

Kongenitales nephrotisches Syndrom eines extremen Frühgeborenen

J. Mörike



Frühgeborenes 28 + 6 SSW

- afghanische Eltern, konsanguin (Cousin / Cousine)
- Intrauterine Wachstumsretardierung, verkürzte Röhrenknochen
- Fruchtwasseruntersuchung: AFP erhöht (1200 ng/ml, N 0-7)
- Chromosomenanalyse: numerisch unauffälliger Chromosomensatz
- fMRT: kein Hinweis auf Neuralrohrdefekt/Raumforderung

- Sectio bei pathologischem Doppler und CTG aus BEL
- GG 860g (P5), GL 34 cm (P 10), KU 24 cm (P 5)
- weite Schädelnähte, kleine Schädelplatten, Extremitäten eher kurz wirkend, Beugekontrakturen Ellenbeugen + Kniegelenke

3. Lebenstag

- Oligurie (1,3 ml/ kg/h)
- Zunehmende Ödembildung und Gewichtszunahme
(unter Furosemid gebesserte Diurese: 2-3 ml/kg/h)
- Harnstatus: Protein 30 mg/dl, Glucose 50 mg/dl, Bilirubin 2 mg/dl)
- Proteinuriedifferenzierung: Totalprotein > 6 g/l, Albumin 4,4 g/l, IgG 118 mg/l, alpha 1 Globulin 105 mg/l, alpha 2 Globulin 195 mg/l
→ glomeruläre Proteinurie
- Blutdiagnostik: Albumin 10,5 g/l, Kreatinin (Jaffé) 1,31 mg/dl, Harnstoff 79 mg/dl

Abdomensonografie



Rechte Niere: verwaschene Mark-/ Rindendifferenzierung, Volumen >97. Perzentile

Führende Symptome:

- Große Proteinurie/ Albuminurie
- Ödembildung
- Hypalbuminämie/ Hypoproteinämie
- Erhöhtes AFP im Fruchtwasser

→ V.a. kongenitales nephrotisches Syndrom

Genetische Bestätigung der Verdachtsdiagnose:

Humangenetik (Bioscientia Ingelheim)

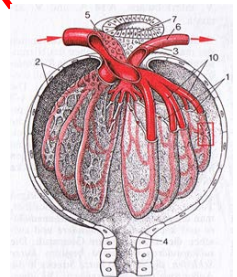
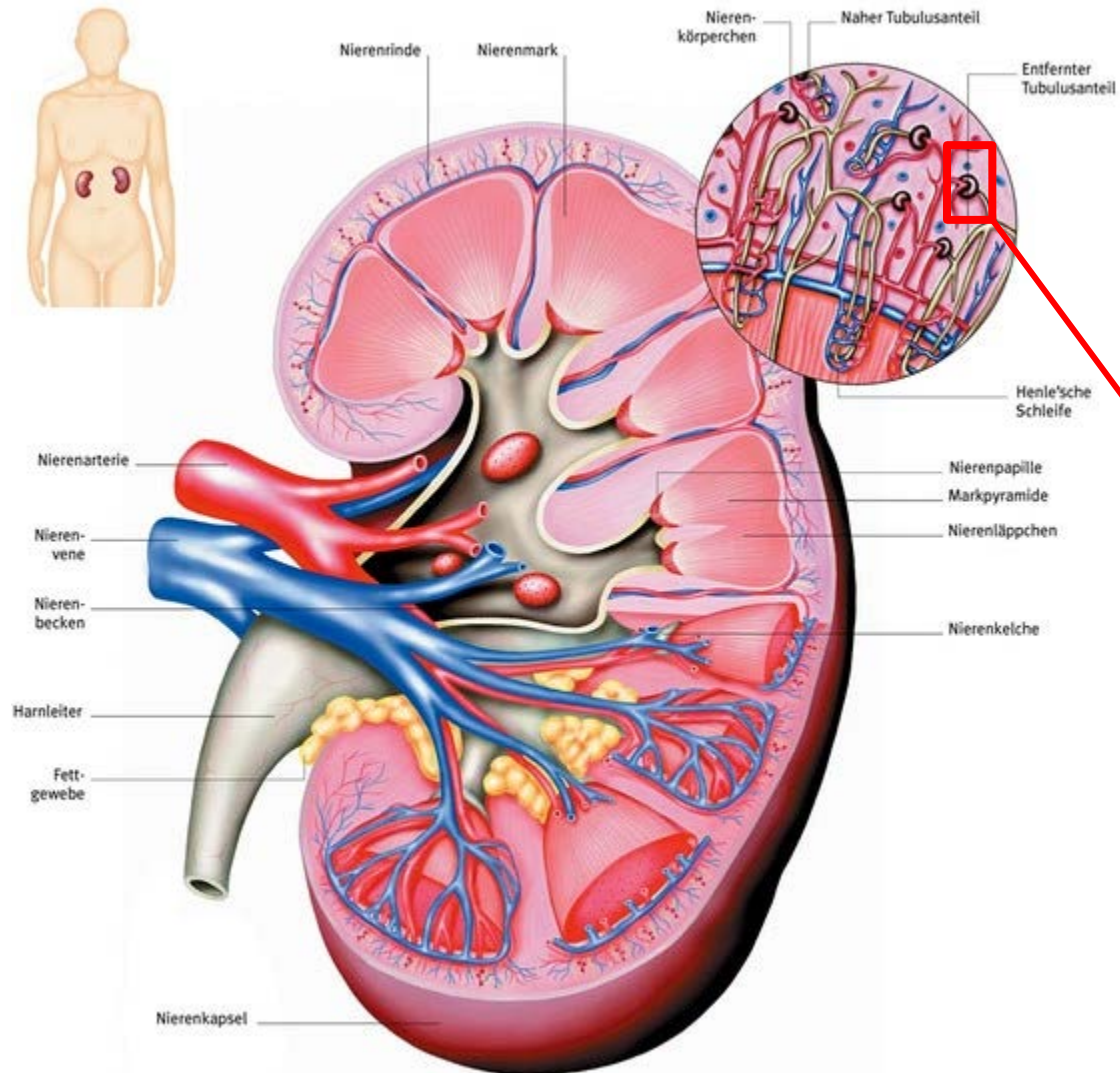
homozygote NPHS1-Mutation c.829C>T p.(Gln277*)

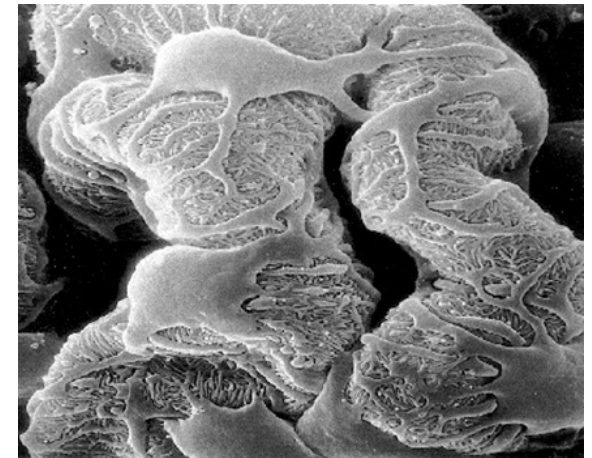
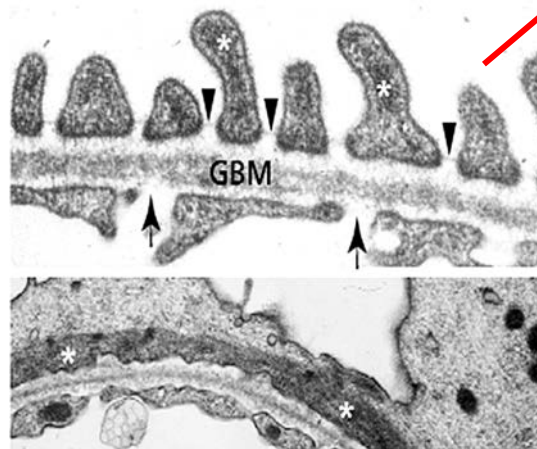
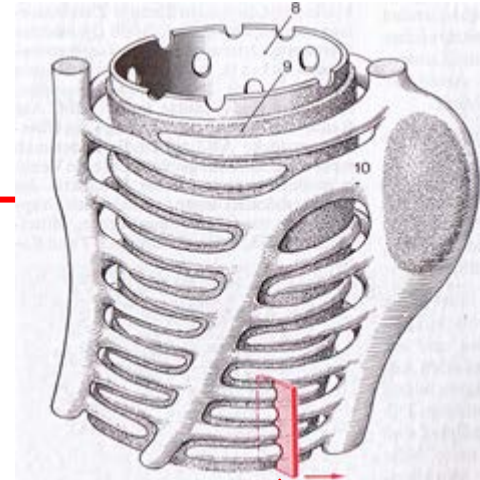
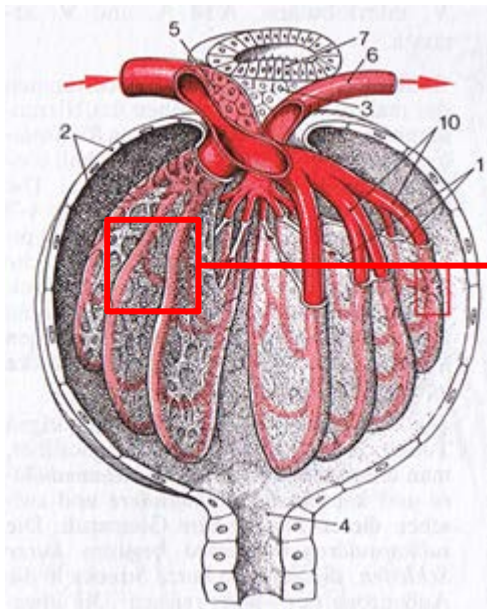
Bisher nicht bekannte Nonsense-Mutation mit Beeinträchtigung der Proteinfunktion (Nephrin)

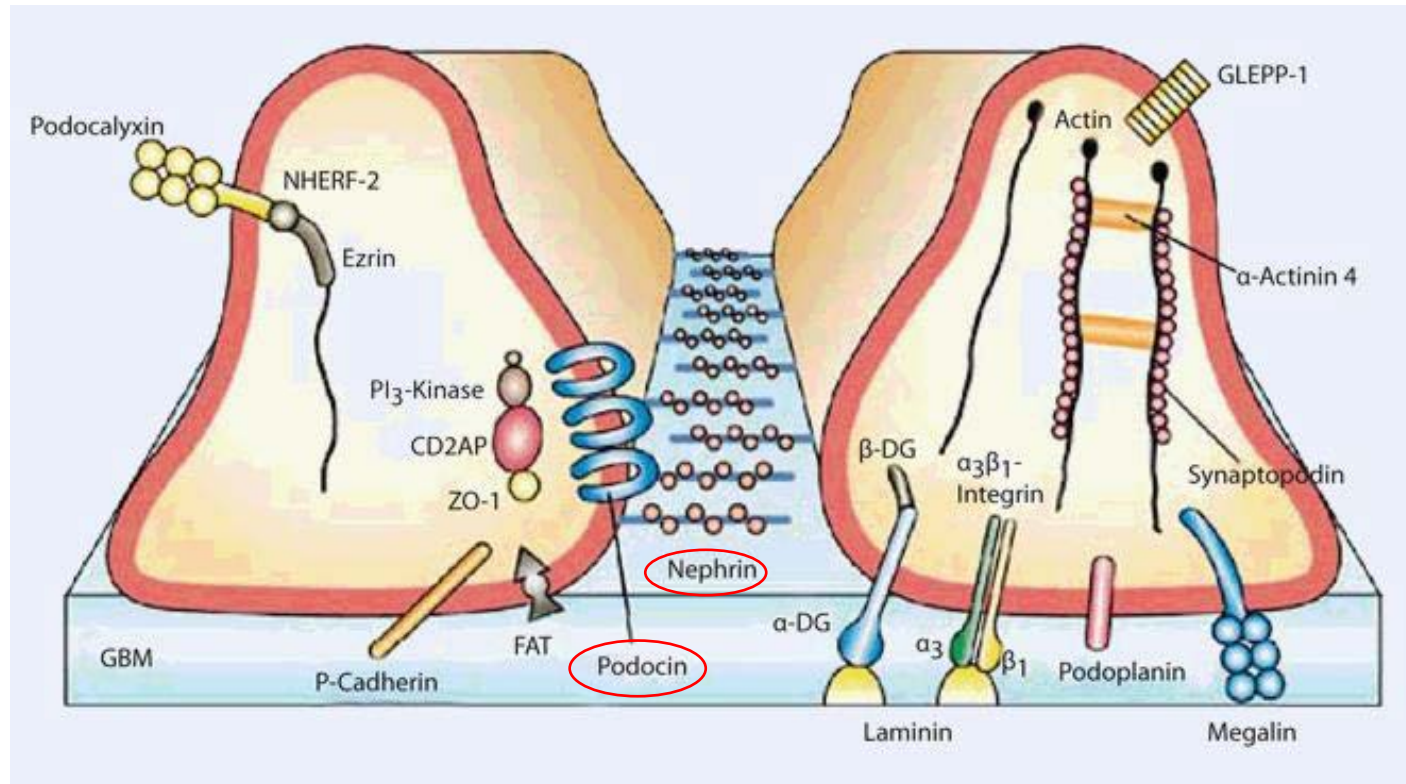
Kongenitales nephrotisches Syndrom (CNS)

Ätiologie:

- Seltene genetische Erkrankung (Häufigkeit 0,9 von 10.000 Geburten)
- Meist Mutation im Nephrin-codierenden Gen (NPHS1, Finnischer Typ) oder im Podocin-codierenden Gen (NPHS2)







Lentze, Monatszeitschrift Kinderheilkunde März 2009, Band 157, pp 218–225

→ Defekte Schlitzmembran = defekte glomeruläre Filtrationsbarriere

Symptome des CNS:

- Beginn in utero bis 3.LM
- Typische Symptome des Nephrotischen Syndroms
 - Ödeme bei Hypalbuminämie
 - Hypoproteinämie
 - Hyperlipoproteinämie
 - Proteinurie
- Dystrophie
- Morphologische Auffälligkeiten:
 - Weite Schädelnähte durch verzögerte Verknöcherung
 - Gelenkfehlstellung
- Plazentagewicht > 25% des Geburtsgewichts

Diagnostik

- Genetische Untersuchung!
- AFP-Erhöhung in Fruchtwasser und mütterlichem Serum hinweisend
- Nierenbiopsie nicht aussagekräftig



Therapie

- Symptomatisch (z.B. Albumininfusion, IVIG, Diuretika)
- Steroide nicht wirksam
- Bilaterale chirurgische/ chemische (Indometacin) Nephrektomie
- Nierenersatztherapie und Nierentransplantation

Prognose

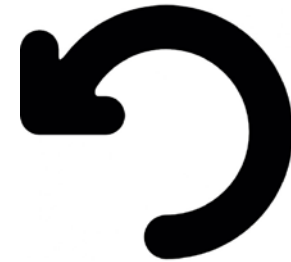
- Terminale Niereninsuffizienz innerhalb von Monaten bis Jahren
- Hohe Mortalität

Dufek et. al. Infants with congenital nephrotic syndrome have comparable outcomes to infants with other renal diseases (10/2018, Paeditric nephrology)

- 80 Pat. mit CNS wurden eingeschlossen (bei 69 Pat. genetisch gesichert, davon 55 Pat NPHS1 Mutation)
- Beobachtungszeitraum je 31 (14–49) Monate.
- Ende des Beobachtungszeitraums: 29 (36%) transplantiert, 18 (23%) dialysepflichtig (15 PD, 3 HD), 19 (24%) präterminal (vor Dialysebedarf), 14 (18%) verstorben
- Bei 44 Patienten Beginn Dialyse mit Alter von 8 Monaten (4 – 15 Monaten) und einem mittleren Gewicht von 8,25 kg (5,8 – 9,25 kg)
- 93 % PD, 7 % mit HD

Zurück zu unserem Patienten

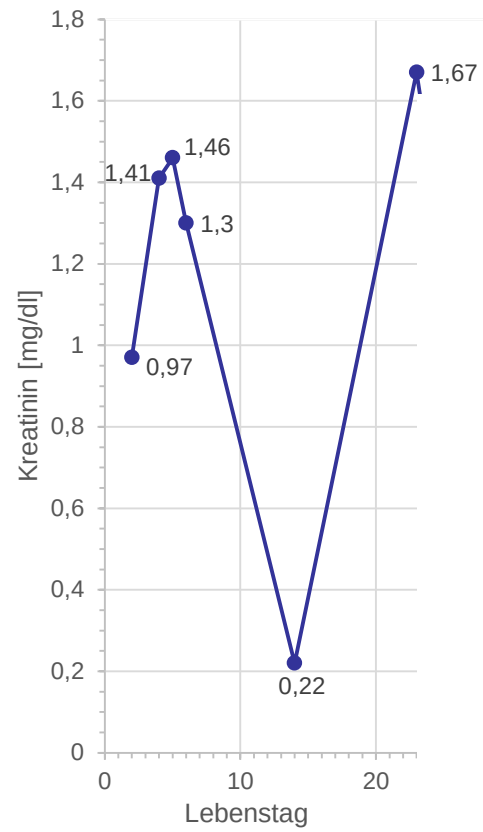
...



Verlauf

- weiterhin anhaltende große Proteinurie mit rezidivierender Ödem- und Aszitesbildung
 - Anlage Aszitesdrainage
 - hohe parenterale (sowie enterale) Proteinzufuhr
 - regelmäßige Furosemidgaben
 - ACE-Hemmer (Captopril → antiporteinurischer Effekt)
- Anstieg Retentionswerte (Kreatinin 1,67 mg/dl, Harnstoff 152 mg/dl)

Kreatininverlauf

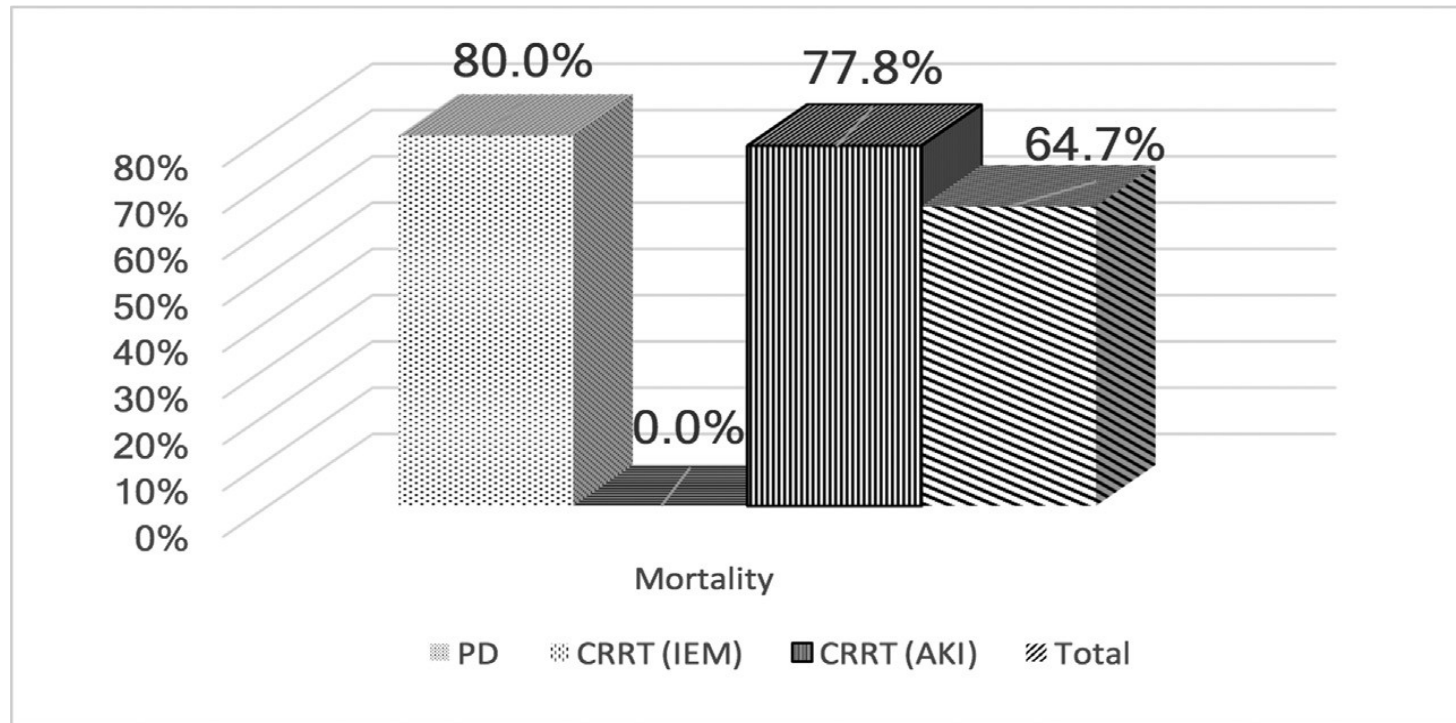


Was tun?



Nierenersatztherapie ja, aber...

Tze Yee Diane Mok et al.; Renal replacement therapy in the neonatal intensive care unit; (2018) Pediatrics and Neonatology



CRRT, continuous renal replacement therapy; PD, peritoneal dialysis; IEM, inborn errors of metabolism; AKI, acute kidney injury

17 Patienten: 12 CRRT (32-39 SSW, 1,9-3,6 kg), 5 PD (33-39 SSW, 1,5-2,8)

Ustyol et al., 2016, The use of acute peritoneal dialysis in critically ill newborns; Med Sci Monit. 2016; 22: 1421–1426

- 31 Neugeborene, davon 16 Frühgeborene
- NG 24 - 40 SSW, GG 580 – 3900 g, PD 1 – 20 d
- Gesamte Sterblichkeitsrate 54.8% (17), Frühgeborene 81.3% (13 Pat., davon 7 Pat. < 30 SSW, davon 2 Pat. überlebt)
- Häufigste Mortalitätsursache: Sepsis

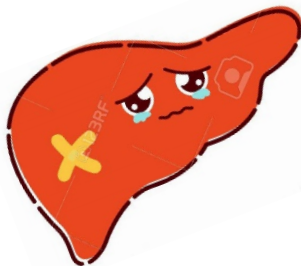
Hämodialyse → kein adäquater Gefäßzugang möglich bei Gewicht <1000g
hohe Kreislaufbelastung



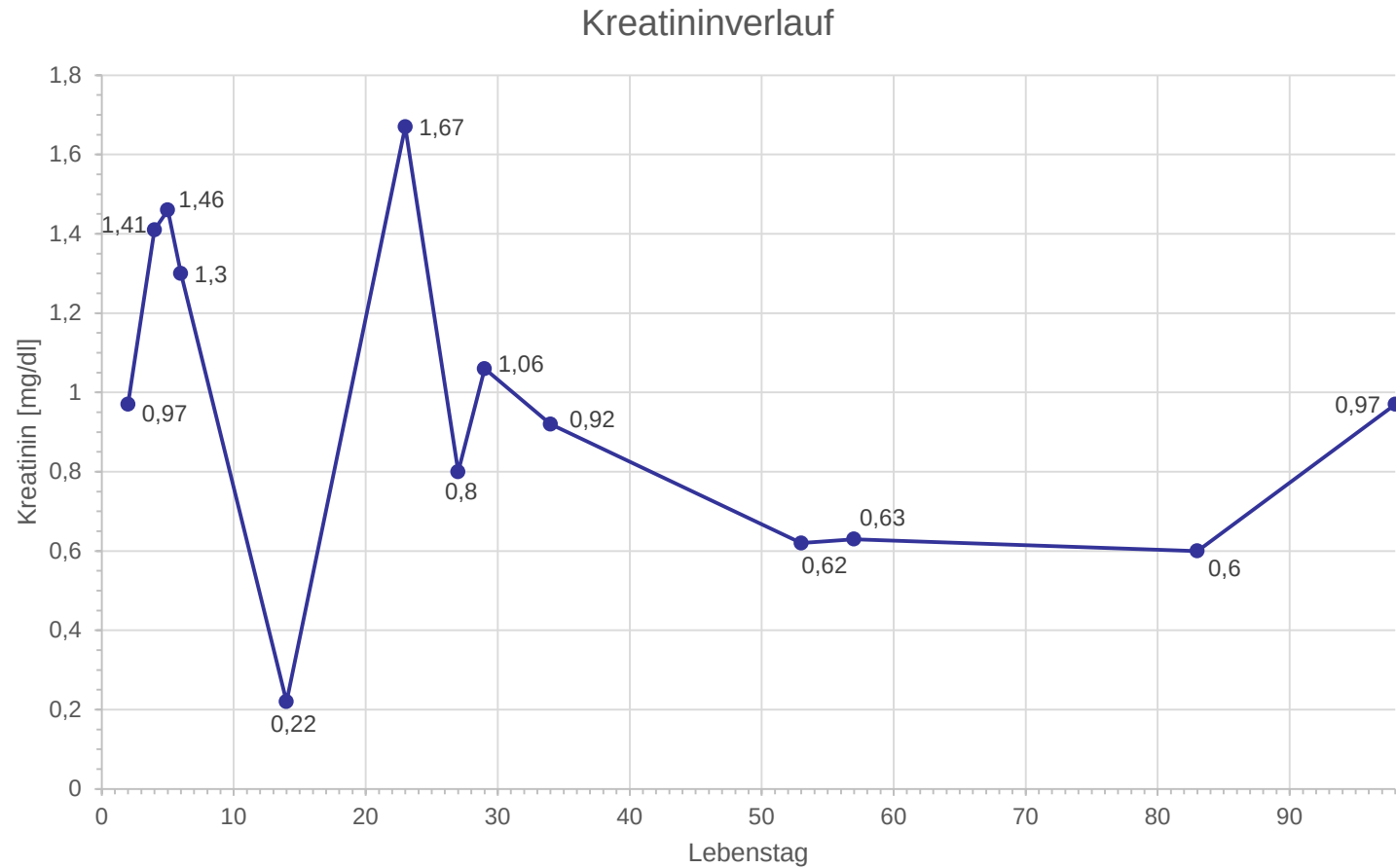
Peritonealdialyse → möglich (auch über Aszitesdrainage), aber...

Problem Leber

- ab der 3. LW zunehmende direkte Hyperbilirubinämie, trotz teilweise voll enteraler Ernährung sowie Gabe von Ursodeoxycholsäure
- Bilirubin gesamt max. 8,98 mg/dl, direkt max. 8,29 mg/dl
- kein Hinweis auf infektiöse Genese oder Stoffwechseldefekt
- zunehmend massive Hepatosplenomegalie, bei nur geringer Lebersynthesestörung → geringer Intraabdominalraum



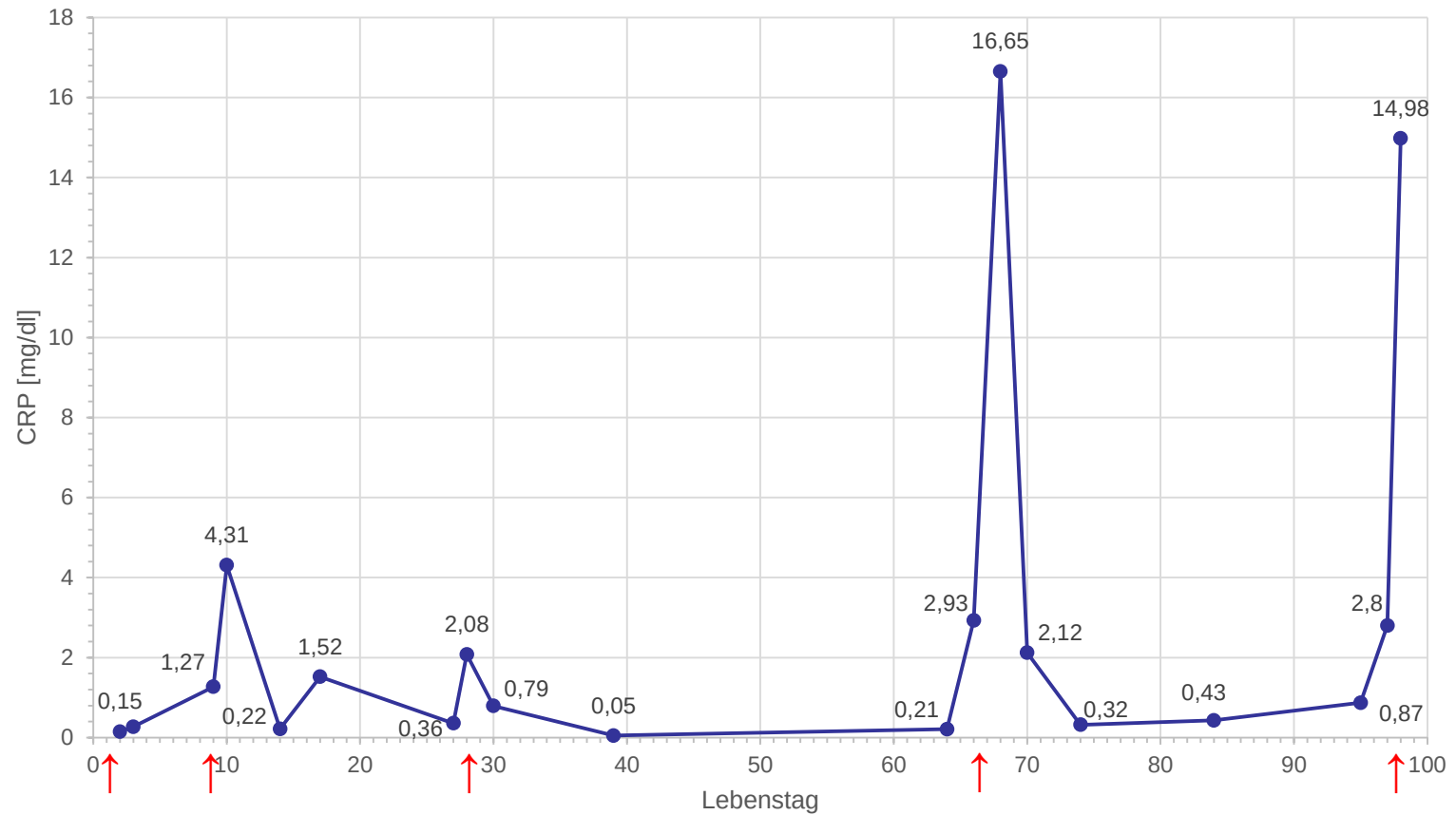
Glücklicherweise:



Problem Infektion

- rezidivierende katecholaminpflichtige Septitiden
 - Risiko Frühgeburt
 - Immunsuppression bei Immunglobulinverlust
- mehrfach antibiotische Therapie
- Therapie mit IVIG alle 3-4 Woche

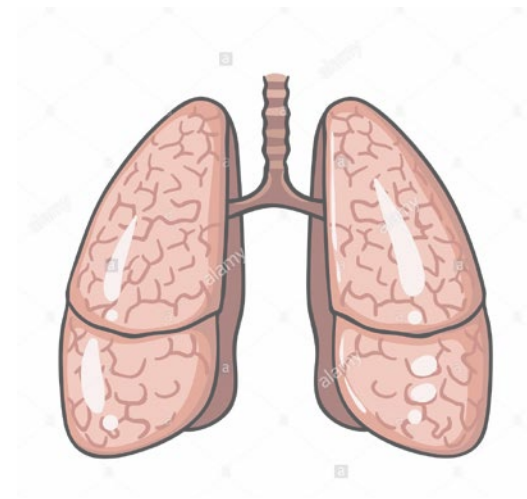
Infektionsverlauf



↑ = Antibiotikabeginn

Problem Respiration

- initial sowie im Rahmen der Septitiden: konventionelle Beatmung
- zwischenzeitlich Atemunterstützung via HFNC-CPAP
- zu keiner Zeit Spontanatmung möglich, zuletzt aufgrund der abdominalen Situation



Problem Neurologie

- IVH II° rechts, III° links mit Mittellinienverlagerung (keine PVL, kein Hydrocephalus)
- zwischenzeitlich V.a. cerebrale Krampfanfälle



Problem Psychosoziale Situation

- Familie stammt aus Afghanistan (Sprachbarriere, kultureller Hintergrund)
- viele Gespräch mit Eltern erfolgt (mit Dolmetscher)
- Asyl suchend
- Kostenübernahme ?
- Weitere medizinische Weiterversorgung unklar
- 2 verstorbene Kinder (perinatalnatal bei Fußvorfall / 2 Jahre bei a.e. Gastroenteritis/ Exsikkose)
- 3 gesunde Kinder (4-13 Jahre)

LT 98 – erneute Sepsis

- rasch eskalierende, trotz antibiotische Therapie
- Kreislaufinsuffizienz: katecholaminpflichtig
- progredientes Nierenversagen mit Anurie
- massive Ödembildung / Anasarka
- zunehmende Ateminsuffizienz

Diskussion über weiteren Therapieverlauf

- sicher in terminaler Niereninsuffizienz endende Erkrankung mit Notwendigkeit einer Nierentransplantation (min. Gewicht für NTX ca. 8 kg)
 - progrediente Hepatosplenomegalie unklarer Genese und somit mit unklarem Verlauf
 - Notwendigkeit der kontinuierlichen respiratorischen Unterstützung aufgrund der abdominalen Symptomatik
 - unklare neurologische Prognose bei dystrophem FG mit höhergradiger IVH
- Entscheidung zur Therapiebeendigung gemeinsam mit den Eltern

Exitus letalis am 98. Lebenstag

Leberhistologie post mortem

„neonatale Riesenzellhepatitis mit extrahepatischer Cholestase,
ausgedehnter duktulärer Proliferation und extramedullärer
Blutbildung unklarer Genese“

Schlussfolgerung:

- CNS stellt eine therapeutische Herausforderung dar
- Nierenersatztherapie extrem schwierig durchzuführen bei extremen Frühgeborenen
- Prognose insgesamt schlecht (hohe Mortalitätsrate)
- Erhöhtes AFP im Fruchtwasser ohne Hinweis auf Neuralrohrdefekt kann auf das Vorliegen eines CNS hindeuten
- Die Genese der Leberinsuffizienz unseres Patienten bleibt unklar und ist nicht in primärem Zusammenhang mit dem CNS zu sehen

Vielen Dank!



Quellen

- Jalanko, Congenital nephrotic syndrom; *Pediatr Nephrol* (2009) 24: 2121 – 2128
- Bérody et al., Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrom; *Nephrol Dial Transplant* (2018) 1 – 10
- <https://www.uptodate.com/contents/congenital-and-infantile-nephrotic-syndrome>
- Lentze, *Monatszeitschrift Kinderheilkunde* März 2009, Band 157, pp 218–225
- Tze Yee Diane Mok et al.; Renal replacement therapy in the neonatal intensive care unit; *Pediatrics and Neonatology* 2018
- Ustyol et al., 2016, The use of acute peritoneal dialysis in critically ill newborns; *Med Sci Monit.* 2016; 22: 1421–1426
- Dufek et. al. Infants with congenital nephrotic syndrome have comparable outcomes to infants with other renal diseases (10/2018, *Paeditric nephrology*)