

Die Wichtigkeit von Anamnese, Labor und Bildgebung bei der Abklärung von akuten Nierenfunktionsstörungen

Akutes Nierenversagen: Anamnese, Labor und MRI- Befund führen zur Diagnose

Hans Felix Hofmann, Markus Béchir, Andreas Bock

Zentrum für Innere Medizin, Hirslanden Klinik Aarau

Vorgeschichte

Eine 79-jährige Patientin stellte sich in einer Notfallpraxis aufgrund von seit einer Woche bestehender Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Pollakisurie vor. Als Vorerkrankungen waren eine mit Amlodipin und Perindopril behandelte arterielle Hypertonie sowie eine mit Atorvastatin und Ezetimib therapierte Dyslipidämie bekannt. Vier Wochen zuvor war von der Hausärztin aufgrund eines Harnwegsinfekts Ciprofloxacin verordnet worden. Darüber hinaus hatte die Patientin in den letzten Monaten angeblich keine weiteren Medikamente eingenommen. Wegen deutlich erhöhter Entzündungs- und Nierenwerte wurde uns die Patientin zur Abklärung zugewiesen.

Eintrittsbefunde und weitere Abklärungen

Die Patientin war bei Eintritt in ordentlichem Allgemeinzustand, afebril, normokard und leicht hyperten (152/54 mmHg). Abdomen und Flanken waren auf Druck oder Klopfen indolent. Abgesehen von leichten beidseitigen Unterschenkel- und Knöchelödemen ergab die körperliche Untersuchung keine Auffälligkeiten.

Im initialen Labor fanden sich massiv erhöhte Nierenretentionswerte (Serumkreatinin 836 $\mu\text{mol/l}$ [eGFR $\sim 4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, CKD-EPI], Harnstoff 74 mmol/l) mit einer schweren metabolischen Azidose und zusätzlicher respiratorischer Alkalose (pH 7.35, Bikarbonat 10 mmol/l, pCO₂ 19 mmHg, pO₂ 88 mmHg mit vergrößerter Serum-Anionenlücke von 22 mmol/l, leicht erniedrigtem Natrium (124 mmol/l) und normalem Kalium (4.6 mmol/l). Die fraktionellen Exkretionen von Natrium (6%) und Harnstoff (38%) sprachen für ein renales Nierenversagen.

Es bestand eine deutliche Leukozytose von 27 G/l mit Neutrophilie und Lymphopenie

und eine CRP-Erhöhung auf 137 mg/l. Im Urinstatus fielen eine Leukozyturie, Erythrozyturie und Bakteriurie auf. Sonografisch ergaben sich beidseits ungestaute Nieren, aber ein Restharn um 500 ml, worauf ein transurethraler Blasenkatheter gelegt wurde.

Renale Vorerkrankungen waren nicht bekannt, und bei einer hausärztlichen Kontrolle 13 Monate zuvor hatte das Kreatinin bei 80 $\mu\text{mol/l}$ gelegen. Die Ursache des offensichtlich renalen akuten Nierenversagens war unklar. Angesichts der Blut- und Urinbefunde gingen wir ausserdem von einem erneuten Harnwegsinfekt aus und begannen nach Abnahme einer Urinkultur mit Ceftriaxon i.v. Zur Behandlung der Azidose gaben wir Natrium-Bikarbonat.

Kommentar

Bei erhöhten Nierenwerten sind Vorwerte – wie in diesem Fall von der Hausärztin – hilfreich, um einschätzen zu können, ob es sich um ein akutes oder chronisches Nierenversagen handelt. Als akutes Nierenversagen (ANV) wird eine innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion bezeichnet. Für die Unterscheidung zwischen prärenalem und renalem ANV ist die Bestimmung der fraktionellen Exkretion von Harnstoff (<35%: prärenales ANV, >35%: renales ANV) und Natrium (<1%: prärenales ANV, >2%: renales ANV) nützlich. Zum Ausschluss einer postrenalen Ursache sollte zudem bei jedem ANV eine Sonografie von Nieren und ableitenden Harnwegen erfolgen.

Weitere Diagnostik und Verlauf

In der Urinkultur ergab sich ein Wachstum von *E. coli* (10^5 KBE/ml). Die Antibiotika-Therapie wurde nach fünf Tagen auf Ciprofloxacin umgestellt und nach einer weiteren Woche beendet, da die Entzündungswerte rückläufig waren und der Allgemeinzustand der Patientin sich besserte.

Die schwere Niereninsuffizienz mit einer eGFR von 4 mL/min 1.73 m^2 persistierte allerdings unvermindert bis zum Tag 5. Eine Sonografie am Tag 4 ergab beidseits normal grosse Nieren mit leicht hyperdensem Parenchym und geschwollenen und dadurch gut sichtbaren Nierenpyramiden (Abb. 1).

Im Urinsediment fanden sich – neben der bereits bekannten Leukozyturie und Erythrozyturie – keine Zylinder oder dysmorphe Erythrozyten. Das Urinproteinprofil ergab eine stark tubulär dominierte Mischproteinurie (Albumin/Kreatinin 12.8 \times erhöht; Alpha-1-Mikroglobulin/Krea 10.1 \times erhöht, Retinolbindendes Protein/Kreatinin 89.1 \times erhöht). Die Immunfixationselektrophorese war ohne Hinweise für eine monoklonale Gammopathie. Zur weiteren Abklärung erfolgte ein MRI der Nieren.

Dieses zeigte ein generalisiertes Parenchymödem beider Nieren mit invertierter corticomedullärer Differenzierung und starker T2-Hypointensität mit multifokaler Diffusionsstörung der Papillen beidseits (Abb. 2). Zusammengenommen ergaben Sonografie (geschwollene Papillen), MR-Befund (papilläre Diffusionsstörung) und Urinproteinprofil (tubuläre Proteinurie) deutliche Hinweise auf eine nichtinfektiöse entzündliche tubuläre Störung, also eine akute interstitielle Nephritis.

Daraufhin wurde die Medikamentenanamnese nochmals intensiv mit der Patientin diskutiert. Sie berichtete nun erstmals über die mehrmalige Einnahme von Ibuprofen auf-

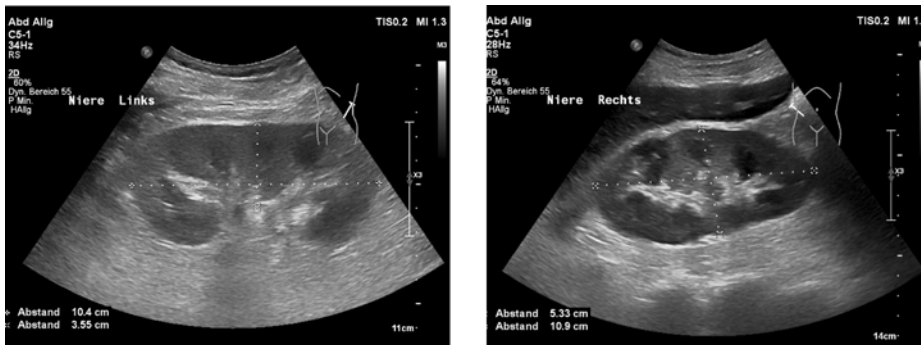


Abbildung 1: Nierensonografie am vierten Tag: Beide Nieren sind geschwollen. Das Parenchym ist im Gegensatz zu den Nierenpyramiden hyperdens, wodurch letztere dunkel hervortreten.

grund von Kopfschmerzen in den vergangenen Monaten. Zuletzt hatte sie zwei Wochen vor Spitaleintritt Ibuprofen eingenommen. Damit boten sich sowohl das Ibuprofen als auch das vier Wochen zuvor erstmals verordnete Ciprofloxacin als häufige medikamentöse Ursachen der interstitiellen Nephritis an.

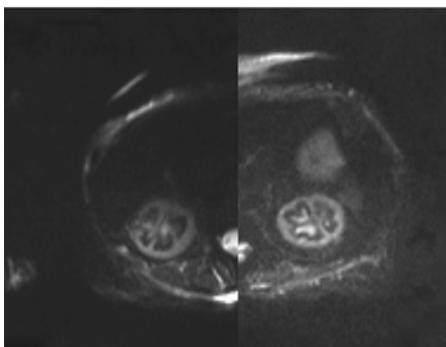
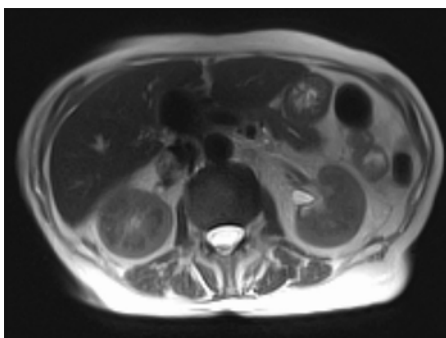


Abbildung 2: Oben: MRI der Nieren in der T2-Gewichtung. Unten: Montage aus zwei Einzelbildern der Nieren in der diffusions-gewichteten Sequenz zur optimalen Darstellung. Die Bilder zeigen ein generalisiertes Parenchymödem und eine Diffusionsstörung der Papillen mit invertierter corticomedullärer Differenzierung (in der diffusions-gewichteten Sequenz sind Nierenrinde und Nierenmark normalerweise kaum voneinander abgrenzbar – die auf diesen Bildern deutlichen Unterschiede sind Ausdruck der Perfusionsstörung mit reduzierter Durchblutung der Nierenpapillen).

Kommentar

Eine akute interstitielle Nephritis ist eine häufige Ursache eines ANV. Eine Studie, die bioptisch gesicherte Ursachen von Patienten mit ANV untersuchte, ergab in 11% der Fälle von renal bedingtem ANV eine interstitielle Nephritis als Auslöser [1]. Häufigste Ursache eines biopsierten renal bedingten ANV war eine rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN; 33%). Weitere Ursachen wie akute Tubulusnekrose oder eine IgA-Nephropathie lagen bei unter 10%.

Häufige Auslöser einer akuten interstitiellen Nephritis sind allergische Reaktionen auf NSAR, Antibiotika oder Protonenpumpen-Inhibitoren [2]. Das dadurch ausgelöste entzündliche Ödem des Niereninterstitiums führt zum ANV. Typisch ist, dass gewisse Nierenfunktionen noch erhalten sind, wie im vorliegenden Fall das trotz der schweren Azidose und Niereninsuffizienz völlig normale Kalium. Da zwischen der Einnahme des auslösenden Medikaments und Symptombeginn Wochen bis Monate vergehen können, ist eine genaue Medikamentenanamnese, die insbesondere auch nicht verschreibungspflichtige Präparate einbezieht, äusserst wichtig.

Ambulanter Verlauf

Die Nierenfunktion besserte sich in der Folge leicht. Die Patientin konnte nach 21 Tagen in gutem Allgemeinzustand mit einem Kreatinin von 395 $\mu\text{mol/l}$ nach Hause entlassen werden.

Bei einer ambulanten Kontrolle eine Woche später berichtete die Patientin über eine weitere Verbesserung ihres Allgemeinbefin-

dens. Im Labor hatte sich die Niereninsuffizienz weiter gebessert, blieb aber noch immer prominent (Kreatinin 340 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 11 ml/min 1,73 m^2). In der Absicht, die interstitielle Entzündung zu vermindern und einer interstitiellen Fibrose entgegenzuwirken, begannen wir eine niedrig dosierte Steroidtherapie (Prednisolon 0,5 mg/kg Körpergewicht; Abb. 3).

Anschliessende Kontrollen zwei und sechs Wochen später ergaben eine weitere Erholung der Patientin mit Verbesserung der Nierenfunktion bis zu einer eGFR von 22 ml/min 1,73 m^2 . Die Prednisolon-Medikation wurde dann über mehrere Wochen vollständig abgeschlichen. Danach wurde die Patientin in der Nähe ihres Wohnorts hausärztlich-interne weiterbetreut, wobei auch nephrologische Kontrollen geplant wurden. Die eGFR lag (bei hausärztlichen Kontrollen) 6 Monate nach der Hospitalisation bei 25 ml/min 1,73 m^2 , nochmals zwei Monate später bei 23 ml/min 1,73 m^2 .

Auf Nachfrage bei der betreuenden Hausärztin wurde uns mitgeteilt, dass die Patientin neun Monate nach dem Spitalaustritt eines Morgens zu Hause in ihrem Bett verstorben aufgefunden worden war. Ihr Tod war unerwartet und ohne Hinweise auf eine vorherige akute Erkrankung aufgetreten. Die eigentlich geplanten nephrologischen Kontrollen hatten zu diesem Zeitpunkt noch nicht stattgefunden. Da keine Autopsie durchgeführt wurde, bleibt die Todesursache unklar.

Diskussion

Das akute Nierenversagen ist ein häufiges klinisches Problem mit einer breiten Differentialdiagnose entlang der drei Hauptkategorien des prärenalen, postrenalen und renalen Nierenversagens. Die korrekte Diagnose erfordert neben Anamnese, Status und verschiedenen Blut- und Urinuntersuchungen einschliesslich des Urinsediments zumindest eine Sonografie. Bildgebende Verfahren dienen vor allem der Diagnose und dem Ausschluss eines postrenalen Nierenversagens sowie der Feststellung eventueller Vorschädigungen wie z.B. des Vorliegens von Schrumpfnieren. Auch auf renale Ursachen eines ANV wie die akute interstitielle Nephritis lassen sich in der Bildgebung unter Umständen deutliche Hinweise finden.

Zeigt das Urinsediment Hinweise auf eine Glomerulonephritis, ist eine Bestimmung von Autoantikörpern (ANCA, ANA, anti-GBM) mit hoher Dringlichkeit angezeigt. Bei unklarem renalem ANV v.a. älterer Menschen sollte nach freien Leichtketten im Serum im Hinblick auf ein Myelom-assoziiertes Nierenversagen (Cast-Nephropathie) gesucht werden. Bei Nierenversagen mit Thrombozytopenie

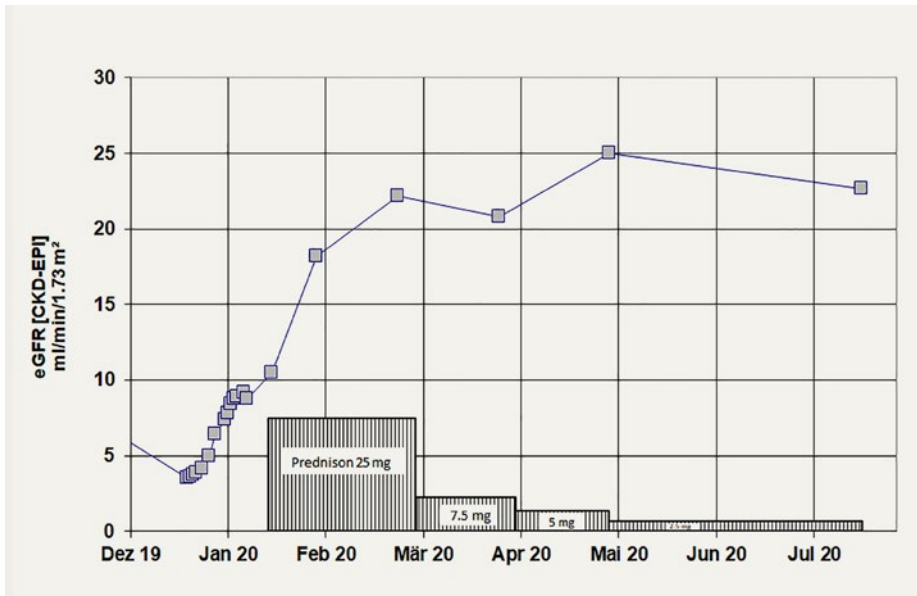


Abbildung 3: Akute interstitielle Nephritis: Verlauf der eGFR vor und nach der Steroidtherapie.

und/oder Hämolyse ist an ein hämolytisch-urämisches Syndrom (Komplement C3 und C4) oder eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (ADAMTS13-Aktivität) zu denken und im Blutbild nach Fragmentozyten zu suchen.

Der Goldstandard zur Abklärung eines renalen ANV bleibt allerdings die Nierenbiopsie, die nicht nur zuvor ausser Betracht gelassene Diagnosen liefern kann, sondern auch prognostische Aussagen erlaubt.

In dem hier geschilderten Fall bestand ein zunächst unklares akutes renales Nierenversagen. Hinweise auf das zugrundeliegende Krankheitsbild ergaben sich aus dem Urinproteinprofil (tubuläre Proteinurie), der Sonografie (geschwollene hypodense Papillen) und dem MRI (invertierte corticomedulläre Differenzierung und generalisierte papilläre Diffusionsstörung) – Befunden, die auf eine interstitielle Nephritis deuten können. Die dadurch ausgelöste Re-Anamnese erbrachte plausible medikamentöse Auslöser für eine akute interstitielle Nephritis. Deswegen und in Anbetracht der einsetzenden Besserung wurde auf eine Nierenbiopsie verzichtet.

Früher als klassisch betrachtete Befunde einer interstitiellen Nephritis wie Fieber, ein Exanthem oder eine Eosinophilie fehlen oft [3], so auch in diesem Fall. Auch typische Urinbefunde wie eine Leukozyturie – speziell eine Eosinophilurie –, Leukozytenzylinder oder eine Proteinurie sind nicht immer nachweisbar. Typisch ist aufgrund der tubulären Schädigung eine tubuläre Proteinurie, die im Urinproteinprofil (Differenzierung des Urinproteins in grosse (glomeruläre) wie Immunglobulin G, Albumin, Transferrin und kleine

(tubuläre) wie Alpha-1-Mikroglobulin und retinolbindendes Protein) nachgewiesen werden kann.

Auch in der Bildgebung können Hinweise auf eine akute interstitielle Nephritis gefunden werden. Sonografisch lässt sich oft eine Volumenzunahme der hyperdensen Nieren nachweisen, in denen die geschwollenen hypodensen Papillen als dunkle Coni prominent sind [4]. Im MRI kann die durch das Ödem verursachte Minderperfusion der Papillen zum hier

Das Wichtigste für die Praxis

- Die akute interstitielle Nephritis, eine häufige Ursache für ein akutes Nierenversagen, ist oft medikamentös-allergisch verursacht durch NSAR, Antibiotika oder Protonenpumpeninhibitoren.
- Früher gemessene Kreatininwerte (z.B. aus der Hausarztpraxis) sind unschätzbar, um ein akutes von einem chronischen Nierenversagen differenzieren zu können.
- Urinproteinprofil sowie Bildgebung mittels Nierenultraschall und Nieren-MRI können wichtige Hinweise geben. Der Goldstandard für die Diagnose ist die Nierenbiopsie.
- Insbesondere bei unklaren Fällen von akutem Nierenversagen ist eine genaue Medikamentenanamnese «die Mutter der Diagnose».
- Therapeutisch steht das Weglassen des auslösenden Agens im Vordergrund, eine Medikation mit Kortikosteroiden kann erwogen werden.

beobachteten Bild einer schweren papillären Diffusionsstörung mit inverser corticomedullärer Differenzierung [5, 6] führen.

Die Therapie der akut interstitiellen Nephritis besteht aus dem Weglassen des auslösenden Agens und supportiver Behandlung renaler und systemischer Folgeerscheinungen des Nierenversagens wie Hypertonie oder Azidose. Da es bei längerer Dauer der Nephritis zu einer zunehmenden interstitiellen Fibrose mit konsekutiver permanenter Funktionseinschränkung kommen kann, werden trotz geringer Evidenz in solchen Verläufen oft Kortikosteroide gegeben [7]. Der Vorbeugung typischer Nebenwirkungen wie Knochenabbau und gastrointestinaler Ulcera dient die prophylaktische Medikation mit antiresorptiven Therapien (z.B. Bisphosphonate) und Protonenpumpen-Hemmern. Auch bei gutem Verlauf sollten bis zur Stabilisierung der Nierenfunktion nephrologische Verlaufskontrollen erfolgen.

Korrespondenz

Hans Felix Hofmann
Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
[h.hofmann1984\[at\]gmail.com](mailto:h.hofmann1984[at]gmail.com)

Verdankung

Wir danken Herrn PD Dr. J. Schneider, Abteilung Radiologie der Klinik Hirslanden Aarau, für seine Hilfe bei der Interpretation der MR-Bilder.

Literatur

- 1 López-Gómez JM, Rivera F; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 May;3(3):674–81.
- 2 Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec;12(12):2046–9.
- 3 Nussbaum E, Perazella M. Diagnosing acute interstitial nephritis: considerations for clinicians. *Clin Kidney J.* 2019;12(6):808–13.
- 4 Tuma J, Selbach J, Dietrich CF. Nierenultraschall und Sonografie der ableitenden Harnwege. *Endosk Heute.* 2015;28(1):50–64.
- 5 Quaia E. Renal Parenchymal and Inflammatory Diseases. In: Quaia E., editor. *Radiological Imaging of the Kidney.* Berlin: Springer; 2011. p. 340–2.
- 6 Su T, Yang X, Wang R, Yang L, Wang X. Characteristics of diffusion-weighted and blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in Tubulointerstitial nephritis: an initial experience. *BMC Nephrol.* 2021 Jun;22(1):237.
- 7 Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al.; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Dec;13(12):1851–8.