

Hereditäre Nephropathien

Dünne Basalmembranen, Alport-Glomerulopathie, Alport-Konduktorinnen

Das unspektakuläre Initialsymptom eines Syndroms der dünnen Basalmembranen (DBS; familiäre Hämaturie, benigne essenzielle Hämaturie) und des Alport-Syndroms (AS) ist häufig die isolierte glomeruläre Hämaturie. Oft ist sie ein Zufallsbefund, bei Kindern wird sie nicht selten im Rahmen von Schuluntersuchungen festgestellt, bei Erwachsenen auch z. B. im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung vor Abschluss einer Lebensversicherung. In anderen Fällen veranlasst eine Makrohämaturie weitere Untersuchungen. Gelegentlich kommen heute auch Patienten zum Nephrologen, die von Nierenerkrankungen in der Familie wissen und eine Diagnose wünschen.

DBS und AS sind Erkrankungen der glomerulären Basalmembranen (GBM). Anfang der 1970er-Jahre konnten Spear u. Slusser [25], Hinglais et al. [6] sowie Rogers et al. [24] durch systematische elektronenmikroskopische Untersuchungen von Nierenbiopsien zeigen, dass sich beide Erkrankungen charakteristische ultrastrukturelle Veränderungen der GBM auszeichnen.

Anfang der 1990er-Jahre wurde die genetische Ursache des X-chromosomal vererbten AS gefunden [2], später wurden auch die molekularen Grundlagen des AS und von etwa 40% des DBS beschrieben: Mutationen im Kollagen Typ IV [8, 13].

Weitere zehn Jahre später wurde in einer großen europäischen Studie gezeigt, dass viele der Konduktorinnen des X-chromosomalen AS im höheren Lebensalter symptomatisch werden und nicht,

wie vielfach angenommen, vor der Erkrankung geschützt sind [11].

Obwohl DBS und AS klinisch sehr unterschiedlich verlaufen, sind sie klinisch im Frühstadium häufig nicht auseinanderzuhalten. Deshalb wird die differenzialdiagnostische Frage nicht selten in Form einer Nierenbiopsie an den Pathologen weitergereicht.

Ziel unseres Beitrags ist es, nach einer kurzen Einführung in die Struktur und Funktion der GBM die Genetik, die Pathologie und die diagnostischen Kriterien von DBS und AS darzustellen.

Struktur und Funktion glomerulärer Basalmembranen

Die GBM ist Teil des glomerulären Filters. Sie dient als Gerüst für die glomerulären Kapillaren und wird für die Adhäsion von Endothelzellen sowie Podozyten benötigt.

Ultrastrukturell stellen sich im Elektronenmikroskop bei Standardpräparation mit Glutaraldehyd, Eponieinbettung und Kontrastierung mit Osmium und Blei drei Schichten dar:

- die Lamina (L.) densa in der Mitte und
- die zwei weniger elektronendichten Lamina rara interna und externa.

Bei Erwachsenen misst die GBM 320 ± 50 nm bei Frauen und 370 ± 50 nm bei Männern. Mit dem Mesangium ist die GBM über direkte Zell-Matrix-Interaktionen und durch Mikrofilamente verbunden.

Die glomerulären Kapillaren müssen ein Leben lang der mechanischen Be-

lastung durch Blutfluss sowie Blutdruck standhalten und dabei effektiv die Filtration des Primärharns ermöglichen. Die mechanische Stabilität wird dabei durch zwei Systeme ermöglicht: die Verbindung der GBM mit den kontraktiven Mesangiumzellen und der gleichzeitige Kontakt eines Podozyten mit der GBM von mehreren Kapillaren.

Biochemisch ist die GBM ein Netzwerk aus verschiedenen Proteinen der extrazellulären Matrix mit den Eigenschaften eines Gels. Die Hauptbestandteile der GBM sind Laminin, Kollagen Typ IV, Nidogen und Heparanproteoglykane. Laminin und Kollagen Typ IV lagern sich unabhängig voneinander in Netzwerken zusammen. Die molekulare Zusammensetzung dieser Netzwerke in der GBM unterscheidet sich von vergleichbaren Netzwerken in der mesangialen Matrix und auch in anderen Basalmembranen [20].

Die GBM mit $\alpha 3-4-5(IV)$ -Netzwerken scheint mechanisch stabiler als andere Basalmembranen

Das Grundgerüst des Kollagen-IV-Netzwerks sind Trimere, die jeweils aus drei Kollagen-IV-Ketten bestehen und die typische Tripelhelix ausbilden. Von diesen Ketten gibt es sechs: $\alpha 1(IV)$ bis $\alpha 6(IV)$.

Die GBM enthalten ein Netzwerk der Kollagenketten $\alpha 3(IV)$, $\alpha 4(IV)$ und $\alpha 5(IV)$, während in den meisten anderen Basalmembranen ein Netzwerk aus $\alpha 1(IV)$ - und $\alpha 2(IV)$ -Ketten vorliegt [3, 8]. Aufgrund der zahlreichen intermolekularen Verbindungen im $\alpha 3-4-5(IV)$ -Netzwerk wird angenommen, dass die GBM

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung des Syndroms der dünnen Basalmembranen (DBS) und des Alport-Syndroms (AS, einschließlich Konduktorinnen) in nicht ausgewählten Nierenbiopsien

	Häufigkeit			Alter	
	Alle (n=6970)	Männlich (n=4165)	Weiblich (n=2805)	Männlich (n=4165)	Weiblich (n=2805)
DBS	162 (2,3%)	70 (1,7%)	92 (3,3%)		
AS	134 (1,9%)	74 (1,8%)	60 (2,1%)	22,6±15,2 (Median 18,9)	23,2±17,7 (Median 21,5)

eine stärkere mechanische Stabilität besitzen als andere Basalmembranen.

Bei allen Patienten mit AS und bei etwa 40% der DBS-Patienten finden sich Mutationen, die die α_3 -, α_4 - oder α_5 -Kette des Kollagen Typ IV betreffen. Dadurch kommt es zu einem fehlerhaften Aufbau des Kollagen-IV-Netzwerks. In vielen Fällen von AS fehlt das α_3 -4-5 (IV)-Netzwerk sogar vollständig. Die Ketten werden in der GBM koordiniert exprimiert, d. h. ein fehlerhaftes Protein (z. B. die α_5 -Kette) reicht dafür aus, dass auch die jeweils anderen, physiologischen Proteine (z. B. die α_3 - und α_4 -Kette) nicht in die GBM eingebaut werden. Dies kann diagnostisch genutzt werden, indem man immunhistologisch versucht, diese Proteine darzustellen (s. unten; [5]). Beim DBS und bei einigen Patienten mit AS lässt sich das Kollagen Typ IV α_3 -4-5 (IV)-Netzwerk trotz bekannter Mutationen nachweisen. Die zugrunde liegenden Mutationen sind nicht schwer genug, einen vollständigen Ausfall hervorzurufen. Noch nicht geklärt ist, warum die GBM in der Folge bei beiden Erkrankungen permanent bzw. im Frühstadium dünn werden.

Genetik

Bei allen Formen des AS finden sich Mutationen in einer der α_3 (IV)-, α_4 (IV)- oder α_5 (IV)-Ketten. Aus Genotyp-Phänotyp-Analysen ist bekannt, dass Mutationen die zu großen Deletionen, Nonsense-Mutationen oder zur Verschiebung des Leserasters („frame shift mutations“) führen, in der Regel mit einem schweren Phänotyp assoziiert sind [10, 19].

Am häufigsten ist im Rahmen der X-chromosomalen Form die α_5 (IV)-Kette betroffen (etwa 80%) [2, 7, 22]. Dagegen finden sich bei der autosomal-rezessiven Form (etwa 15%) Mutationen in beiden Allelen der α_3 (IV)- oder α_4 (IV)-Kette.

Die verbleibenden 5% der Patienten haben eine autosomal-dominante Form, bei der heterozygote Mutationen in der α_3 (IV)- oder α_4 (IV)-Kette gefunden werden [12, 16, 18, 21].

Beim DBS ist die genetische Grundlage nur für etwa 40% der Fälle bekannt, bei denen ebenfalls Mutationen in der α_3 (IV)- oder α_4 (IV)-Kette nachweisbar sind. Für die übrigen Fälle wird ein weiterer Locus angenommen, der noch nicht identifiziert werden konnte [14, 23, 26].

Häufigkeit und Altersverteilung in nicht ausgewählten Biopsien

Bis 1972 wurde die Diagnose AS in Biopsien bestenfalls vermutet (und war demzufolge extrem selten), die Diagnose eines DBS wurde überhaupt nicht gestellt. Gleiches gilt für rein lichtmikroskopische untersuchte Biopsien. Unter 12.000 Biopsien, die nur lichtmikroskopisch untersucht wurden, wurde die Diagnose bei uns nur drei Mal vermutet (0,025%).

➤ Möglichst alle Nierenbiopsien sollten auch elektronenmikroskopisch untersucht werden

Ganz anders die Situation bei 7000 auch elektronenmikroskopisch untersuchten Biopsien: Hier betrug die Häufigkeit des AS 1,9%, die des DBS 2,3% (■ Tab. 1). Aus diesem Zahlenvergleich leitet sich der diagnostische Imperativ ab, alle Nierenbiopsien, wenn möglich, auch elektronenmikroskopisch zu untersuchen.

Pathologie des Syndroms der dünnen Basalmembran

Die Lichtmikroskopie zeigt keinen pathologischen Befund (■ Abb. 1). Wichtig ist, dass nicht nur die Glomerula, sondern auch der tubulointerstitielle Raum

und die Gefäße keine relevante Pathologie aufweisen. Immunhistologisch sind die Nieren teils negativ, teils zeigen sie diskrete Ablagerungen von IgM und/oder Komplement.

Elektronenmikroskopisch besteht eine homogene Verdünnung der peripheren Basalmembranen bedingt durch eine Verdünnung der Lamina densa (■ Abb. 1). Von der Verdünnung ist die GBM in der ganzen Zirkumferenz betroffen. Im Glomerulum können wenige oder alle GBM eine Verdünnung aufweisen. Die Basalmembrandicke beträgt bei Erwachsenen >300 nm, eine Verdünnung auf <250 nm in den peripheren Schlingen wird in der Regel als diagnostisch angesehen. Architekturstörungen wie Aufsplitterungen der L. densa liegen nicht vor [4, 9].

Die Diagnose ist bei kleinen Kindern schwierig, da die GBM bei Geburt physiologisch dünn sind (etwa 150 nm) und die Dicke bis etwa zum 11. Lebensjahr stetig zunimmt.

Pathologie des Alport-Syndroms

Bis 1972 bestand unter Pathologen ein Streit, ob es sich beim AS primär um eine glomeruläre oder tubulointerstitielle Erkrankung handelt. Dies zeigt, wie vielgestaltig das lichtmikroskopische Bild sein kann. Einhundert systematisch untersuchte AS-Fälle zeigten folgende glomeruläre Befunde (in abnehmender Häufigkeit):

- Mesangiumverbreiterung (85%),
- geringe mesangiale Zellvermehrung,
- GBM-Verdickung,
- segmentale Sklerosen (■ Abb. 2),
- Synechien und/ oder Halbmonde (35%) und
- eine starke Größenvariabilität der Glomerulumschnitte.

In etwa der Hälfte der Fälle waren verödete Glomerula begleitende Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose mit spärlichen Entzündungsinfiltraten vorhanden. Gefäßveränderungen fehlen in der Regel zumindest am Anfang.

Allein zwei lichtmikroskopische Befunde deuten auf ein AS hin: tubulointerstitielle Schaumzellen (ohne begleitendes nephrotisches Syndrom!) und/ oder „fetale“ Glomerula (kleine Glome-

ricula mit auffallend großen Podozyten, die kronenartig die peripheren Schlingen besetzen; **Abb. 2).**

Die immunhistologische Untersuchung für die Standardantigene (IgA, IgG, IgM und die Komplementkomponenten C1q, C3, C5-9) schließt eine Immunkomplex-Glomerulonephritis aus. Ähnlich wie beim DBS findet man segmental fokal verteilt bestenfalls IgM, oft in Kombination mit Komplement. Die Summe der lichtmikroskopischen und immunhistologischen Befunde erlaubt bestenfalls die Verdachtsdiagnose eines AS. Ohne eine elektronenmikroskopische Untersuchung ist die Diagnose eines AS nicht möglich.

— **Die diagnostischen Schlüsselbegriffe des AS sind: Aufspaltung, Fragmentation und Retikulierung der GBM (Abb. 2).**

Elektronenmikroskopisch findet sich ein Nebeneinander von dünnen und verdickten GBM-Abschnitten, wobei besonders letztere Aufspaltungen, Fragmentierungen und Retikulierungen der L. densa zeigen. Wir legen Wert darauf, dass dabei abschnittsweise eine vollständige Unterbrechung der L. densa besteht. Zwischen den Densalamellen lassen sich häufig kleine polymorphe Densapartikel (sog. Abbauprodukte) nachweisen. Auch finden sich zusätzlich kleinste knöpfchenartige Protrusionen an der Außenseite der GBM unter den Podozyten. Die podozytären Fußfortsätze über schwer betroffenen Schlingen sind meist komplett fusioniert, und an ihrer Basis ist eine dichte Akkumulation von Aktinfilamenten vorhanden. Osmiophile (sog. Immun-) Depots sind selten. Der „leiseste“ Verdacht auf ein AS zwingt zur elektronenmikroskopischen Untersuchung weiterer Glomerula.

Morphologische Evolution des Alport-Syndroms

Die Untersuchung einer großen Zahl von AS lässt die Entwicklung der Erkrankung nachzeichnen. Zu Beginn besteht eine Verdünnung der GBM, die in der Regel nicht die gesamte periphere GBM wie beim DBS erfasst, sondern sich auf kleine Abschnitte der GBM einer Schlinge

Zusammenfassung · Abstract

Nephrologe 2010 · 5:508–516 DOI 10.1007/s11560-009-0381-x
© Springer-Verlag 2010

H. Hopfer · M.J. Mihatsch

Hereditäre Nephropathien. Dünne Basalmembranen, Alport-Glomerulopathie, Alport-Konduktorinnen

Zusammenfassung

Das Syndrom der dünnen Basalmembranen und das Alport-Syndrom sind hereditäre Nephropathien, die die glomerulären Basalmembranen betreffen. Bei allen Patienten mit Alport-Syndrom und bei etwa 40% der Patienten mit dünnen Basalmembranen finden sich Mutationen der $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ - oder $\alpha 5$ -Kette des Kollagen Typ IV. Obwohl beide Erkrankungen einen sehr unterschiedlichen Verlauf zeigen, manifestieren sie sich initial als glomeruläre Hämaturie und sind klinisch zunächst nicht auseinanderzuhalten. Beide Erkrankungen lassen sich durch eine Nieren-

biopsie diagnostizieren, vorausgesetzt, es wird eine elektronenmikroskopische Untersuchung durchgeführt. Die zusätzliche immunhistologische Darstellung der $\alpha 3$ (IV)- und $\alpha 5$ (IV)-Kette hilft in bis zu 80% der Fälle, das Alport-Syndrom sicher zu diagnostizieren und ermöglicht darüber hinaus auch, Alport-Konduktorinnen zu identifizieren.

Schlüsselwörter

Nierenbiopsie · Glomeruläre Basalmembran · Kollagen IV · Elektronenmikroskopie · Immunhistologie

Hereditary nephropathies. Thin basement membrane nephropathy, Alport syndrome, Alport carriers

Abstract

Both thin basement membrane nephropathy and Alport syndrome are hereditary diseases affecting the glomerular basement membranes. The basic genetic defects of all cases with Alport syndrome and approximately 40% of thin basement membrane nephropathy cases are mutations in the $\alpha 3$, $\alpha 4$ or $\alpha 5$ chains of type IV collagen. Although the clinical course of both diseases is very different, the initial phase is characterized by glomerular hematuria. It is often not possible to make the distinction on clinical grounds. The di-

agnosis can be made by renal biopsy if electron microscopy is performed. Additional immunohistochemistry of the $\alpha 3$ (IV) and $\alpha 5$ (IV) chain is very helpful to make a definite diagnosis in up to 80% of Alport cases. In addition, female carriers of the X-linked form can be identified.

Keywords

Renal biopsy · Glomerular basement membrane · Collagen type IV · Electron microscopy · Immunohistochemistry

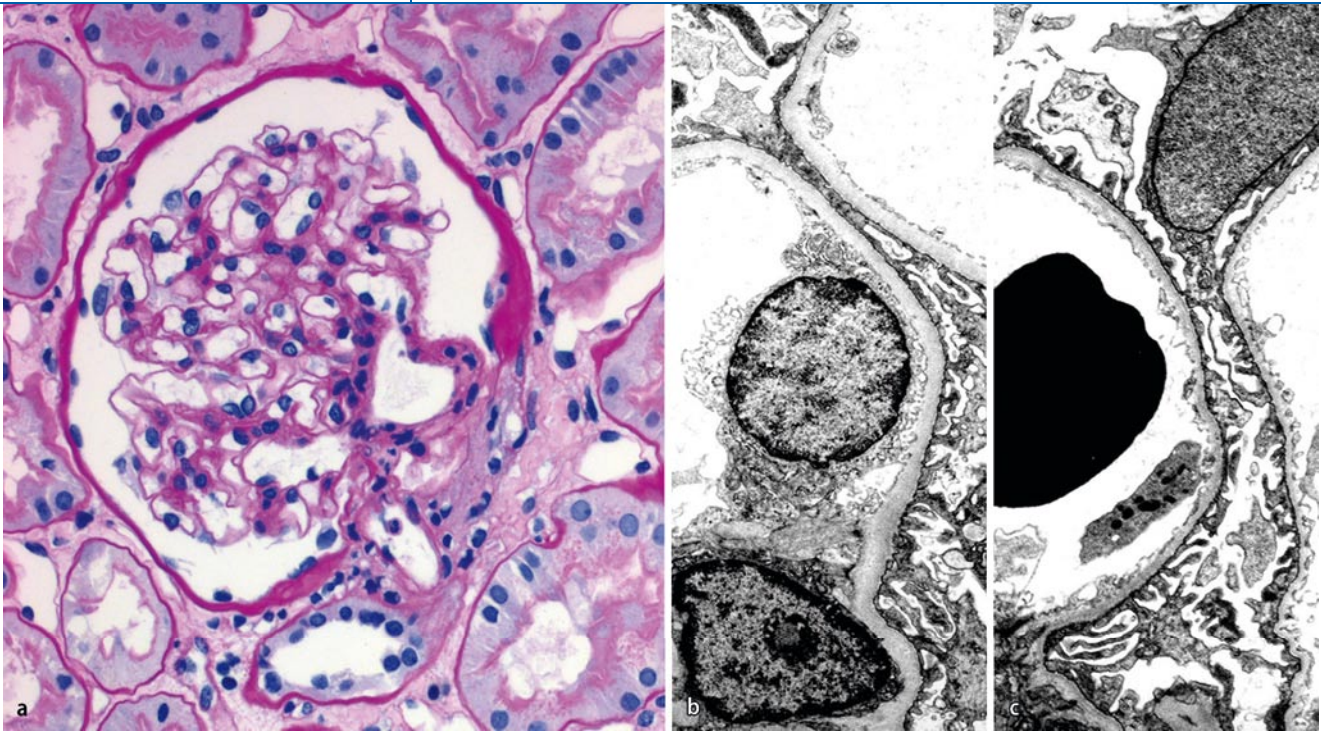


Abb. 1 ▲ Normales Nierengewebe und Nierengewebe beim Syndrom der dünnen Basalmembranen (DBS). **a** Lichtmikroskopisch normales Glomerulum bei DBS (PAS-Färbung). **b** Normale glomeruläre Basalmembran (GBM) elektronenmikroskopisch, Dicke etwa 350 nm. **c** Langstreckig dünne GBM bei DBS, Dicke <250 nm

beschränkt. Besonders betroffen ist die L. densa, weniger die Gesamtdicke der Basalmembran, die durch eine unspezifische Verbreiterung der Lamina rara interna kompensiert werden kann. Auch in Frühstadien sind diskrete Irregularitäten (Aufsplitterung oder minimale Dickenvariabilität) der L. densa nachweisbar, sodass von einer diskreten Architekturströrung gesprochen werden muss. In dieser Phase ist die Niere lichtmikroskopisch unverändert, abgesehen von der erwähnten Größenvariabilität der Glomerula, „fetalen“ Glomerula und/oder interstitiellen Schaumzellen. Später kommt es zu einer homogenen Verdickung der Basalmembran bedingt durch eine Aufsplitterung der L. densa in zahlreiche dünne Densalamellen. Diese erscheinen oft fragmentiert und miteinander verwoben (retikuliert). Die Basalmembranveränderungen variieren anfangs von Schlinge zu Schlinge erheblich: GBM-Verdünnung in der einen Schlinge, Aufsplitterung der L. densa in der anderen. Auch von Glomerulum zum Glomerulum bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede im Ausmaß der Veränderungen. In dieser Phase kommt es zu den oben genannten zusätzlichen lichtmikroskopischen Ver-

änderungen, die glomerulär in segmentale Sklerosen und Verödung ganzer Glomerula münden. Die tubulointerstitiellen Veränderungen gehen in ihrem Ausmaß der Zahl segmental und/oder global verödeter Glomerula parallel.

Alport-Konduktorinnen

Achtzig Prozent des AS werden X-chromosomal vererbt. Lange Zeit wurde von vielen angenommen, dass die Konduktorinnen vor einer Erkrankung geschützt seien, weil sie ja über ein normales X-Chromosom verfügen. Dass dies nicht so ist, ist bereits von Alport beschrieben worden [1]! (Das gilt übrigens auch für andere X-chromosomal vererbte Erkrankungen wie den M. Fabry). Spätestens seit der European Community Alport Syndrome Concerted Action Study ist deutlich:

- **Etwa 40% der Alport-Konduktorinnen entwickelt im späteren Lebensalter eine chronische Niereninsuffizienz, 20% auch eine Schwerhörigkeit [11].**

Ist die Familienanamnese bekannt, ist die (klinische) Diagnose nicht schwer, doch meist ist die Familienanamnese leer, nicht

bekannt oder wird erst im Anschluss an die biopsische Diagnose erhoben. Die Frauen mittleren Alters werden biopsiert, weil neben einer Mikrohämaturie auch eine neu aufgetretene Proteinurie und nicht selten eine Hypertonie vorliegt. Die ersten klinischen Symptome treten auch gern im Rahmen einer Schwangerschaft auf oder werden dann entdeckt. Die von den Einsendern der Biopsien angegebene Verdachtsdiagnose lautet häufig IgA-Nephritis.

Die pathologischen Befunde bei Alport-Konduktorinnen sind bislang relativ wenig beschrieben. Das Spektrum der elektronenmikroskopischen Veränderungen ist groß und reicht von dünnen GBM bis zu diagnostischen Alport-Veränderungen [11, 15, 17, 19].

In unserer Erfahrung zeigt die lichtmikroskopische Untersuchung unspezifische Befunde: einzelne verödete Glomerula, geringe streifige interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie und eventuell einzelne segmentale Sklerosen. Elektronenmikroskopisch sind die GBM meistens langstreckig dünn und zeigen diskrete Irregularitäten in Form von segmentalen Aufsplitterungen oder angedeuteter Lamellierung. Die diagnostischen Krite-

Hier steht eine Anzeige.



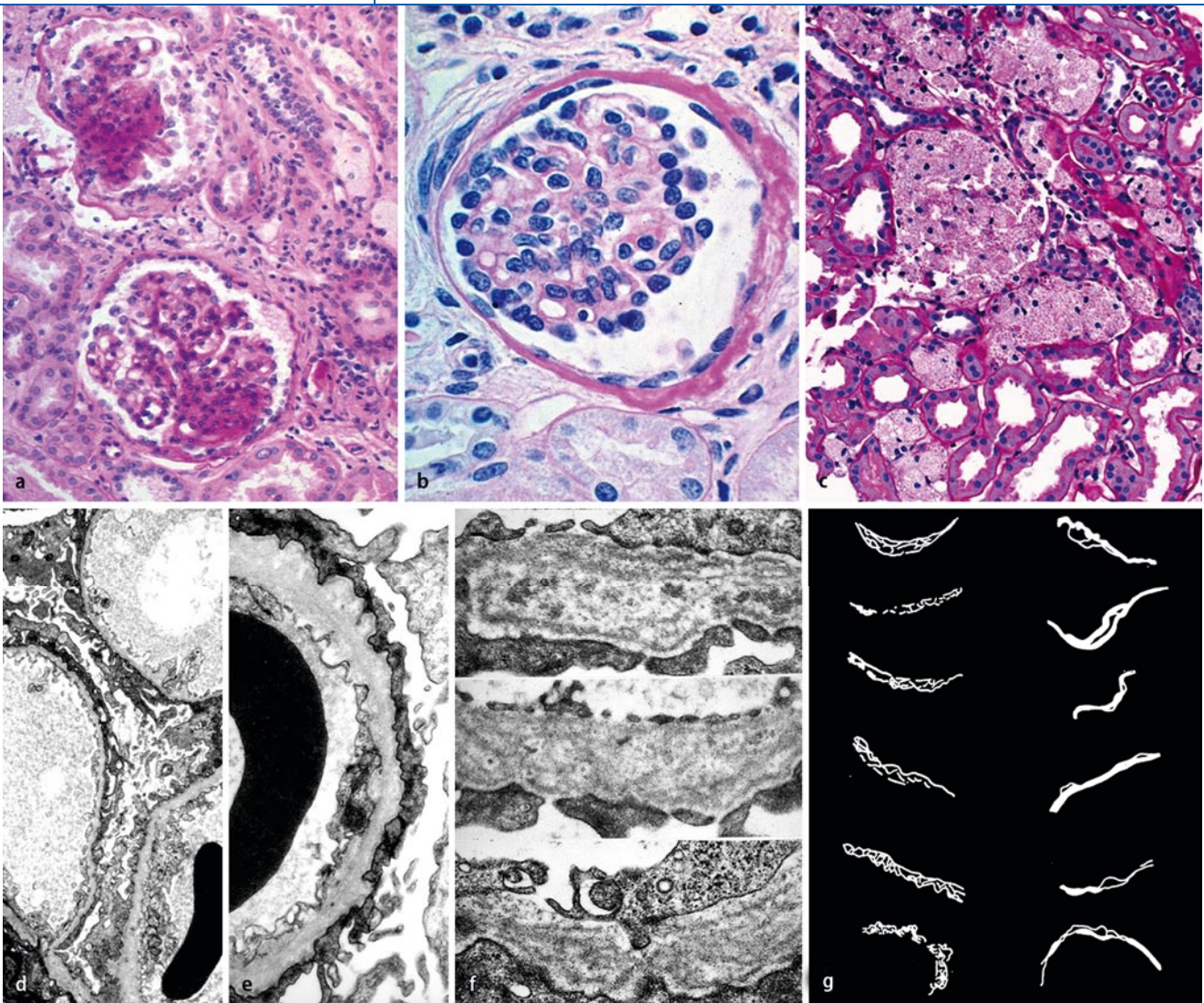


Abb. 2 ▲ Alport-Syndrom (AS), licht- und elektronenmikroskopische Befunde. **a,b,c** Fokale segmentale Glomeruloskrosen, „fetales“ Glomerulum und interstitielle Schaumzellnester (PAS-Färbung). **d** Nebeneinander von dünnen und verdickten GBM mit Irregularitäten. **e** Verdickte GBM mit Aufsplitterungen und Verlust der Podozytenfussfortsätze. **f** Lamellierung, Fragmentierung und Retikulierung der L. densa. **g** Schema typischer GBM-Befunde bei AS (*erste Spalte*) verglichen mit GBM-Veränderungen bei Immunkomplexablagerungen (*zweite Spalte*)

rien für das AS werden in den meisten Fällen nicht erfüllt.

Wichtig erscheint uns, dass diese Fälle nicht als DBS „etikettiert“ werden, sondern als potenzielle Alport-Konduktorinnen identifiziert werden. Die immunhistologische Untersuchung der Kollagen Typ IV $\alpha 3$ - und $\alpha 5$ -Kette ist jetzt ein „Muss“ und hilft in vielen Fällen, das Verdachtsmoment weiter zu stützen (s. unten). Die Diagnose Alport-Konduktorin hat für die betroffenen Frauen eine therapeutische Konsequenz, aber auch für ihre Familien, insbesondere die Kinder.

Immunhistologie der Kollagen-Typ-IV-Ketten

Monoklonale Antikörper gegen die $\alpha 1$ -, $\alpha 3$ - und $\alpha 5$ -Ketten des Kollagen Typ IV können an Nieren- oder Hautbiopsien diagnostisch eingesetzt werden [5]. Die Untersuchung funktioniert sowohl an Gefriermaterial als auch an formalinfixiertem, in Paraffin eingebettetem Gewebe.

Nieren von Gesunden und Nieren von DBS-Patienten zeigen immer eine Expression von $\alpha 3(IV)$ und $\alpha 5(IV)$ entlang der GBM, beide Ketten werden auch in den Basalmembranen der distalen Tubuli gefunden, die $\alpha 5$ -Kette darüber hinaus

in der Bowman-Kapsel. Die $\alpha 1(IV)$ -Kette findet sich ubiquitär in allen Basalmembranen, glomerulär vor allem mesangial (■ **Abb. 3**, [20]).

Dagegen weisen bis zu 80% der AS-Patienten einen kompletten Verlust des $\alpha 3$ - $\alpha 5(IV)$ -Kollagen-Netzwerks auf, bei den übrigen findet sich ein normales Färbemuster (■ **Abb. 3**). Insofern untermauert ein negativer Befund die Diagnose eines AS, während ein positiver Befund ein AS nicht ausschließt.

Das Ergebnis an der Bowman-Kapsel hilft, die X-chromosomale Form (Mutation in der $\alpha 5$ -Kette) von den autosomal-dominanten und -rezessiven Formen (Mutationen in der $\alpha 3$ - oder $\alpha 4$ -Ket-

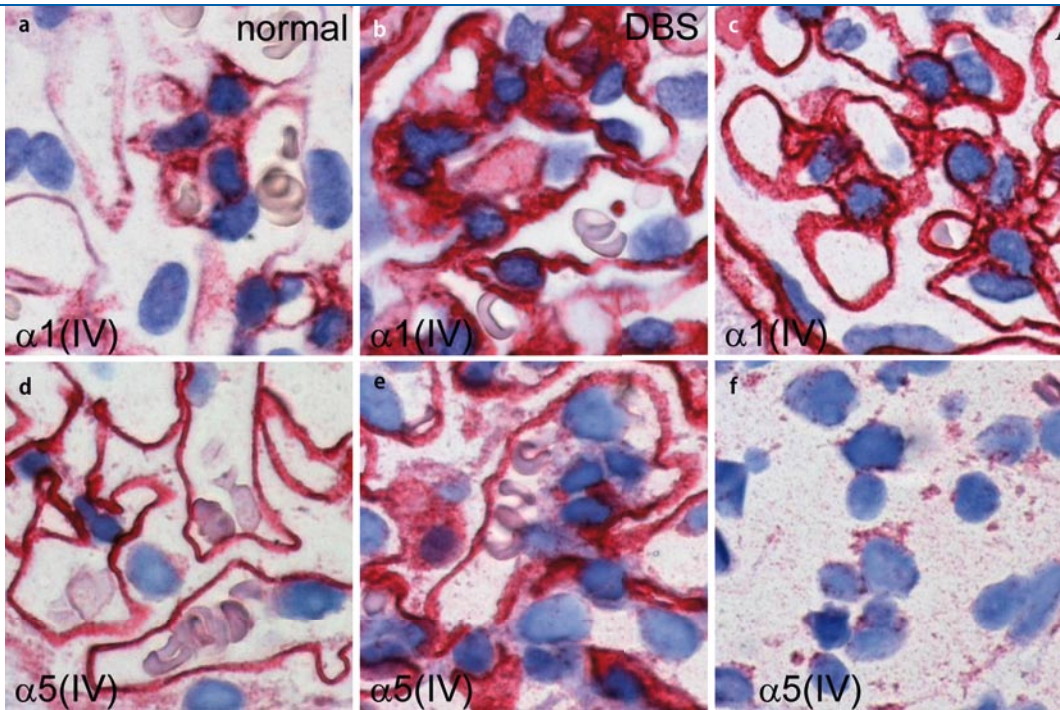


Abb. 3 ◀ Immunhistochemische Färbung der $\alpha 1(IV)$ - (**a,b,c**) und $\alpha 5(IV)$ -Kette (**d,e,f**) in normaler Niere (**a,d**), bei DBS (**b,e**) und AS (**c,f**). Die $\alpha 5(IV)$ -Kette ist beim Syndrom der dünnen Basalmembranen (DBS) erhalten, beim Alport-Syndrom (AS) dagegen fehlt sie vollständig, während die $\alpha 1(IV)$ -Kette nachweisbar bleibt

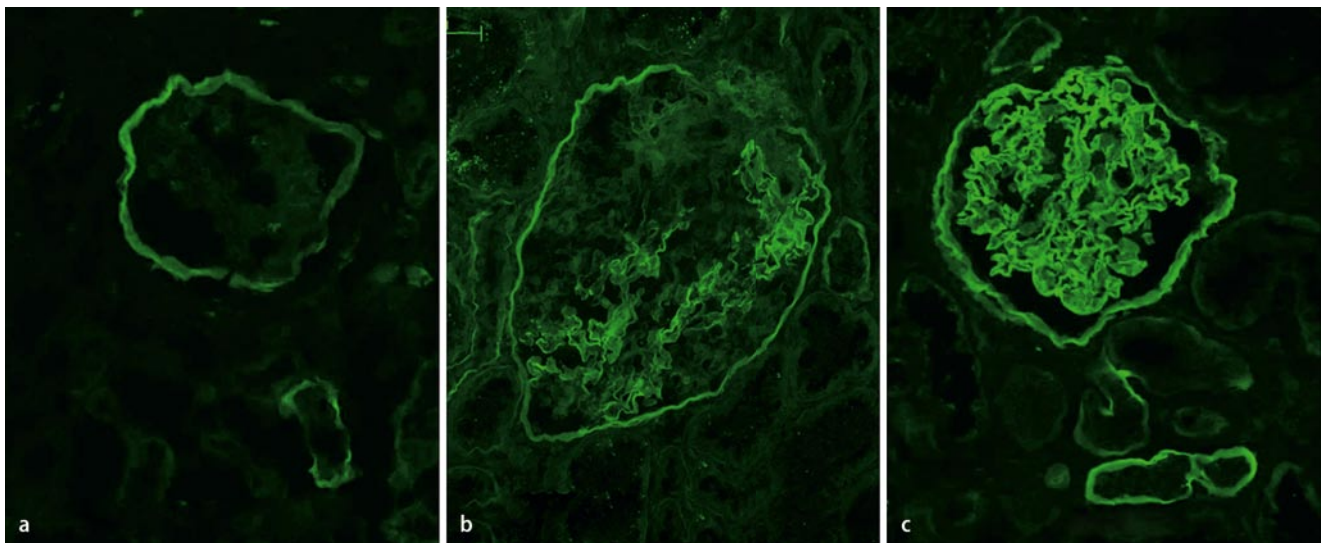


Abb. 4 ▲ Immunofluoreszenz für die $\alpha 5(IV)$ -Kette: **a** Autosomales Alport-Syndrom (AS): Verlust von $\alpha 5(IV)$ an den glomerulären Basalmembranen (GBM) aber erhaltenem Nachweis an der Bowman-Kapsel und an distalen Tubuli. **b** Alport-Konduktorin: typisches Mosaikmuster mit segmentalem Nachweis von $\alpha 5(IV)$. **c** Normale Niere

te) abzugrenzen. Bei der X-chromosomalen Form ist die Bowman-Kapsel wie die GBM negativ für die $\alpha 5$ -Kette. Bei autosomal-dominanten oder -rezessiven Formen ist die Expression dort aber erhalten, weil die $\alpha 5$ -Kette zusammen mit $\alpha 1(IV)$, $\alpha 2(IV)$ und $\alpha 6(IV)$ abgelagert wird (▣ **Abb. 4**).

Aufgrund der zufälligen Deaktivierung von einem X-Chromosom kommt es bei 60–70% der Alport-Konduktorinnen zur Ausbildung eines Mosaikmusters in den GBM, d. h. einige glomeruläre Kapillarschlingen weisen eine Expression

von $\alpha 3(IV)$ und $\alpha 5(IV)$ auf, während benachbarte Kapillarschlingen negativ sind (▣ **Abb. 4**).

Die Untersuchung ist auch an Hautbiopsien möglich, dort lässt sich allerdings nur die Frage nach einem X-chromosomalen AS abklären. Die epidermale Basalmembran enthält die Komponenten $\alpha 1(IV)$, $\alpha 2(IV)$ und $\alpha 5(IV)$. Ein Verlust oder ein Mosaik von $\alpha 5(IV)$ spricht für ein AS bzw. einen Konduktorinnenstatus.

Die immunhistologische Untersuchung ist in unserer Erfahrung extrem

hilfreich und sollte, wenn möglich, bei allen Nierenbiopsien mit entsprechenden morphologischen Befunden oder Verdachtsmomenten durchgeführt werden. Wichtig ist, dass ein negativer Befund, also das Fehlen einer Anfärbung, weiterhilft, eine normale Anfärbung die Diagnose eines AS oder eines Konduktorinnenstatus nicht ausschließt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch bereiten Spätstadien von Glomerulonephritiden selten Schwierigkeiten. Bei Glomerulonephritiden kommen in etwa 10% der Fälle kurzstreckige Aufsplitterungen vor, seltener auch Verdünnungen der GBM. Diese Veränderungen sind in der Regel durch den Abbau osmiophiler (sog. Immun-) Depots bedingt. Insbesondere bei IgA-Nephritiden sind solche dünnen GBM-Abschnitte häufiger nachweisbar und sollten nicht dazu führen, eine Diagnose von IgA-Nephritis in Kombination mit DBS zu stellen. Gleiches gilt für Patienten mit nephrotischem Syndrom bei glomerulären Minimalläsionen („minimal changes“).

In der Praxis schwierig ist die Abgrenzung eines DBS vom AS bei Kindern (physiologisch dünne GBM!) und die Abgrenzung von Alport-Konduktorinnen. Unsere Strategie besteht darin, dass wir die Standard-Tripel-Diagnostik:

- Lichtmikroskopie,
- Immunhistologie für Immunglobuline und Komplementfaktoren sowie
- Elektronenmikroskopie

in allen Fällen (dünne GBM mit oder ohne Architekturstörungen) durch die Immunhistologie für die Kollagen Typ IV-Ketten ergänzen und, wenn möglich, weitere Glomerula elektronenmikroskopisch untersuchen. In vielen Fällen lässt sich so eine definitive Diagnose stellen.

Fazit für die Praxis

Das Syndrom der dünnen Basalmembranen (DBS) und das Alport-Syndrom (AS) sind genetische, die GBM betreffende Erkrankungen.

Eine morphologische Diagnose an Nierenbiopsien bedarf einer elektronenmikroskopischen Untersuchung, ohne sie lässt sich ein AS bestenfalls vermuten. Keinesfalls lässt sich durch Lichtmikroskopie und Immunhistologie allein ein AS oder DBS ausschließen. Allen Fällen des AS und etwa 40% des DBS liegen Mutationen in der $\alpha 3(\text{IV})$ -, $\alpha 4(\text{IV})$ - oder $\alpha 5(\text{IV})$ -Ketten des Kollagen Typ IV zugrunde, die in der GBM koordiniert ein Netzwerk bilden. Die immunhistologische Untersu-

chung dieser Kollagenketten an Nierenbiopsien bietet die Möglichkeit, ein AS abzusichern und Konduktorinnen der X-chromosomalen Form zu identifizieren, denn bis zu 80% der AS-Patienten weisen einen kompletten Verlust des $\alpha 3$ - $\alpha 5(\text{IV})$ -Netzwerks auf und etwa 70% der Konduktorinnen zeigen ein typisches Mosaikmuster, während Patienten mit DBS ein normales Expressionsmuster haben. Wichtig ist, dass ein immunhistologischer Nachweis dieser Ketten in der GBM die Diagnose eines AS oder eines Konduktorinnenstatus nicht ausschließen kann.

Korrespondenzadresse

Dr. H. Hopfer

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
Schönbeinstr. 40, 4031 Basel
Schweiz
hhopfer@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Alport AC (1927) Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1:504–506
2. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J et al (1990) Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 248:1224–1227
3. Boutaud A, Borza DB, Bondar O et al (2000) Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain specificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NC1 domains. *J Biol Chem* 275:30716–30724
4. Foster K, Markowitz GS, D'Agati VD (2005) Pathology of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 25:149–158
5. Gubler MC, Heidet L, Antignac C (1998) Alport's syndrome, thin basement membrane nephropathy, nail-patella syndrome, and type III collagen glomerulopathy. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (Hrsg) *Heptinstall's pathology of the kidney*, 5. Aufl. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 5 1207–1230
6. Hinglais N, Grünfeld JP, Bois E (1972) Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Lab Invest* 27:473–487
7. Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG et al (1990) Identification of a distinct type IV collagen chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:1606–1610
8. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG (2003) Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 348:2543–2556
9. Ivanyi B, Pap R, Ondrik Z (2006) Thin basement membrane nephropathy. Diffuse and segmental types. *Arch Pathol Lab Med* 130:1533–1537
10. Jais JP, Knebelmann B, Giatra I et al (2000) X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 11:649–657
11. Jais JP, Knebelmann B, Giatra I et al (2003) X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a „European Community Alport Syndrome Concerted Action“ study. *J Am Soc Nephrol* 14:2603–2610
12. Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE et al (1997) Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). *Nephrol Dial Transplant* 12:1595–1599
13. Kalluri R, Shield CF, Todd P et al (1997) Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. *J Clin Invest* 99:2470–2478
14. Kashtan CE (2009) Familial hematuria. *Pediatr Nephrol* 24:1951–1958
15. Voskarides K, Damianou L, Neocleous V et al (2007) COL4A3/COL4A4 Mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 18:3004–3016
16. Lemmink HH, Mochizuki T, Heuvel LP van den et al (1994) Mutations in the type IV collagen alpha 3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet* 3:1269–1273
17. Liapis H, Gökden N, Hmiel P, Miner JH (2002) Histopathology, ultrastructure, and clinical phenotypes in thin glomerular basement membrane disease variants. *Hum Pathol* 33:836–845
18. Longo I, Porcedda P, Mari F et al (2002) COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int* 61:1947–1956
19. Mazzucco G, Barsotti P, Onetti Muda A et al (1998) Ultrastructural and immunohistochemical findings in Alport's syndrome: A study of 108 patients from 97 Italian families with particular emphasis on COL4A5 gene mutation correlations. *J Am Soc Nephrol* 9:1023–1031
20. Miner JH (1999) Renal basement membrane components. *Kidney Int* 56:2016–2024
21. Mochizuki T, Lemmink HH, Maryama M et al (1994) Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 8:77–81
22. Myers JC, Jones TA, Pohjolainen ER et al (1990) Molecular cloning of alpha5(IV) collagen and assignment of the gene to the region of the X chromosome containing the Alport syndrome locus. *Am J Hum Genet* 46:1024–1033
23. Rana K, Wang YY, Buzza M et al (2005) The genetics of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 25:163–170
24. Rogers PW, Kurtzman NA, Brunn SM Jr et al (1973) Familial benign essential hematuria. *Arch Intern Med* 131:257–262
25. Spear GS, Slusser RJ (1972) Alport's syndrome. Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. *Am J Pathol* 69:213–224
26. Tryggvason K, Patrakka J (2006) Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 17:813–822