verschwanden (s. auch Pirani und Pollak, 1967). Wenn auch zuzugeben ist, daß nicht alle Depôts Immunglobuline sein müssen (Burkholder et al., 1970), so ist doch in unserem Fall die lokalisatorische Übereinstimmung (linear subendothelial in der peripheren Basalmembran und stark im Mesangium) im Immunfluorescenz- und EM-Bild ein starkes Argument für die Identität.

Auffällig ist nun, daß in unserem Fall vor allem IgA nachgewiesen wurde, woraus eine starke Ähnlichkeit mit der von Berger (1969) beschriebenen Sonderform der Glomerulonephritis mit IgA-Depôts hervorgeht. Auch Berger betont die besonders massive Depôtbildung im Mesangium und die feingranuläre, dichte Struktur im Elektronenmikroskop. Ob es sich bei den von uns elektronenmikroskopisch festgestellten Typen der Depôtbildung: Massive elektronendichte Depôts im Mesangium und knotige subendothiale feingranuläre lockere lineare Depôts in der Schlingenperipherie (Abb. 14) sowie dichte intrapericytäre Ablagerungen (Abb. 5 und 13) um grundsätzlich verschiedene Depôtarten handelt, entzieht sich unserem heutigen Wissen. Diese letztgenannte Veränderung der glomerulären Pericyten (Podocyten) wird jedenfalls auch von Bariéty et al. (1968) und Benacosme und Morrin (1967) als Depôtbildung angesprochen. Auffällig ist jedoch sicher die Tatsache, daß die Depôts im Verlauf keineswegs kleiner wurden, sondern zwischen $6\frac{1}{2}$ und 16 Monaten nach dem akuten Ereignis an Intensität zugenommen haben und dann bis zur letzten Untersuchung nach 33 Monaten gleich intensiv geblieben sind. Dagegen hat sich die Ablagerung von basalmembranartiger

Substanz als Ausdruck der Mesangiumzellfunktion leicht zurückgebildet (Strunk et al., 1964).

Recht ungewöhnlich in unserem Fall ist das Erscheinen von elektronendichten, kugeligen „Humps“ auf der Außenseite der glomerulären BM in der Untersuchung 16 $\frac{1}{2}$ Monate nach Beginn der Affektion. Diese nach allgemeiner Meinung durch zirkulierende Immunkomplexe bedingte Veränderung sollte etwa 6 Wochen nach Beginn der akuten diffusen Glomerulonephritis wieder verschwunden sein. Strunk et al. (1964) beschreiben am 29. Tag leichte Abbauungsveränderungen der „Humps“. Auch in unserem Fall sind dieselben schon von Lamina rara externa umgeben, nach 22 $\frac{1}{2}$ Monaten ist der Abbau schon sehr deutlich, nach 33 Monaten konnten sie nicht mehr nachgewiesen werden, es sei denn, die elektronendichten subendothelialen Knotendepôts würden als nicht-resorbierte und von neugebildeter BM bedeckte „Humps“ gedeutet.

Die „Humps“ müssen zwischen dem 6 $\frac{1}{2}$. und dem 16. Monat entstanden sein. Unseres Erachtens spricht diese Beobachtung für eine Exacerbation, d.h. einen zweiten akuten Schub (s. auch Roy et al., 1969). Kushner et al. (1961) fanden in 4 von 45 beobachteten Fällen eindeutige Exacerbationen. 13 von 68 Fällen von Seegal et al. (1940) zeigten zusammen total 28 Exacerbationen (s. auch Neustein und Davis, 1965; Jennings und Earle, 1968, Edelmann et al., 1964; u.a.).

Diese Überlegungen führen zum Schluß, daß es sich in unserem Fall um eine diffuse, intracapilläre, zum Teil auch extracapilläre Glomerulonephritis mit mindestens einer faßbaren Exacerbation (Komplexotyp) gehandelt hat. Möglicherweise liegt zusätzlich ein zweiter immunologischer Prozeß vor, welcher die massive Ablagerung von IgA (Berger, 1969) hervorgerufen hat und der vermutlich weiter andauert. Eine banale progressive Form der Glomerulonephritis, welche in einer der unseren recht ähnlichen Beobachtung noch nach 12 Jahren bestand (Royer et al., 1967), würden wir aus den oben angeführten Gründen ablehnen. — Anhaltpunkte für eine primäre Herdglomerulitis, die ja nach Berger (1969) sehr häufig mit IgA-Depôts einhergeht, lassen sich weder klinisch noch histologisch beibringen.

Über die Prognose können wir uns kaum äußern. Die durch den Initialschub und die zweite Exacerbation hervorgerufenen Schäden scheinen in unserem Fall nicht sehr schwer zu sein. Sie können sich, wie auch andere Autoren gezeigt haben, entweder auflösen (Verschwinden der Basalmembransubstanz im Mesangium in unserem Fall), oder in inaktive Narben umwandeln, welche allerdings nicht selten zum nephrotischen Syndrom führen (Zollinger, 1970). Vermutlich ebenfalls nicht reversibel sind die Basalmembranverdickungen, welche wir beim nephrotischen Syndrom neben den sog. Minimalchange-Veränderungen des Mesangiums regelmäßig finden. Beunruhigend ist die Tatsache, daß der von uns postulierte weitergehende immunologische Prozeß mit Depôtbildung anscheinend durch Imuran nicht beherrscht werden kann.

Literatur

- Bariéty, J., Samareq, P., Lagrue, G., Fritel, D., Milliez, P.: Evolution ultrastructurale favorable de deux cas de glomérulopathies primitives à dépôts extra-membraneux diffus. Presse med. **76**, 2179—2182 (1968).
- Bencosme, S. A., Morrin, P. A.: Ultrastructural pathology of the glomerulus. In A. J. Dalton and F. Haguenau, Ultrastr. of the kidney. New York-London: Acad. Press 1967.
- Berger, J.: IgA glomerular deposits in renal disease. Transplant. Proc. **1**, 939—944 (1969).

- Burkholder, P. M., Marchand, A., Krueger, R. P.: Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. *Lab. Invest.* **23**, 459—479 (1970).
- Edelmann, C. M., Greifer, I., Barnett, H. L.: The nature of kidney disease in children who fail to recover from apparent acute glomerulonephritis. *J. Pediat.* **64**, 879—887 (1964).
- Habib, R.: Classification anatomique des néphropathies glomérulaires. *Päd. Fortbildungs-kurs*, Bd. 28, S. 3—47. Basel-München-New York: Karger 1970.
- Heintz, R.: Nieren-Fibel. Stuttgart: Thieme 1964.
- Jennings, R. B., Earle, D. P.: Post-streptococcal glomerulonephritis: Histopathologic and clinical studies of the acute, subsiding acute and early chronic latent phases. *J. clin. Invest.* **40**, 1523—1595 (1961).
- — Acute glomerulonephritis. In: E. L. Becker, Structural basis of renal disease. New York-Evanston-London: Hoeber Med. Div. Harger and Row 1968.
- Kushner, D. S., Armstrong, S. H., Dubin, A., Szanto, P. B., Markowitz, A., Maduros, B. P., Levine, J. M., Rivier, G. L., Gynn, T. N., Pendras, J. P.: Acute glomerulonephritis in the adult. *Medicine (Baltimore)* **40**, 203—240 (1961).
- Neustein, H. B., Davis, W.: Acute glomerulonephritis: a light and electron microscopy study of eight serial biopsies. *Amer. J. clin. Path.* **44**, 613—629 (1965).
- Roy, S., Wall, H. P., Etteldorf, J. N.: Second attacks of acute glomerulonephritis. *J. Pediat.* **75**, 758—767 (1969).
- Royer, P., Habib, R., Mathieu, H.: Nephrologie im Kindesalter. Stuttgart: Thieme 1967.
- Sarre, H.: Über die Prognose der akuten diffusen Glomerulonephritis. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 522—526 (1952).
- Seegal, D., Lyttle, J., Loeb, E., Jost, E., Davis, G.: On the exacerbation in chronic glomerulonephritis. *J. clin. Invest.* **19**, 569—574 (1940).
- Strunk, S. W., Hammond, W. S., Benditt, E. P.: The resolution of acute glomerulonephritis. An electron microscopic study of four segmental biopsies. *Lab. Invest.* **13**, 401—429 (1964).
- Treser, G., Ehrenreich, T., Ores, R., Sagel, I., Wasserman, E., Lange, K.: Natural history of „apparently healed“ acute streptococcal glomerulonephritis in children. *Pediatrics* **43**, 1005—1017 (1969).
- Vernier, R. L., Tingláf, B., Urizar, R., Litman, N., Smith, F.: Immunofluorescence studies in renal disease. Proc. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington 1966, vol. 3, p. 83—94. Basel-New York: Karger 1967.
- Zollinger, H. U.: Die pathologische Anatomie glomerulärer Erkrankungen im Kindesalter. *Mschhr. Kinderheilk.* **117**, 311—329 (1969).
- Entzündliche Glomerulaerkrankungen. *Path. europ.* **5**, 2—57 (1970).
- Morphological nosology of glomerulonephritis. *Beitr. path. Anat.* **142**, 395—406 (1971).

Prof. H. U. Zollinger
Institut für Pathologie
der Universität
CH-4056 Basel
Hebelstr. 24