

Wichtigste Nierenerkrankungen im Kindesalter

- Fehlbildungen
- Harntraktinfektionen
- Glomerulonephritiden
- **Idiopathisches Nephrotisches Syndrom**
- Akute und Chronische Niereninsuffizienz

Nephrotisches Syndrom

Prof. Dr. med. M. Wigger

Definition

Nephrotisches Syndrom

Proteinurie $> 1 \text{ g/m}^2/\text{d}$

Hypalbuminämie $< 25 \text{ g/l}$

Ödeme massiv,
hypovolämisch „schlaff“

Oligurie

(Hyperlipidämie)

Häufigkeit des NS

Idiopathisches Nephrotisches Syndrom (primär)

90%

Symptomatisches Nephrotisches Syndrom (sekundär)

10%

Ätiologie

Ätiologie	Erkrankung
1. Idiopathisch	
2. Immunologisch bedingte Systemerkrankungen	Lupus erythematodes Purpura Schönlein-Henoch Wegener-Granulomatose Andere Vaskulitiden Goodpasture-Syndrom Rheumatisches Fieber Sarkoidose
3. Metabolische und andere Erkrankungen	Diabetes mellitus Amyloidose (z. B. bei familiärem Mittelmeerfieber) Sichelzellanämie Lipodystrophie Angeborene Komplementdefekte Alport-Syndrom Hämolytisch-urämisches Syndrom Nierenvenenthrombose Neoplasien (z. B. Morbus Hodgkin)
4. Infektionen	Kongenitale Infektionen (Toxoplasmose, Zytomegalie, Aids) Chronische Bakteriämie (z. B. bei Shuntnephritis, bakterieller Endokarditis) Hepatitis B und C HIV-assoziierte Nephropathie (Aids) Andere Viruserkrankungen (Epstein-Barr-Virus, Varizellen, Masern u. a.) Malaria Schistosomiasis und andere Parasitosen
5. Impfungen	
6. Allergien	Milch Pollen Hausstaub Insektenstiche Kontaktdermatitis
7. Medikamente und Toxine (s. Kap. 45)	Nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen) Trimethadion D-Penicillamin Gold Quecksilber

**Idiopathisches
Nephrotisches Syndrom
(INS)**

Epidemiologie des INS

Inzidenz

20-27 /1 Mill. Kinder

Geschlecht

m2:w1 steroidsensibel

m1:w1 steroidresistent

medianes Alter

2,5 J. steroidsensibel

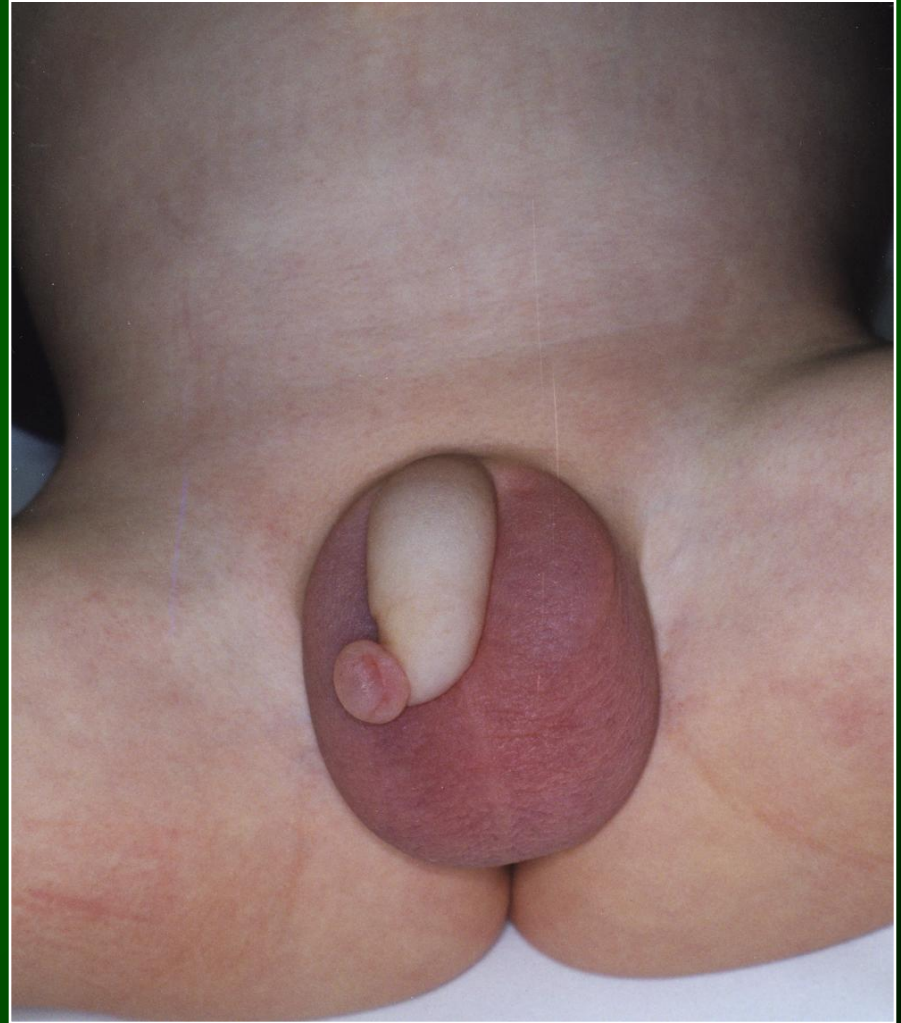
6,0 J steroidresistent

INS

Leitsymptome

- **Ödeme**
 - Aszites, Pleuraergüsse, Anasarka
- geringes Krankheitsgefühl
- leichte Abgeschlagenheit





Kasuistik Ole K.



1,5 Jahre

INS

Ursache der Ödeme:

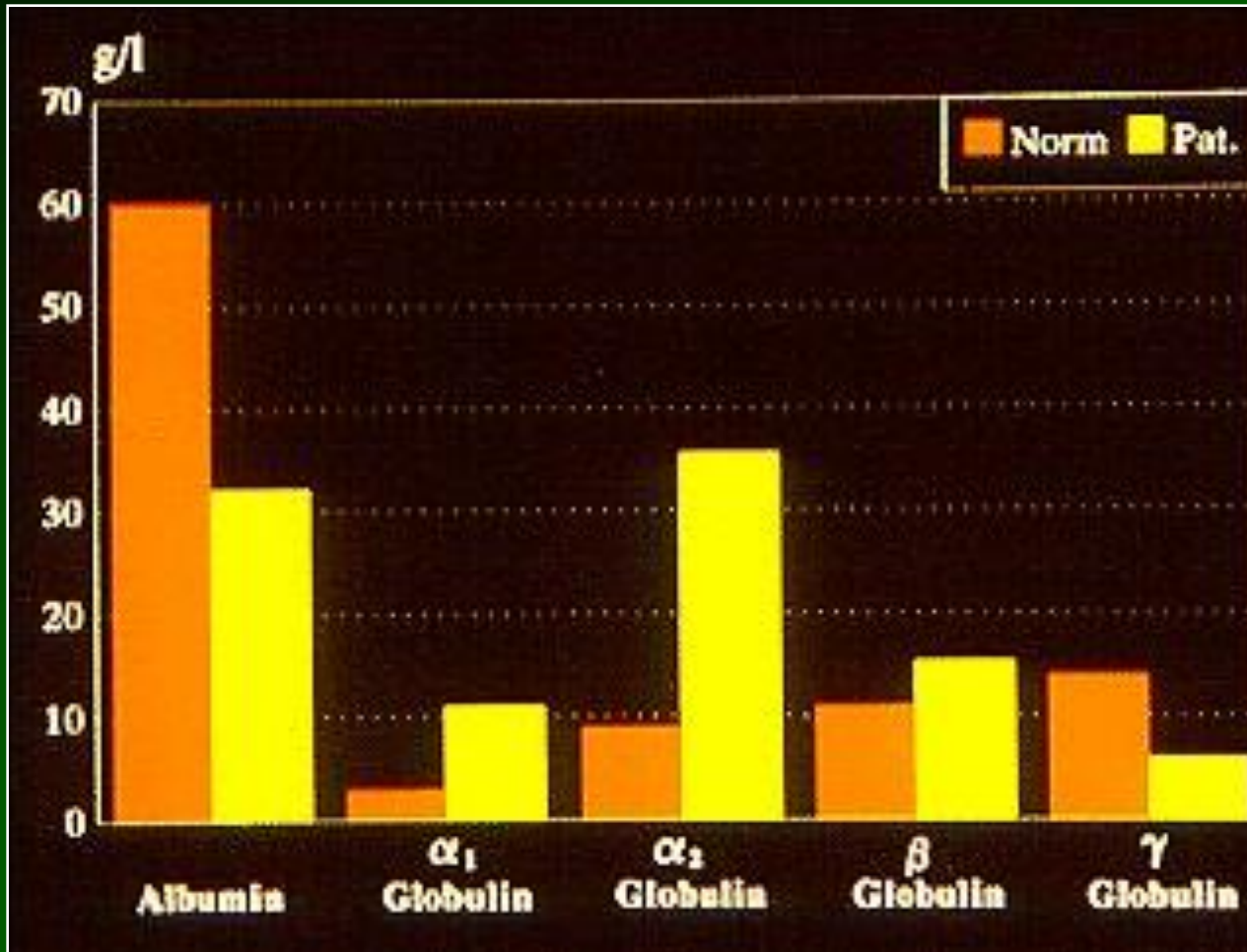
- **große selektive glomeruläre Proteinurie**
> 40 mg/m²/h
(entspr. > 1 g/m²/d)

Proteine	Molekulargewicht	Einteilung Definition		
IgM	1000 000		unselektiv	Glomeruläre PU
α_2 -Makroglobulin	900 000			
β_1 A-Globulin	190 000			
IgA	160 000			
IgG	150 000	selektiv		
Albuminkomplex	140 000			
Transferrin	90 000			
Albumin	69 000		unselektiv	Tubuläre PU
Präalbumin	61 000			
α_2 -Glykoprotein	49 000	selektiv		
α_1 -Antitrypsin	45 000			
α -Ketten von Ig dimer	44 000			
monomer	22 000			
β_1 -Antitrypsin	35 000			
Retinolbind. Protein	21 000			
Lysozym	17 000			
β_2 -Mikroglobulin	13 000			

Harnproteinanalyse: Beim Nephrotischen Syndrom liegt eine selektiv-glomeruläre Proteinurie mit vorrangigem Verlust von Albumin und Präalbumin vor

INS

- **große selektive glomeruläre Proteinurie**
> 40 mg/m²/h
(entspr. > 1 g/m²/d)
- **Hypalbuminämie**
< 25 g/l



7jähriger Patient mit Nephrotischem Syndrom:
 Elektropherogramm-Befund (gelb) im Vergleich mit Referenzwerten (orange):
 Typische Dysproteinämie (Albuminverminderung, Erhöhung der α_2 -Globuline,
 Verminderung der γ -Globuline)

INS

- **große selektive glomeruläre Proteinurie**

> 40 mg/m²/h

(entspr. > 1 g/m²/d)

- **Hypalbuminämie**

< 25 g/l

Ödeme

Pathogenese der Ödeme

- Senkung des **onkotischen Druckes** infolge Hypalbuminämie und Hypoproteinämie führt
- Wasserverschiebung vom Intravasalraum zum Interstitium (Ödem bei **intravasalem Volumenmangel**)
- **Hämatokrit als Marker**
- Volumenmangel führt zur gesteigerten Aldosteronfreisetzung (**sekundärer Hyperaldosteronismus**); Aldosteron → tubuläre Natrium- und WasserrückSORption steigt → **Verstärkung der Ödeme**

INS

Ätiologie

unklar

Auslösende Faktoren

- Infektionen
- Impfungen
- Allergene
(Medikamente)

Histologie beim INS

- 80 % minimale glomeruläre Läsionen
(*Minimal-Change-Nephrotic-Syndrome = MCNS*)
- 20 % fokale segmentale GN
- mesangioproliferative GN
- membrano-proliferative GN
- membranöse GN
- chronische GN

Pathogenese

Glomerulärer Filter

Hält Makromoleküle in Abhängigkeit ihrer Größe, Form und Ladung im Blut zurück.

- **“slit-diaphragma”**

Öffnungen zwischen den Fußfortsätzen der epithelialen Podozyten, überdacht von einem Diaphragma

- **“charge selectivity”**

elektrostatische Filtrationsbarriere der anionisch (negativ) geladenen Basalmembran (heparansulfathaltige Proteoglykane) für negativ geladene Makromoleküle (Albumin)

INS Anionendichte ↓

Podozyten-Schlitz-Diaphragma

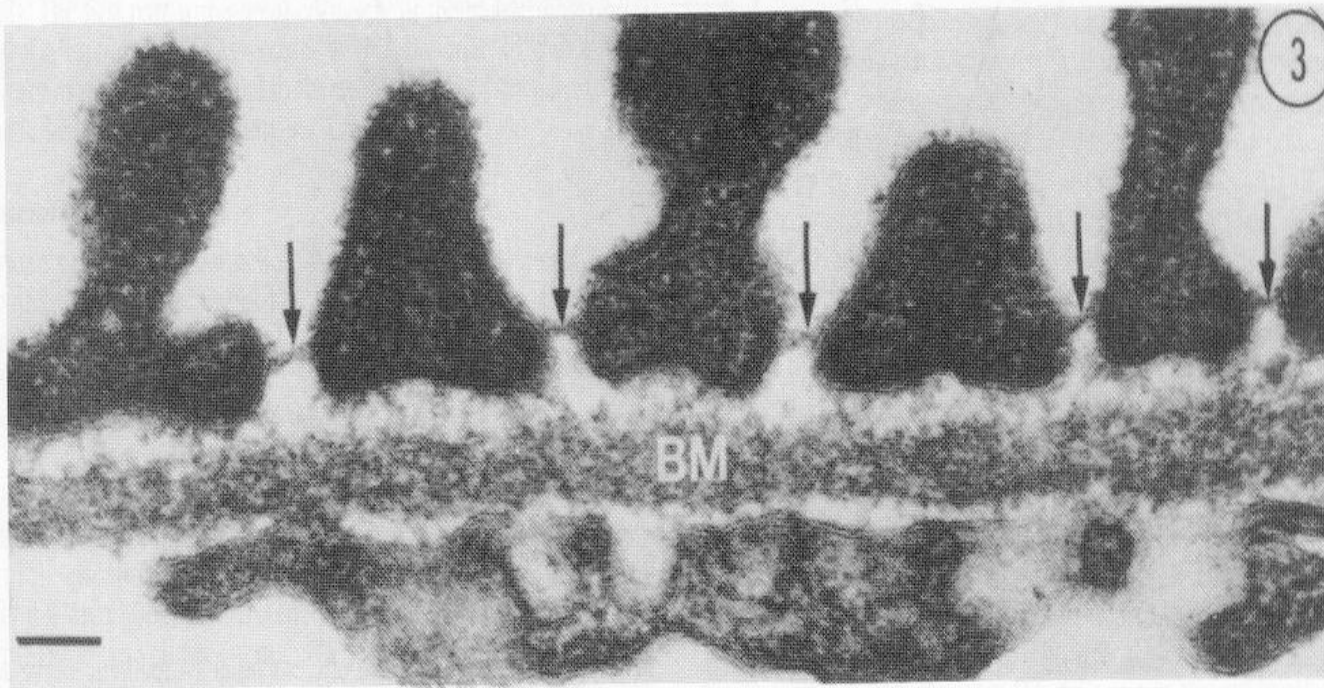
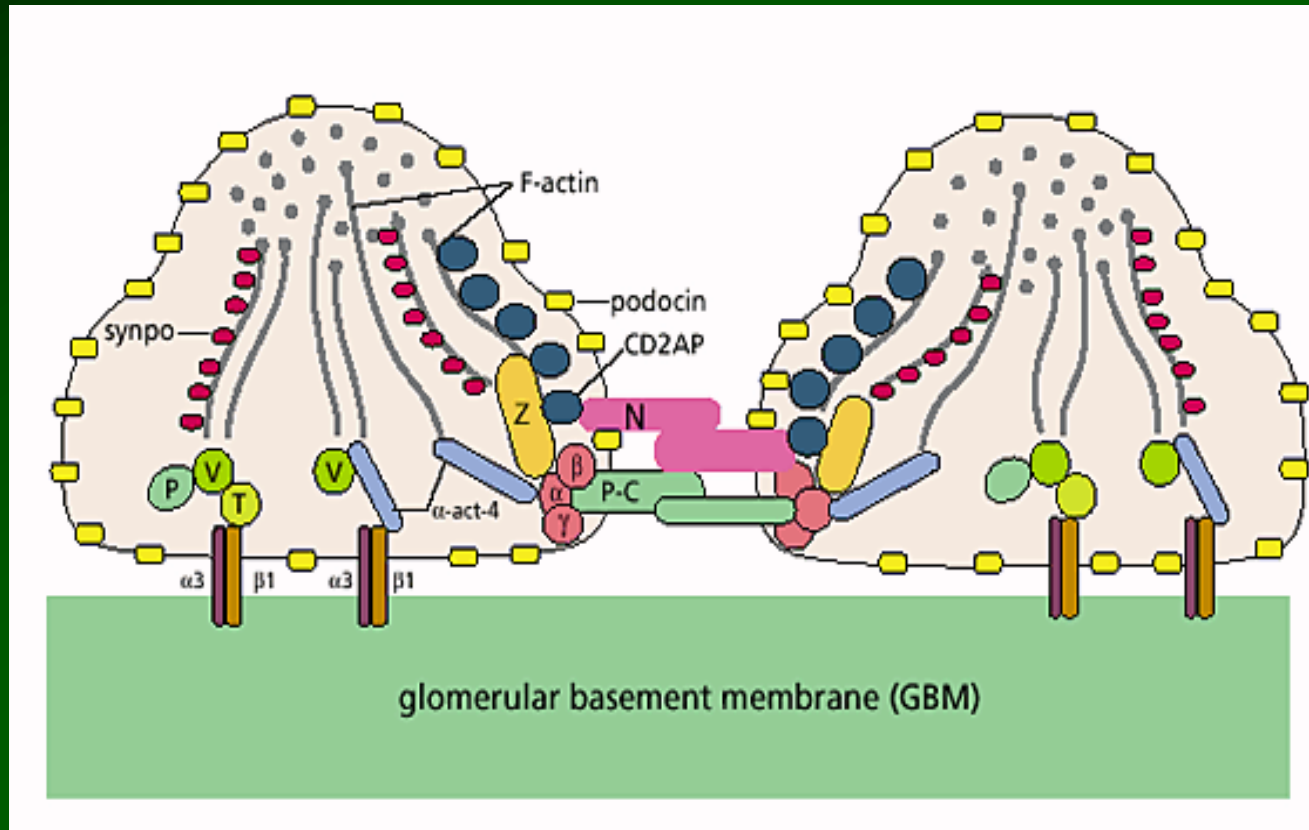


Figure 3.4. Higher magnification thin section through 5 podocyte foot processes. Filtration slits of varying width are bridged by slit diaphragms (arrows). Note that the bases of foot processes are spread out to varying extents over the basement membrane (BM). Vertically oriented strands of the lamina rara externa appear to insert onto these bases. A fuzzy surface coat is also evident. (With permission of Allen DJ, Motta PM and Didio LJA: Three Dimensional Microanatomy of Cells and Surface Tissues, p. 107, Elsevier North Holland, Inc., 1981)

The structure of the glomerulus

aus: Somlo S and Mundel P *Nat Genet* 24: 333-335 (2000)



N, nephrin; P-C, P-cadherin; α , α -catenin; β , β -catenin; γ , γ -catenin; Z, ZO-1; $\alpha 3$, $\alpha 3$ -integrin; $\beta 1$, $\beta 1$ -integrin; V, vinculin; T, talin; P, paxillin; α -act-4, α -actinin-4; synpo, synaptopodin.

Schlitzmembran

- **Nephrin** (1998, Trygvason)
 - essentiell für Schlitzmembran
 - kodiert durch NPHS1-Gen (19q13.1)
 - 3 Domänen
 - intrazellulär
 - transmembranös
 - extrazellulär
- **Podocin**
 - bindet an zytoplasmatischer Domäne von Nephrin
 - Vernetzung beider Moleküle

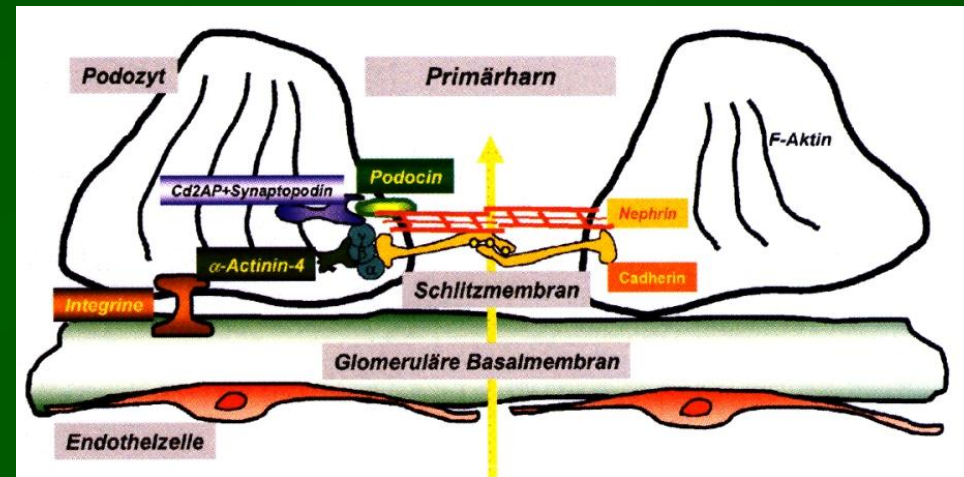
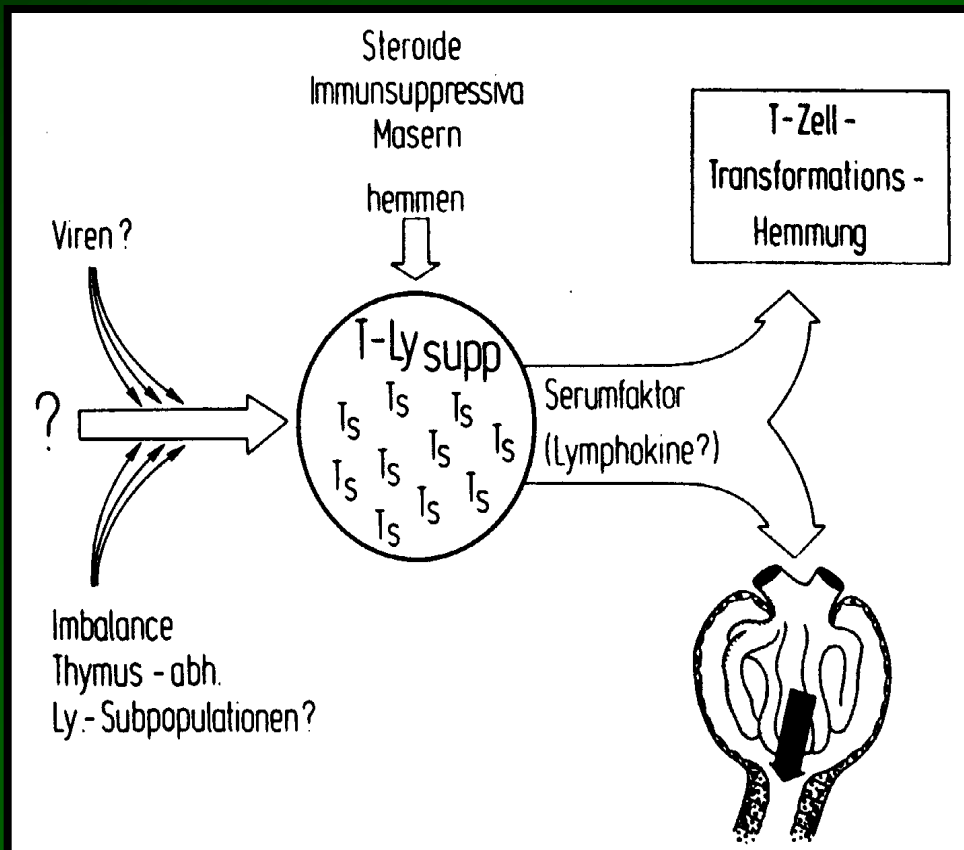


Abb.6 ▲ Morphologisch-molekulares Modell des Podozyten, beschriebene, zu einer Proteinurie führende Mutationen für die Proteine Nephrin, Podocin und Aktinin 4, modifiziert nach Mundel u. Shankland [10]

INS

Pathogenese des NS



Schematische Darstellung der T-Zell-Pathogenese der minimal-change-Nephrose

Glomerulärer Filter

Hält Makromoleküle in Abhängigkeit ihrer Größe, Form und Ladung im Blut zurück.

- **“slit-diaphragma”**

Öffnungen zwischen den Fußfortsätzen der epithelialen Podozyten, überdacht von einem Diaphragma

- **“charge selectivity”**

elektrostatische Filtrationsbarriere der anionisch (negativ) geladenen Basalmembran (heparansulfathaltige Proteoglykane) für negativ geladene Makromoleküle (Albumin)

INS Anionendichte ↓

INS

Pathogenese des NS

Zu den Podocyten gelangt eine Botschaft (II_8 ?)



Störung des GBM-Turnovers (Podocyten produzieren GBM-Bestandteile)



Anionen ↓ in der GBM



Gestörte Filtration



Albuminurie

INS

Therapie

Ziele:

- Induktion einer Remission
- Verhinderung von Rezidiven
- Minimierung toxischer Nebenwirkungen der Therapie

Mittel:

- immunsuppressive Therapie
- symptomatische Therapie

INS

Immunsuppression

Predniso(lo)n

(Empfehlung der AG für Pädiatrische Nephrologie)

Initial: 60 mg/m²/d (entspr. 2 mg/kg/d) 6 Wochen
in 3 Dosen

40 mg/m²/ jeden 2. Tag 6 Wochen

Rezidiv: 60 mg/m²/d bis Urin 3 d proteinfrei (4 mg/m²/h)
40 mg/m²/ jeden 2. Tag - 4 Wochen

INS

Immunsuppressive Therapie

(durch Studien belegt)

- **Predniso(lo)n**
- **Cyclophosphamid**
- **Chlorambucil**
- **Cyclosporin A**
- **Levamisol**

Corticosteroidnebenwirkungen

- Pseudocushing
- Blutdrucksteigerung
- Wachstumsstillstand
- Katarakte



Pseudocushing



1 1/2jähriger Patient mit
Nephrotischen Syndrom:

- Blau-livide Hautverfärbung und Umfangsvermehrung des linken Ober- und Unterschenkels infolge Beckenvenenthrombose

Komplikationen bei NS

- Sinusvenenthrombose

Kongenitales / Infantiles Nephrotisches Syndrom



7 Tage altes männliches
Neugeborenes mit
Congenitalem NS (CNS) im
Alter von 8 Wochen:

- Zunehmende Ödeme im
Gesichts- und Halsbereich



7 Tage altes männliches Neugeborenes mit
Congenitalem NS (CNS):

- Generalisierte Ödeme
- Aszites



7 Tage altes männliches
Neugeborenes mit
Congenitalem NS (CNS)
Starke Ödembildungen im
Bereich von Leisten,
Skrotum und Penis

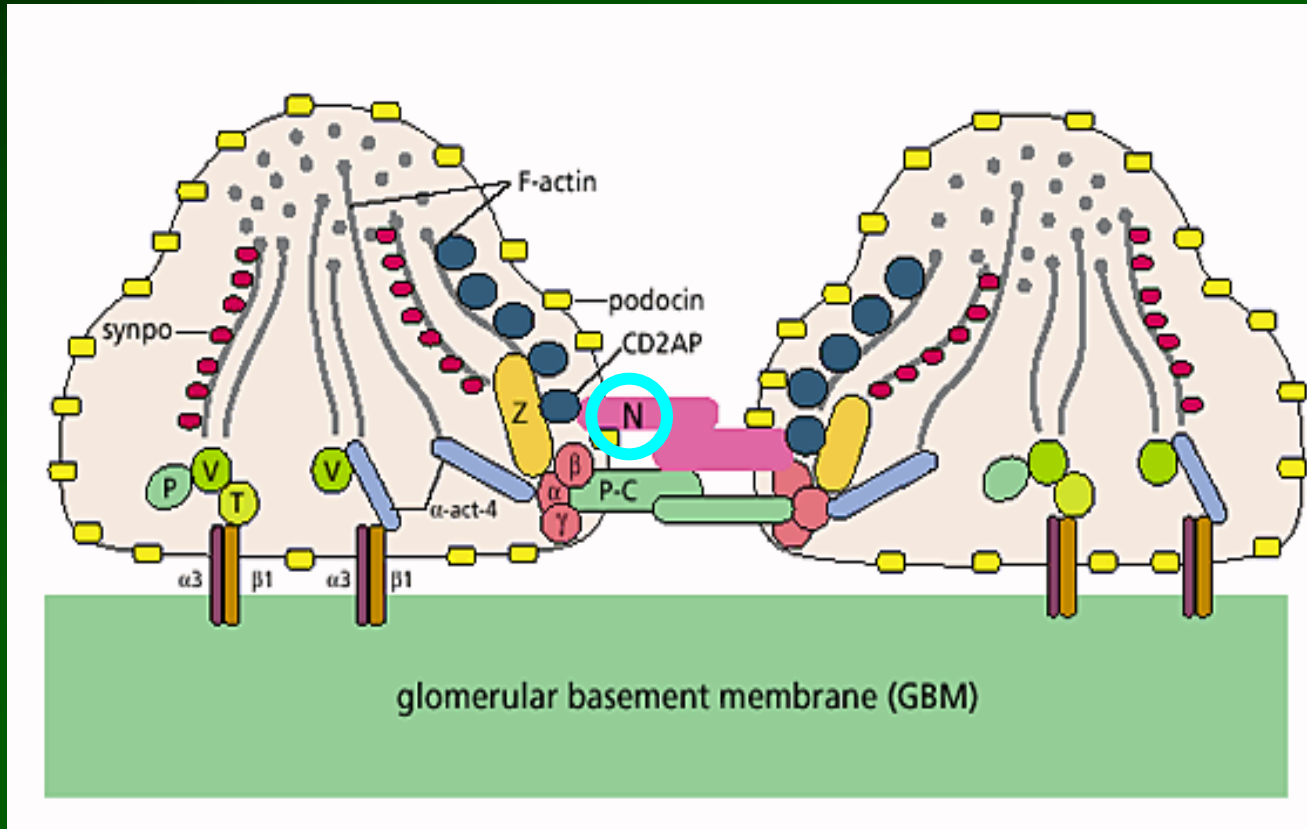
Hereditäre Nephrotische Syndrome

- kongenitales NS vom Finnischen Typ: Nephrin
- familiäres steroidresistentes idiopathisches NS: Podocin
- familiäre Glomerulosklerose: ACTN4
- diffuse mesangiale Sklerose: WT-1
- SYNDROMAL
 - Drash-Syndrom WT-1
 - Frazier-Syndrom WT-1
 - Pierson-Syndrom Laminin β 2

Immunsuppressive Therapie nicht sinnvoll !

The structure of the glomerulus

aus: Somlo S and Mundel P *Nat Genet* 24: 333-335 (2000)



N, nephrin; P-C, P-cadherin; α , α -catenin; β , β -catenin; γ , γ -catenin; Z, ZO-1; $\alpha 3$, $\alpha 3$ -integrin; $\beta 1$, $\beta 1$ -integrin; V, vinculin; T, talin; P, paxillin; α -act-4, α -actinin-4; synpo, synaptopodin.

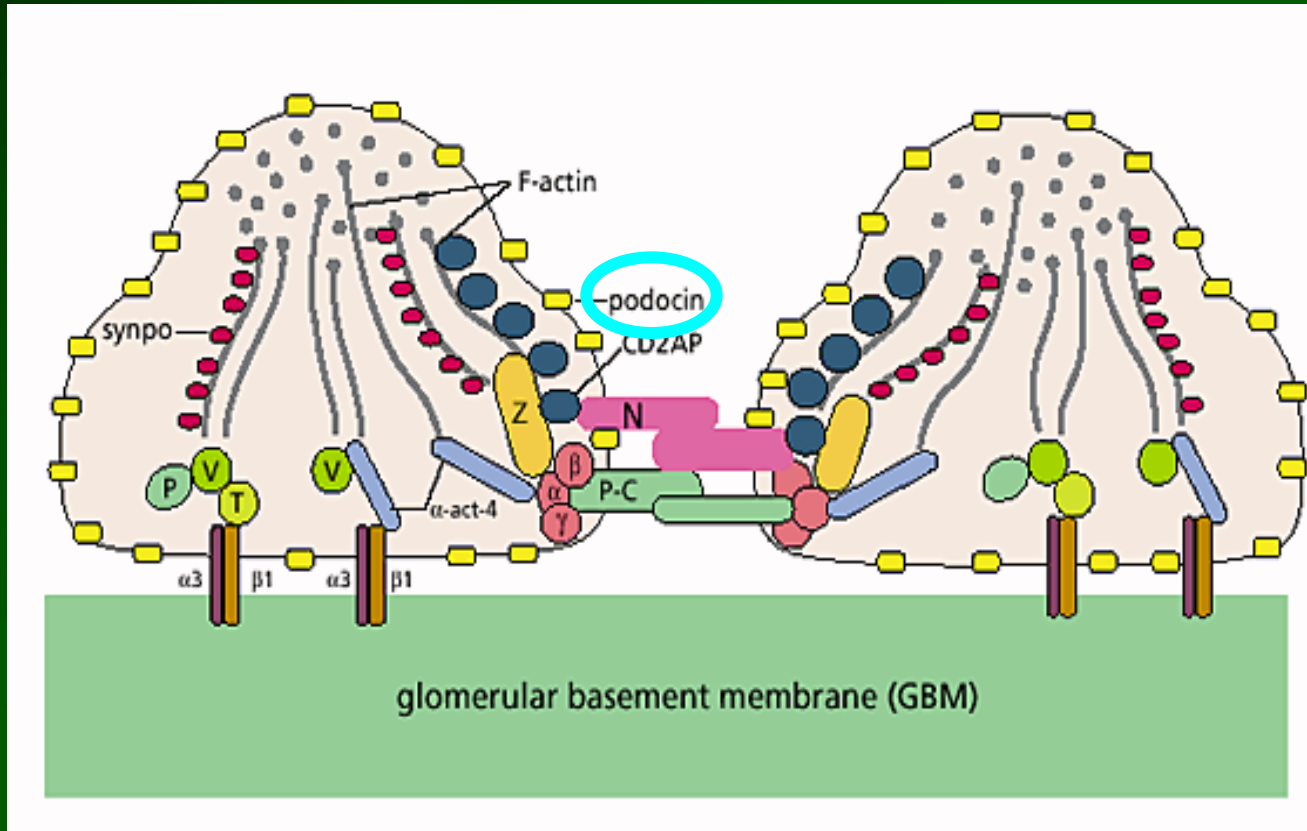
Hereditäre Nephrotische Syndrome

- kongenitales NS vom Finnischen Typ: Nephrin
- familiäres steroidresistentes idiopathisches NS: Podocin
- familiäre Glomerulosklerose: ACTN4
- diffuse mesangiale Sklerose: WT-1
- SYNDROMAL
 - Drash-Syndrom WT-1
 - Frazier-Syndrom WT-1
 - Pierson-Syndrom Laminin β 2

Immunsuppressive Therapie nicht sinnvoll !

The structure of the glomerulus

aus: Somlo S and Mundel P *Nat Genet* 24: 333-335 (2000)



N, nephrin; P-C, P-cadherin; α , α -catenin; β , β -catenin; γ , γ -catenin; Z, ZO-1; $\alpha3$, $\alpha3$ -integrin; $\beta1$, $\beta1$ -integrin; V, vinculin; T, talin; P, paxillin; α -act-4, α -actinin-4; synpo, synaptopodin.

Kasuistik Shalin L., geb. 28.10.00

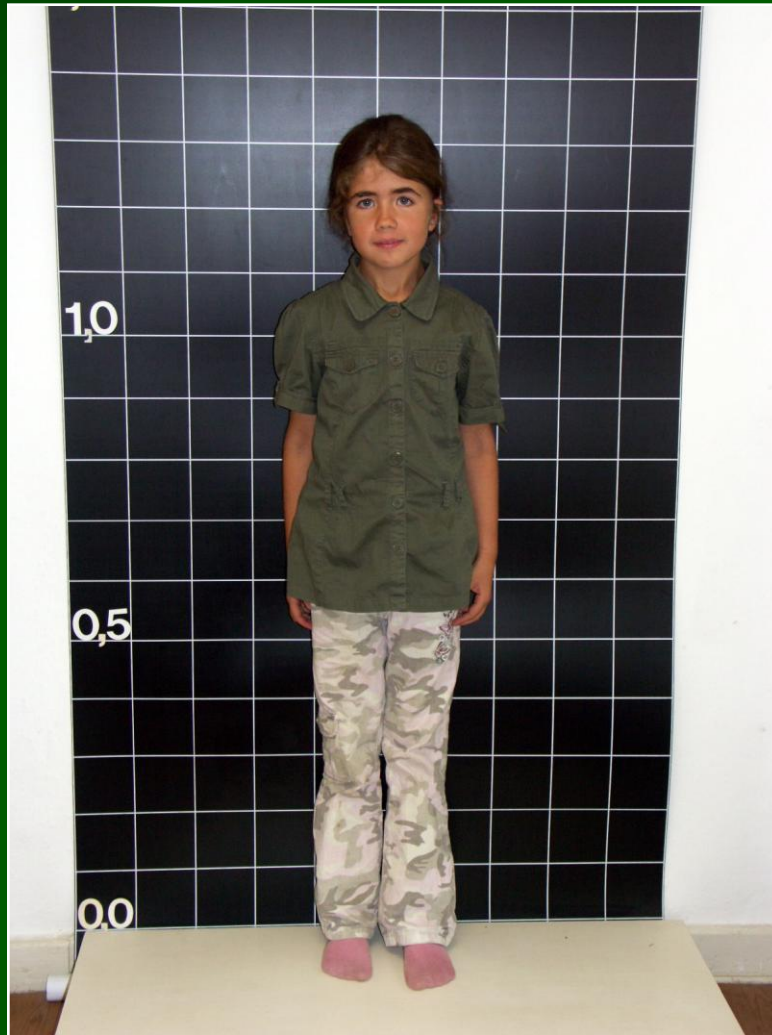


Kasuistik Shalin L., geb. 28.10.00



11.10.05

Kasuistik Shalin L.



08.6.09

Hereditäre Nephrotische Syndrome

- kongenitales NS vom Finnischen Typ: Nephrin
- familiäres steroidresistentes idiopathisches NS: Podocin
- familiäre Glomerulosklerose: ACTN4
- diffuse mesangiale Sklerose: WT-1
- SYNDROMAL
 - Drash-Syndrom WT-1
 - Frazier-Syndrom WT-1
 - Pierson-Syndrom Laminin β 2

Immunsuppressive Therapie nicht sinnvoll !

Dennis - Drash - Syndrom

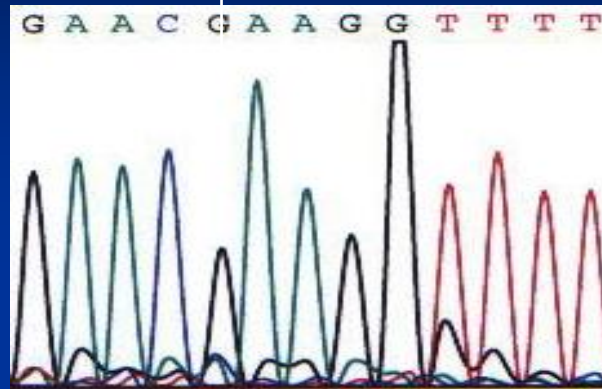
- Pseudohermaphroditismus masculinus
- Glomerulopathie mit Entwicklung einer terminalen NI
- Wilmstumoren

Mutation im WT1- Gen
(Chromosom 11p13)

Dennis - Drash - Syndrom

c.1085 G

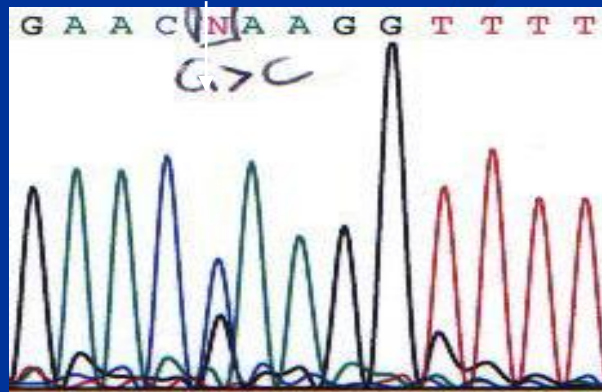
Kontrolle



Basenaustausch in Exon 8 von G nach C, mit der Folge des AS-austausches von Arginin nach Prolin

c.1085 G>C

Patient





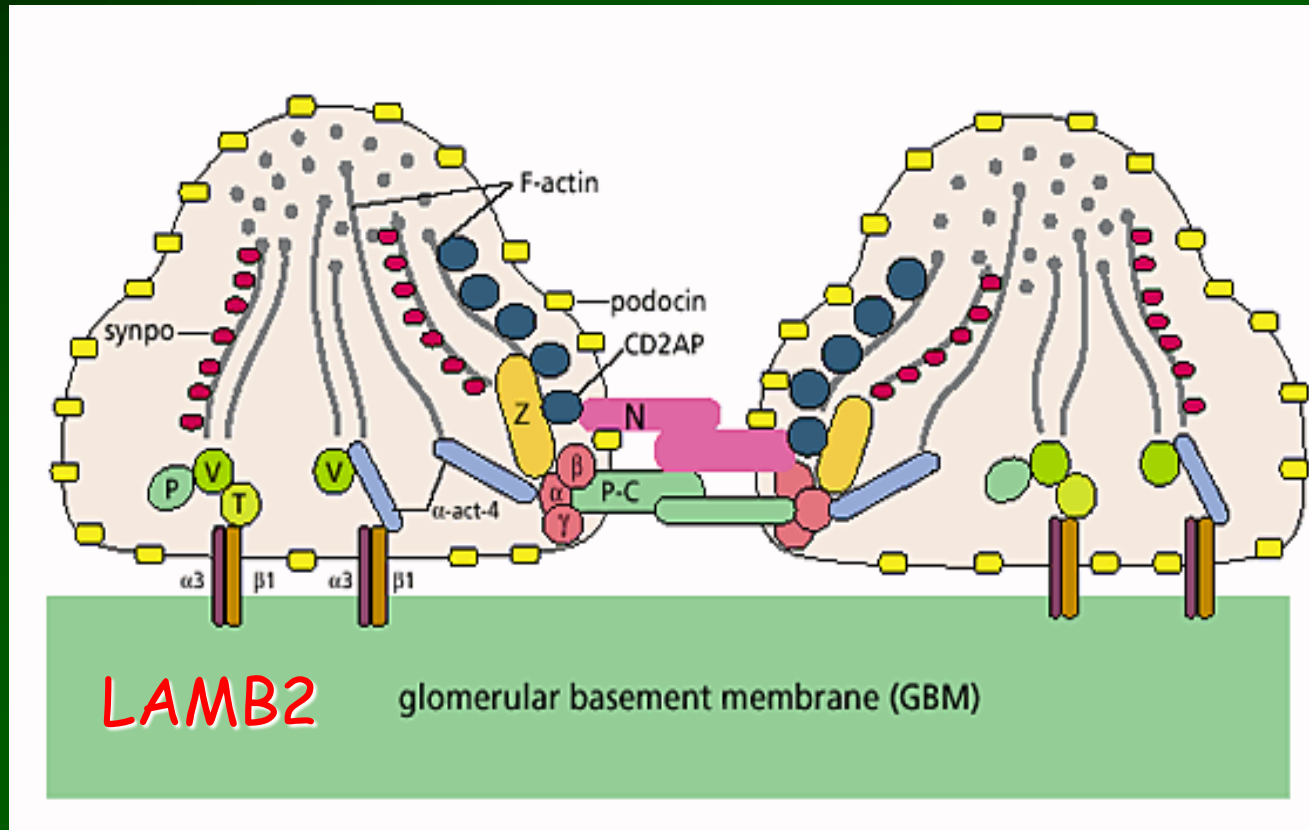
Hereditäre Nephrotische Syndrome

- kongenitales NS vom Finnischen Typ: Nephrin
- familiäres steroidresistentes idiopathisches NS: Podocin
- familiäre Glomerulosklerose: ACTN4
- diffuse mesangiale Sklerose: WT-1
- SYNDROMAL
 - Drash-Syndrom WT-1
 - Frazier-Syndrom WT-1
 - Pierson-Syndrom Laminin β 2

Immunsuppressive Therapie nicht sinnvoll !

The structure of the glomerulus

aus: Somlo S and Mundel P *Nat Genet* 24: 333-335 (2000)



N, nephrin; P-C, P-cadherin; α , α -catenin; β , β -catenin; γ , γ -catenin; Z, ZO-1; α 3, α 3-integrin; β 1, β 1-integrin; V, vinculin; T, talin; P, paxillin; α -act-4, α -actinin-4; synpo, synaptopodin.

Anamnese (1)

- Eltern und 17 Jahre alter Bruder gesund
- 2003 Fehlgeburt in der 20. SSW
- 22. SSW Feindiagnostik ohne pathologischen Befund
- Geburt termingerecht spontan
- Geburtsgewicht 3070 g, Länge 51cm
- unmittelbar postnatal Fußrückenödeme rechts mehr als links
- Entlassung mit einem Gewicht von 2795 g zunächst in die Häuslichkeit

Anamnese (2)

12. Lebenstag ambulante Vorstellung UKJ

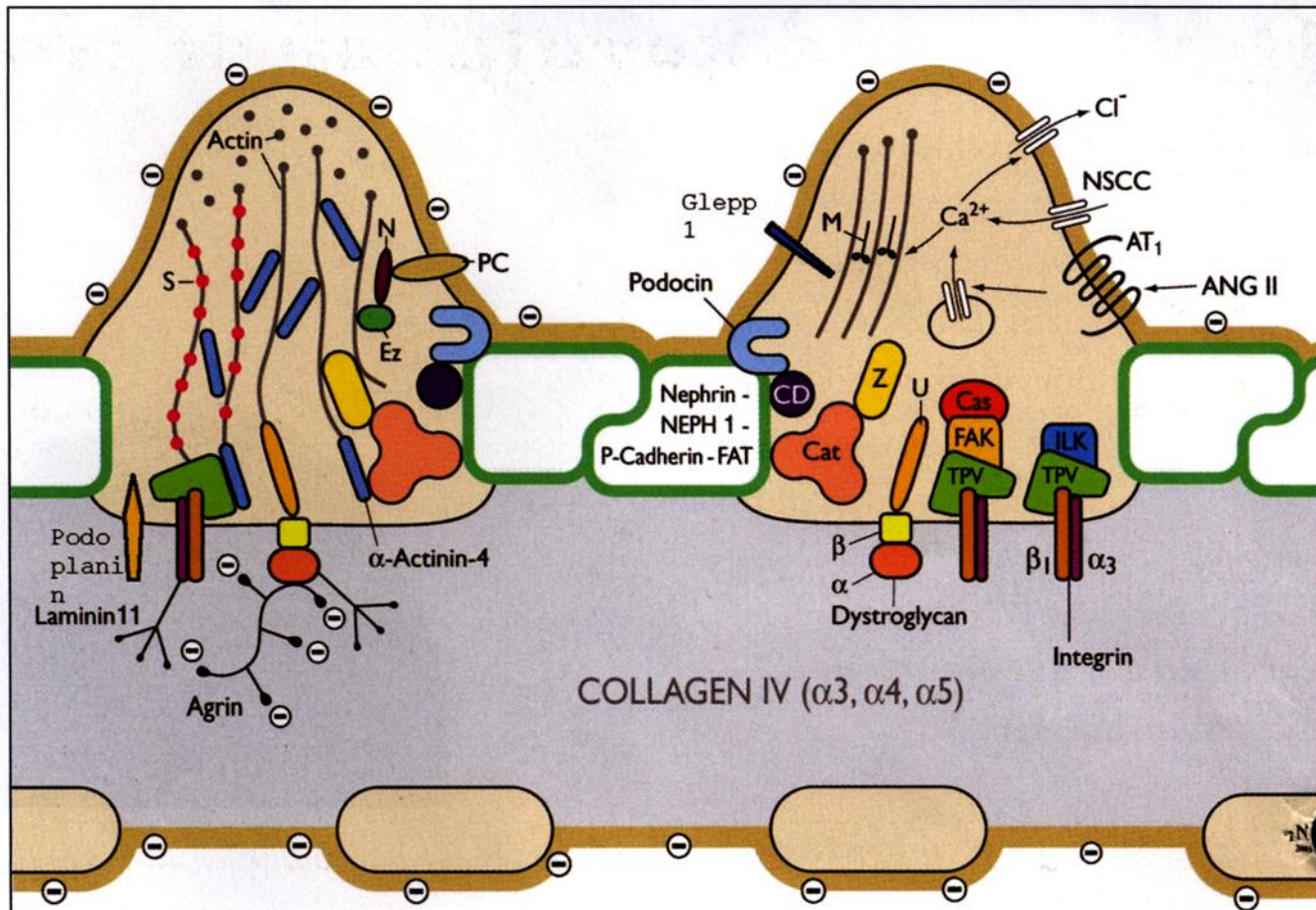
- Ödeme nicht rückläufig
- schlechte Trinkleistung
- trotzdem Gewichtszunahme auf 3110 g (Oligurie?)



Klinischer Status

- eutropher Säugling in stabilem Allgemeinzustand
- Fußrückenödeme
- hochparietal rechts 2 x 2 cm großes Kephalhämatom
- Gewicht 3110 g, Länge 53 cm
- RR 84/52 mmHg

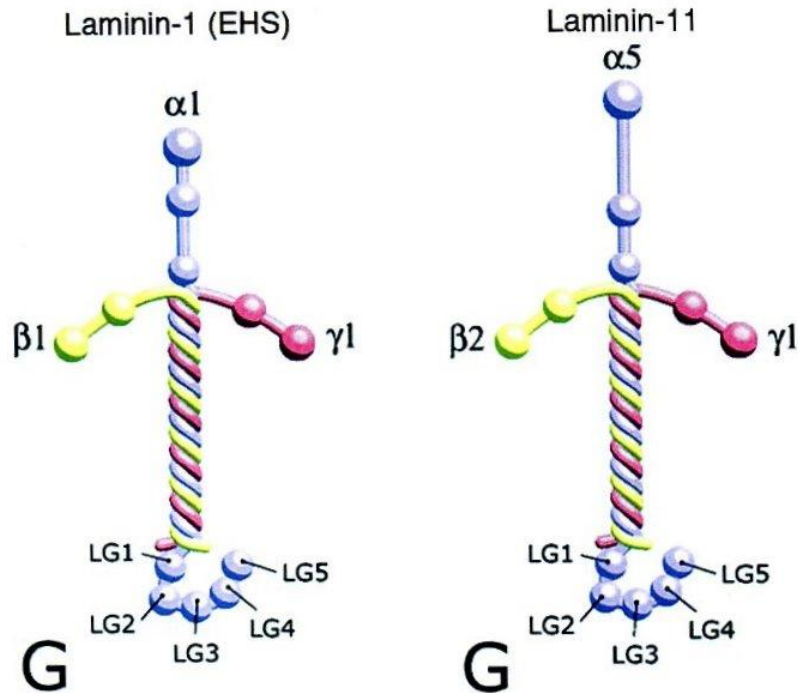




Cas, p130Cas; Cat, catenins, CD, CD2ap, Ez, ezrin, FAK, focal adhesion kinase, ILK, integrin-linked kinase; M, myosin; N, NHERF2; NSCC, nicht-selektiver Kationen Kanal; PC, Podocalyxin; S, Synaptopodin; TPV, Talin, Paxillin, Vinculin; U, Utrophin; z, ZO-1.
 Modifiziert nach Pavenstädt, Kriz, Kretzler, Physiol Rev, 2003.

Abb. 2: Schema der molekularen Komposition der Filtrationsbarriere

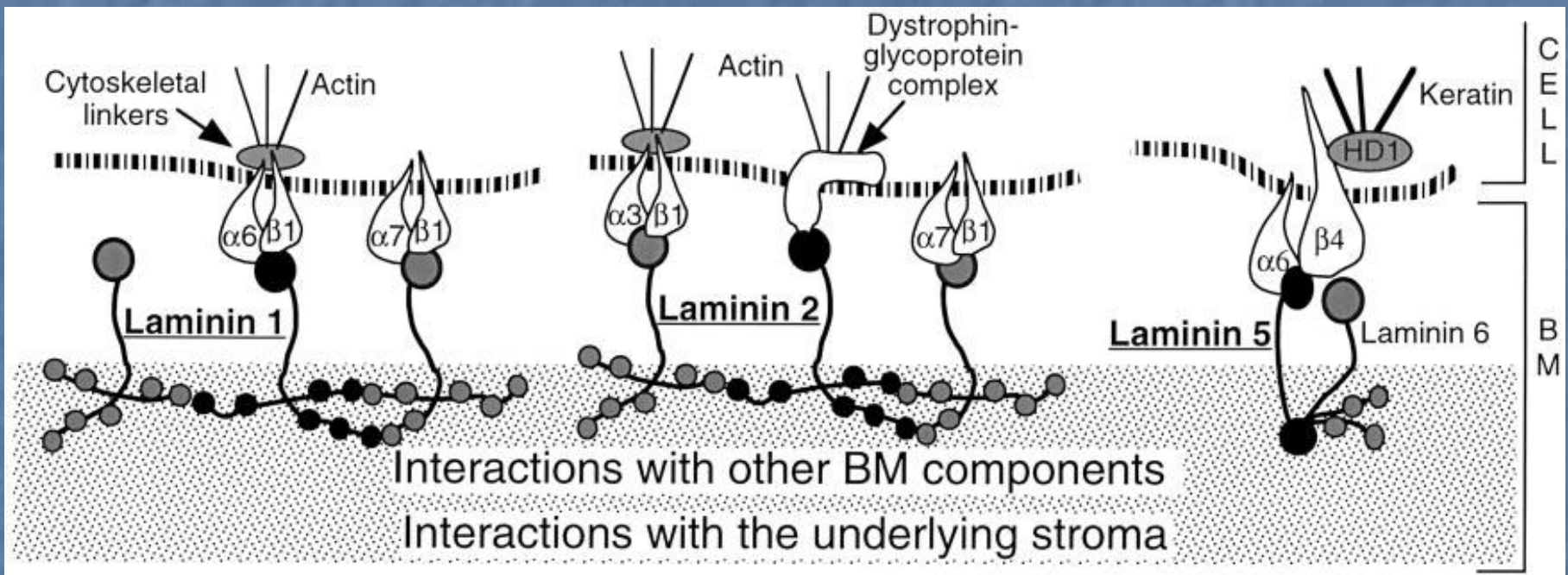
Laminine



Heterotrimerische
Glykoproteine
bestehend aus α -,
 β - und γ - Kette

Figure 1 | Laminin $\alpha 5 \beta 2 \gamma 1$ heterotrimer (also known as LM-521), the form present in the developed glomerular basement membrane. Mutations in the *LAMB2* gene encoding the laminin $\beta 2$ chain cause Pierson syndrome and congenital nephrotic syndrome. Adapted from *Developmental Dynamics* 2000; 218: 218–234 with permission from Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

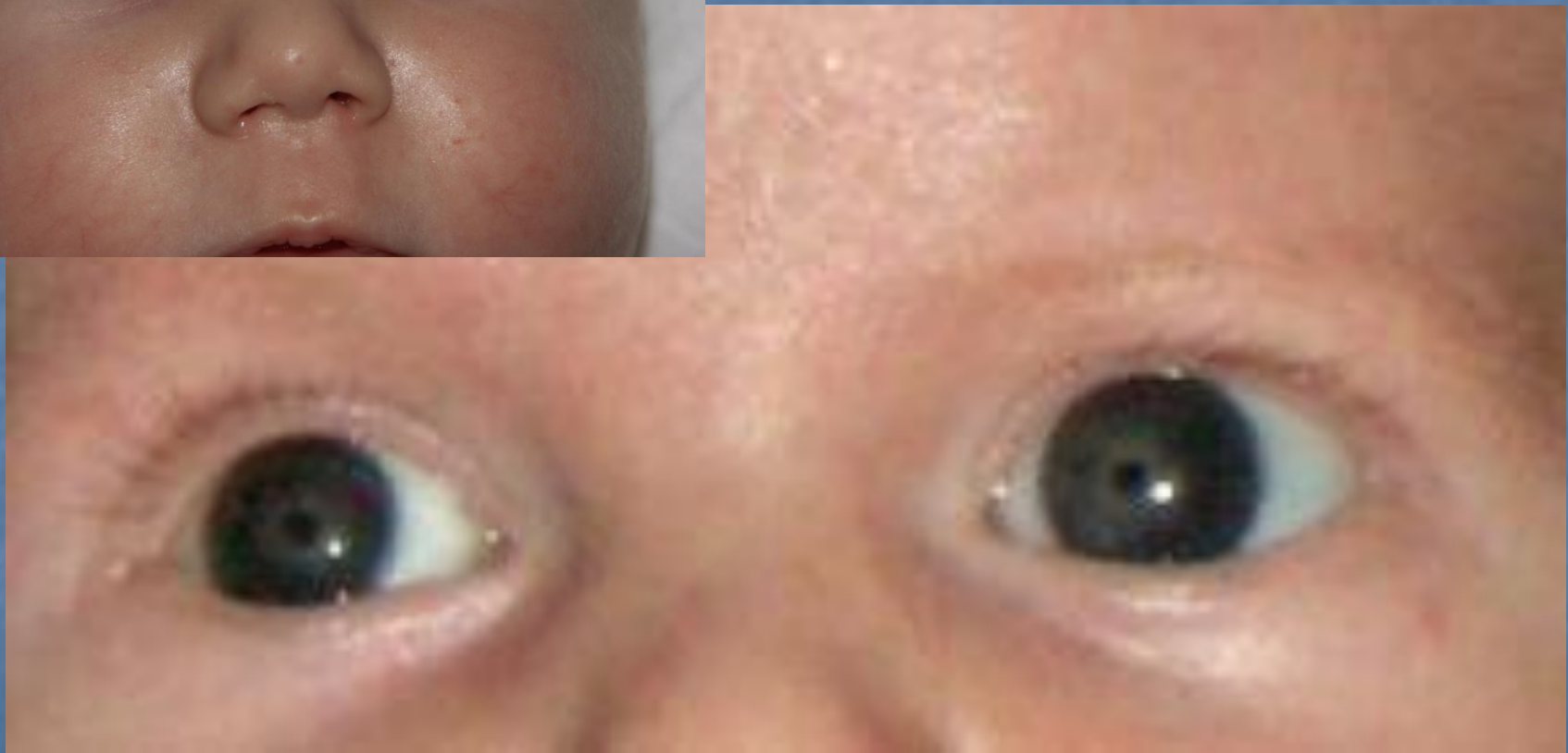
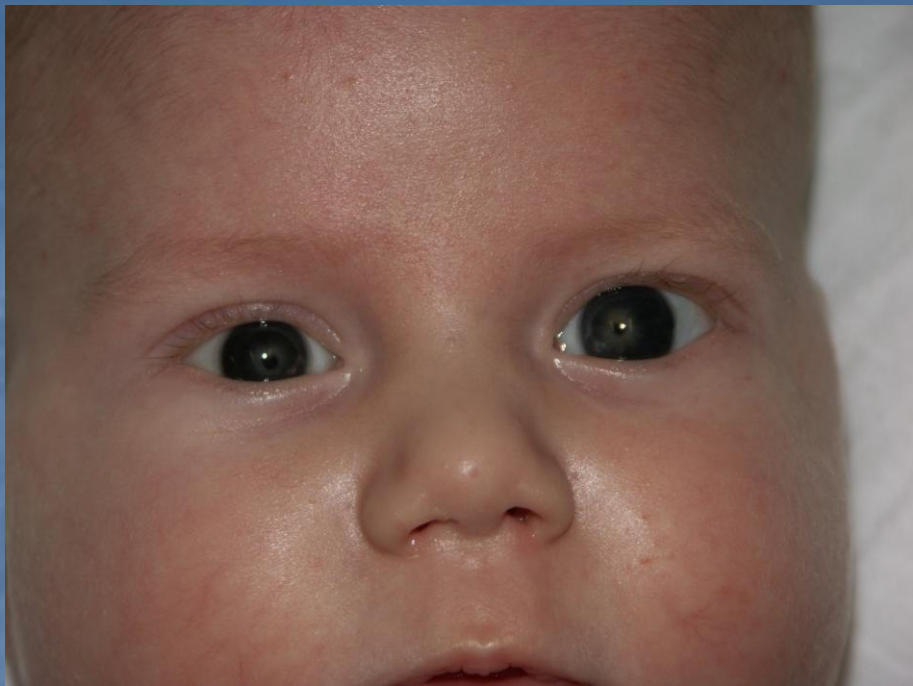
Interaktion Basalmembran/ Zelle



2. Suche nach Begleitsymptomen

- unauffälliges äußeres Genitale
- Mikrokorie bds.
- Mikrophthalmus rechts
- Nystagmus
- muskuläre Hypotonie





Human Molecular Genetics

ABOUT THIS JOURNAL CONTACT THIS JOURNAL SUBSCRIPTIONS

CURRENT ISSUE ARCHIVE SEARCH

Oxford Journals > Life Sciences > Human Molecular Genetics > Volume 13, Number 21 > Pp. 2625-2632

Human Molecular Genetics Advance Access originally published online on September 14, 2004

Human Molecular Genetics 2004, 13(21):2625-2632; doi:10.1093/hmg/ddh284

Human Molecular Genetics, Vol. 13, No. 21 © Oxford University Press 2004, all rights reserved

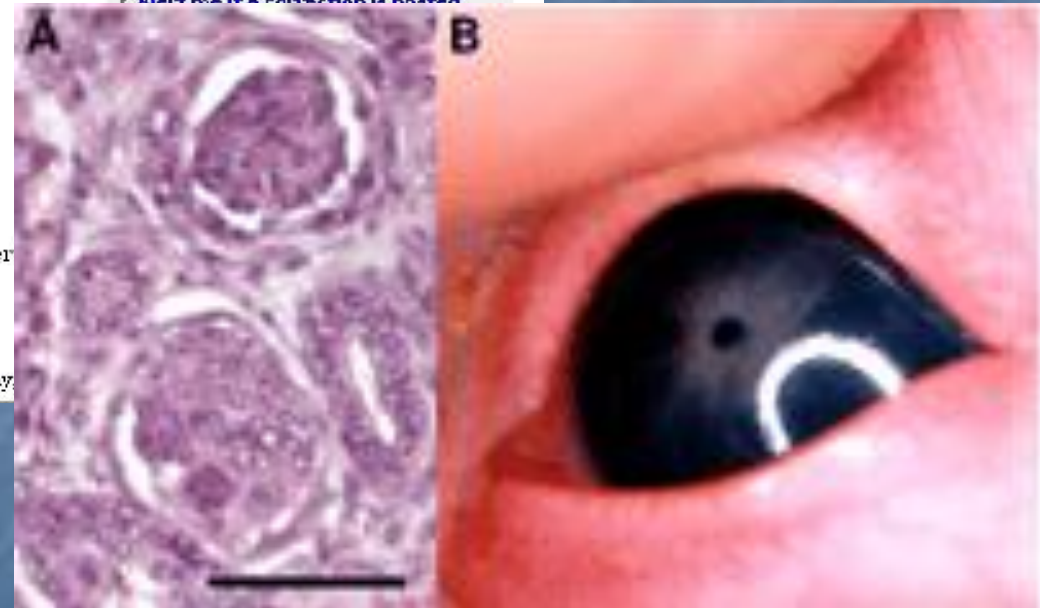
Human laminin $\beta 2$ deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities

Martin Zenker^{1,*}, Thomas Aigner², Olaf Wendler³, Tim Tralau⁴, Horst Müntefering⁴, Regina Fenski⁶, Susanne Fitz⁵, Valérie Schumacher⁷, Brigitte Royer-Pokora⁷, Elke Wüld⁸, Pierre Cochat⁹, Raymonde Bouvier⁹, Cornelia Kraus¹, Karlheinz Mark¹⁰, Henry Madlon¹⁰, Jörg Dötsch¹¹, Wolfgang Rascher¹¹, Iwona Maruniak-Chudek¹², Thomas Lenner-Luitgard M. Neumann⁶ and André Reis¹

¹Institute of Human Genetics, ²Institute of Pathology and ³Department of Otorhinolaryngology, University of Erlangen-Nuremberg, 91054 Erlangen, Germany

This Article

- ▶ [Abstract FREE](#)
- ▶ [FREE Full Text \(PDF\) FREE](#)
- ▶ All Versions of This Article:
13/21/2625 - most recent
[ddh284v1](#)
- ▶ [Alert me when this article is cited](#)
- ▶ [Alert me if a correction is posted](#)



Pierson Syndrom

CNS

Augenfehlbildungen

Lamb2- Mutation

Zenker, 2004

VIII. Kindernephrologisches
Symposium

Welche Verbindung gibt es zwischen
Niere - Auge - ZNS?

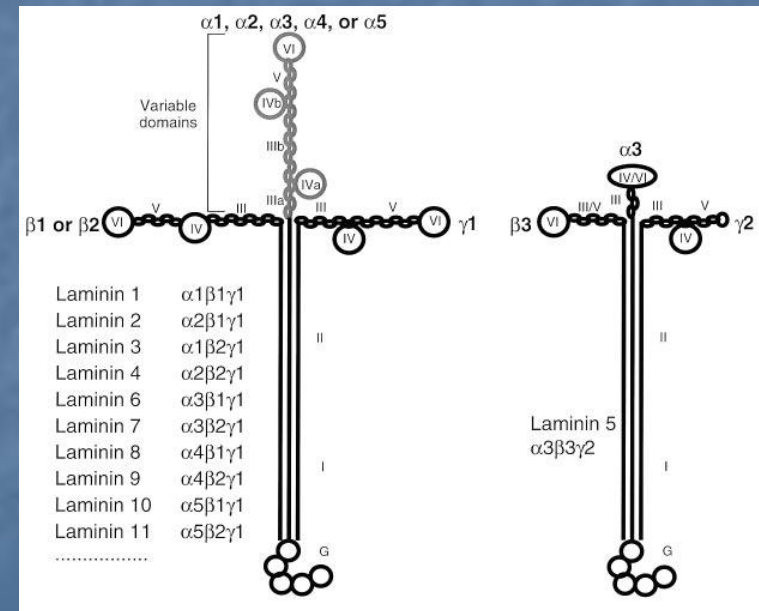
TABLE 1. Major basement membrane components and their principal sites of localization

Component	Composition	Major Site(s) of Expression
Laminin 1	$\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$	Developing epithelia
Laminin 2	$\alpha 2 \beta 1 \gamma 1$	All myogenic tissues, peripheral nerves
Laminin 3	$\alpha 1 \beta 2 \gamma 1$	Myotendinous junction
Laminin 4	$\alpha 2 \beta 2 \gamma 1$	Neuromuscular junction, mesangial matrix of glomerulus
Laminin 5	$\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$	Epidermis
Laminin 6	$\alpha 2 \beta 1 \gamma 1$	Epidermis
Laminin 7	$\alpha 3 \beta 2 \gamma 1$	Epidermis
Laminin 8	$\alpha 4 \beta 1 \gamma 1$	Endothelium, smooth muscle, adipose tissue, peripheral nerves
Laminin 9	$\alpha 4 \beta 2 \gamma 1$	Endothelium, smooth muscle, neuromuscular junction, mesangial matrix of glomerulus
Laminin 10	$\alpha 5 \beta 1 \gamma 1$	Mature epithelium, mature endothelium, smooth muscle
Laminin 11	$\alpha 5 \beta 2 \gamma 1$	Mature epithelium, mature endothelium, smooth muscle, neuromuscular junction, glomerular basement membrane
Laminin 12*	$\alpha 2 \beta 1 \gamma 3$	Surface of ciliated epithelia
Laminin 13	$\alpha 3 \beta 2 \gamma 3$	Central nervous system/retina
Laminin 14	$\alpha 4 \beta 2 \gamma 3$	Central nervous system/retina
Laminin 15	$\alpha 5 \beta 2 \gamma 3$	Central nervous system/retina

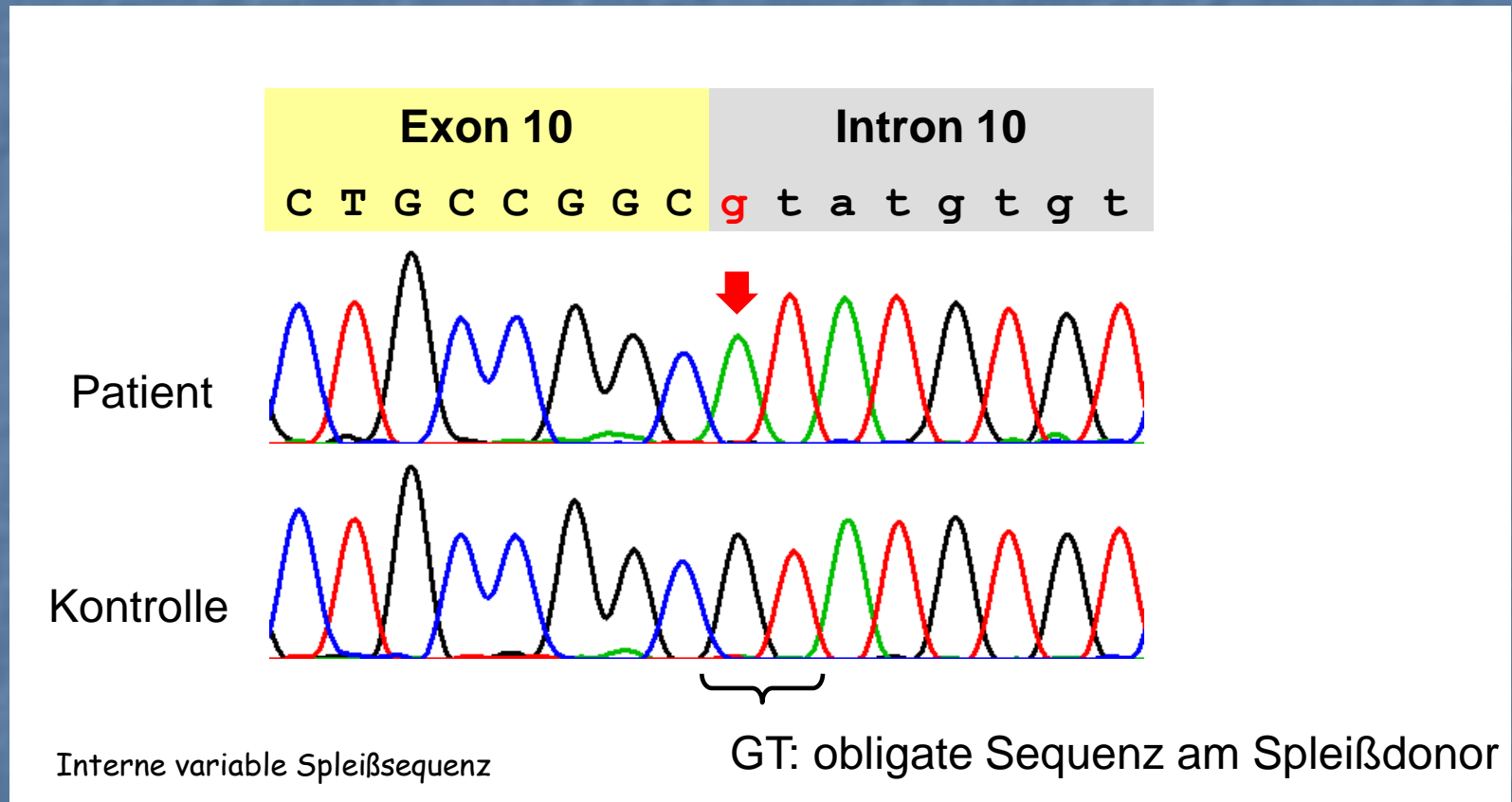
Laminine

 Niere

 Auge, ZNS



homozygote Mutation IVS10 + 1G > A im LAMB2 - Gen



Paternale uniparentale Disomie 3
(beide Chromosomen 3 vom Vater)

Pierson Syndrom

- CNS mit diffuser mesangialer Sklerose
- Frühzeitig terminale NI
- Augenfehlbildungen
 - Mikrokorie
 - Hypoplasie von Iris oder Ciliarkörper,
 - Lenticonus posterior
 - Anomalien von Cornea und Retina
- LAMB 2- Mutation
- Neurologische Störungen (variabel)

Paraklinik

- metabolische Azidose
(BE - 7,2; HCO_3 18,7 mmol/l)
- Retention
(Krea 189 $\mu\text{mol/l}$)
- Protein 31 g/l; Albumin 13 g/l
- PU 9282 mg/l (Oligurie)
Prot/Krea 28,2 g/g Krea
- übrige Befunde noch normgerecht