

Nephrologie 2022 · 17:393–398  
<https://doi.org/10.1007/s11560-022-00611-9>  
 Angenommen: 6. Oktober 2022  
 Online publiziert: 10. November 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2022

**Redaktion**

Kerstin Amann, Erlangen  
 Gunter Wolf, Jena



# COVID-19 und Niere

## Eine Nachbetrachtung

Maria de las Mercedes Noriega<sup>1</sup> · Faeq Husain-Syed<sup>2</sup> · Thorsten Wiech<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sektion Nephropathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup> Innere Medizin und Poliklinik II, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland

### In diesem Beitrag

- Akute Nierenschädigung: akute tubuläre Schädigung und glomeruläre Erkrankungen
- Elektronenmikroskopie und SARS-CoV-2
- Komplementaktivierung und NET-Bildung bei COVID-19
- Autopsien

### Zusammenfassung

Bei COVID-19 („coronavirus disease 2019“)–Patienten ist die akute tubuläre Schädigung die häufigste dokumentierte Nierenerkrankung. Ihre Ursache wird nach dem heutigen Stand als multifaktoriell angenommen. Weitere beobachtete Nierenerkrankungen bei nicht schwer kranken COVID-19-Patienten sind thrombotische Mikroangiopathie, nekrotisierende Glomerulonephritis, primäre Podozytopathien und interstitielle Nephritis. Auch nach einer SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“)–Impfung wurden nekrotisierende Glomerulonephritiden und weitere Nierenerkrankungen beobachtet. Es ist empfehlenswert, bei COVID-19-Patienten mit Kreatininerhöhung, Proteinurie und/oder Hämaturie eine Nierenbiopsie durchzuführen, um eine Vielzahl anderer Nierenerkrankungen auszuschließen. Beide Erkrankungen (während einer SARS-CoV-2-Infektion und nach Impfung) haben wahrscheinlich gemeinsame Merkmale, die als „Auslöser“ fungieren, wenn der Patient für eine Nierenerkrankung präkonditioniert ist. Zur Pathogenese könnten die Aktivierung des Komplementsystems und die Bildung von extrazellulären Neutrophilenfallen („neutrophil extracellular traps“, NET) eine Rolle spielen. Wie der erste Bericht über deutschlandweit durchgeführte Autopsien bei COVID-19-Patienten zeigte, spielt die Obduktion eine zentrale Rolle, um diese (relativ) neue Krankheit besser zu verstehen.

### Schlüsselwörter

SARS-CoV-2 · Nierenbiopsie · Akute tubuläre Schädigung · Nekrotisierende Glomerulonephritis · Autopsie

Im ersten Bericht zu diesem Thema (online erschienen im Dezember 2020/ Erstaussage Januar 2021; [1]) berichteten wir über die Symptome und Zeichen einer Nierenbeteiligung und über Befunde in Nierenbiopsien, die bis zu diesem Zeitpunkt beschrieben waren. Im aktuellen Report konzentrieren wir uns auf die häufigsten und relevantesten nephropathologischen Befunde im Zusammenhang mit COVID-19 („coronavirus disease 2019“) sowie auf Aspekte, die zur Pathogenese der SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“)–Infektion beitragen können.

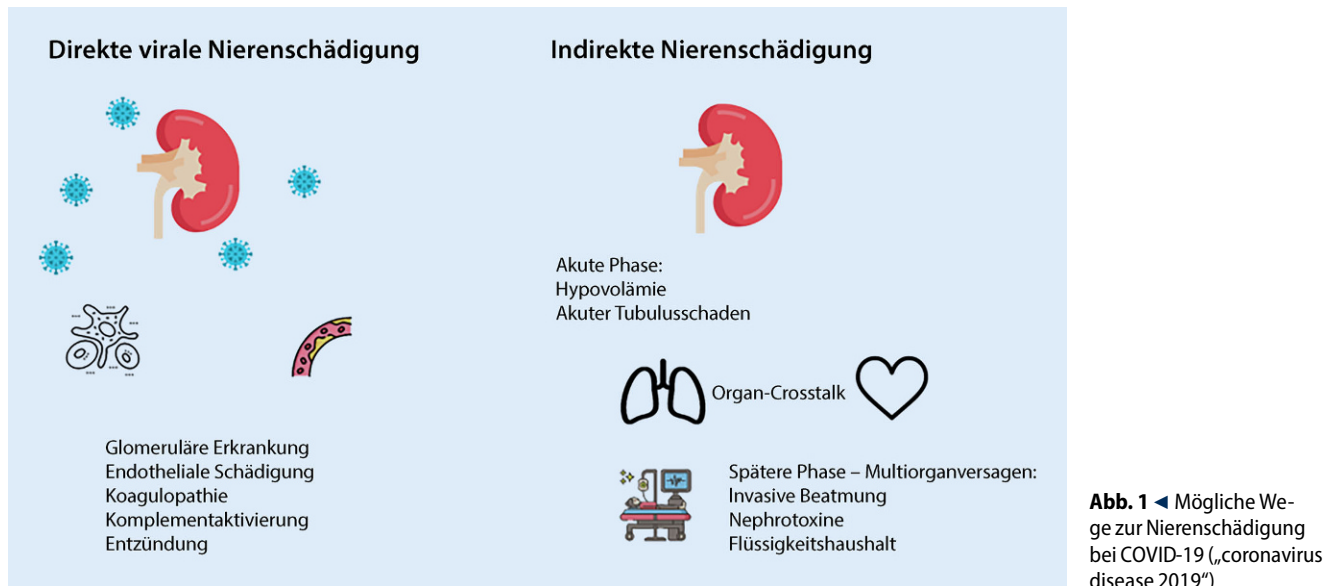
### Akute Nierenschädigung: akute tubuläre Schädigung und glomeruläre Erkrankungen

Nierenbiopsie- und Autopsiestudien deuten auf eine akute tubuläre Schädigung als am häufigsten anzutreffende Pathologie im Nierengewebe von COVID-19-Patienten hin [Su]. Dieses Muster ist gekennzeichnet durch eine Dilatation der tubulären Lumina, eine Abflachung des Tubulusepithels, einen Verlust der Bürstensäume in den proximalen Tubuli und ein interstitielles Ödem (Abb. 2a).

Nach heutigem Stand wird die Ätiologie der akuten Nierenschädigung im Zusammenhang mit COVID-19 als multifaktoriell



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



angenommen, wobei es umstritten ist, ob eine direkte virale Beteiligung der Niere eine bedeutende Rolle spielt (**Abb. 1**; [2, 3]). In einer Studie mit 49 hospitalisierten Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion wurde ein Fanconi-Syndrom festgestellt. Diese Patienten wurden nach einem Durchschnitt von 7 Tagen (3 bis 9 Tage) nach Beginn der Symptome hauptsächlich mit Fieber (80 %), Dyspnoe (71 %) und Husten (59 %) aufgenommen. Dabei war eine medikamentöse Behandlung mit RAAS(Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Hemmern bei 40 % der Patienten angegeben [4]. Unabhängig davon, ob eine virale Beteiligung der Niere dazu beiträgt, ist eine initiale akute Nierenschädigung bei Einweisung bei einem Großteil der Patienten auf einen Volumenmangel zurückzuführen, der mit Hyperpyrexie und gastrointestinaler Beteiligung oder mit schweren systemischen Manifestationen verbunden ist. Im stationären Verlauf kommen andere Faktoren hinzu, wie der Einsatz einer invasiven Beatmung und potenziell nephrotoxischer Medikamente, was bei kritisch kranken Patienten zu einem Multiorgansystemversagen führen kann.

Bis November 2020 waren die 3 häufigsten Nierenbiopsiebefunde im Zusammenhang mit COVID-19, in der amerikanischen Literatur der akute Tubulusschaden (ATS), die kollabierende Glomerulopathie (assoziiert mit Hochrisikovarianten des

*APOL1*[Apolipoprotein L1]-Gens) und die thrombotische Mikroangiopathie (TMA).

Im Hamburger Nierenregister war der ATS auch die häufigste Nierenerkrankung bei nicht schwer kranken COVID-19-Patienten, gefolgt von TMA, nekrotisierender Glomerulonephritis (GN), primären Podozytopathien und interstitieller Nephritis (**Abb. 2a–i**); 1 der ATS-Fälle zeigte Myoglobinzylinder (**Abb. 2i**). Alle Biopsien mit glomerulärer Erkrankung einschließlich der TMA-Fälle zeigten einen ATS unterschiedlichen Ausmaßes (**Abb. 2g**). In 50 % der Fälle betrug der durchschnittliche ATS 70–80 % in der gesamten Biopsie. Bei 50 % der COVID-19-Patienten war eine Vorerkrankung wie Diabetes mellitus und/oder arterieller Hypertonus bekannt. Nierenbiopsien dieser Patienten zeigten neben einem ATS auch chronische glomeruläre Schäden und im Durchschnitt zu 40 % Tubulosaatrophy und interstitielle Fibrose.

Eine der größten Studien zu Nierenbiopsien bei COVID-19-Patienten – eine multizentrische Studie mit Patienten überwiegend aus den Vereinigten Staaten und in geringerem Maße aus Australien – sammelte insgesamt 248 Nierenbiopsien und zeigte, dass die kollabierende Glomerulopathie (25,8 %) die häufigste Diagnose in der nativen Niere war, die in 91,7 % der Fälle mit Hochrisiko-*APOL1*-Genotypen assoziiert war. Andere von ihnen beobachtete GN waren Podozytopathie (7,5 %), extrakapilläre pauciimmune GN (4,6 %), mem-

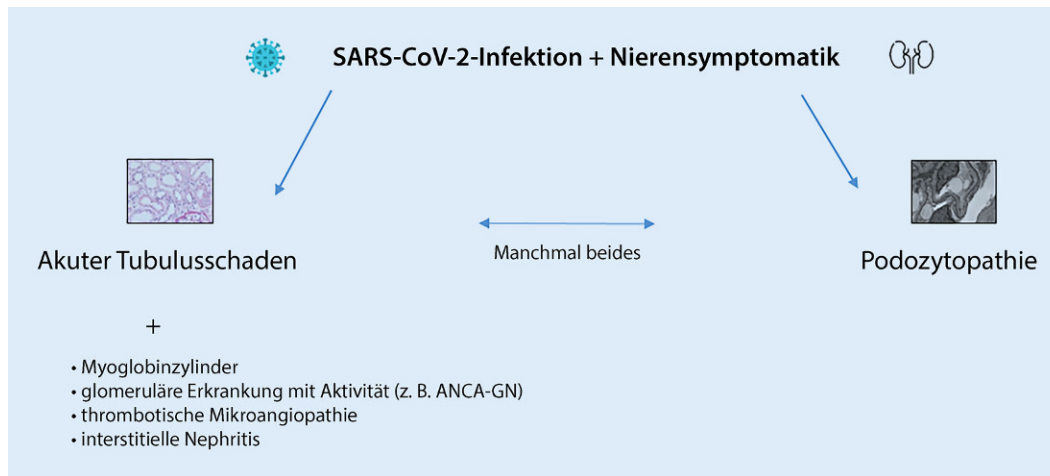
branöse GN (4,6 %) und Immunglobulin-A(IgA)-Nephritis (3 %) [5]. Die in Deutschland viel geringere Fallzahl an COVID-19-assoziierten kollabierenden Glomerulopathien ist sicher auf ethnische Unterschiede, also auf die viel geringere Zahl an in Deutschland lebenden Menschen afrikanischer Herkunft mit *APOL1*-Risikokonstellation, zurückzuführen.

Im Dezember 2020 sind in Deutschland einige der SARS-CoV-2-Impfstoffe zugelassen worden, sodass in den ersten Monaten des Jahres 2021 Nierenbiopsien von Patienten mit Kreatininerhöhung und/oder Proteinurie im Zusammenhang mit der Impfung durchgeführt wurden. Die meisten Fälle erhielten ein mRNA-basiertes Impfschema. Interessanterweise war hierbei die nekrotisierende GN eine häufige Nierenerkrankung bei diesen Patienten, gefolgt von primären Podozytopathien und anderen GN-Typen (IgA-Nephropathie und immunkomplexassoziierte Formen), ATS, interstitieller Nephritis und Myelom-Cast-Nephropathie (nach Erhalt eines Vektorimpfstoffs; **Abb. 2j**).

Die pathophysiologischen Mechanismen einer Nierenerkrankung nach Impfung und während COVID-19 sind unklar. Beide Erkrankungen haben wahrscheinlich gemeinsame Merkmale wie eine unspezifische Aktivierung verschiedener immunologischer Signalwege, die insbesondere dann als „Auslöser“ fungieren, wenn der Patient für eine Nierenerkrankung präkonditioniert ist.







**Abb. 3** ◀ Schematische Darstellung der histopathologischen renalen Befunde bei SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“)-Infektion (ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, GN Glomerulonephritis)

sorgfältig durchgeführt werden, um Fallstricke durch Artefakte im Gewebe zu vermeiden, die virale Partikel imitieren. Bei keinem der Patienten im Hamburger Nierenregister konnten bisher SARS-CoV-2-Viruspartikel in der EM sicher nachgewiesen werden.

### Komplementaktivierung und NET-Bildung bei COVID-19

In einer früheren Studie aus dem Jahr 2018 zeigten mit SARS-CoV-2 infizierte C3-defiziente Mäuse – trotz gleicher Viruslast in der Lunge – eine geringere respiratorische Dysfunktion. Dies war mit einer verringerten Lungeninfiltration von Neutrophilen und Monozyten sowie mit niedrigeren Zytokin- und Chemokinspiegeln verbunden, sowohl in den Lungen als auch im Serum [8]. Die Hyperaktivierung des Komplement- und des Gerinnungssystems wird als Teil des klinischen Syndroms von COVID-19 nicht nur systemisch, sondern auch auf zellulärer Ebene anerkannt, da alveoläre Epithelzellen im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion eine virusinduzierte Expression von Komplementgenen als häufigen biologischen Weg zeigen [9]. In der Nephropathologie ist die Standardimmunhistochemie relevant, um die Ablagerung von Komplementkomponenten in den verschiedenen Nierenkompartimenten zu bestimmen. Pfister et al. [10] beschrieben die renalen Befunde zur Komplementablagerung in der Niere bei COVID-19-Patienten. Sie haben beobachtet, dass der alternative Weg für die Aktivierung des tubulären Komplements entscheidend ist.

Die Analyse mithilfe von PLA („proximity ligation assays“) ist eine neuartige Methode zur Untersuchung von In-situ-Wechselwirkungen. Wenn 2 Proteine an einem bestimmten Prozess beteiligt sind, kann dies immunhistochemisch mittels PLA nachgewiesen werden. Die Komplementaktivierung bei glomerulären Erkrankungen wurde unter Verwendung von PLA in einer Studie von Person et al. [11] beschrieben. Die Anwendung dieser Methode an Nierenbiopsien von Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung und nach einer SARS-CoV-2-Impfung könnte möglicherweise eine lokale Komplementaktivierung zeigen.

Die Bildung von extrazellulären Neutrophilenfallen („neutrophil extracellular traps“, NET) könnte in schweren Fällen einer SARS-CoV-2-Infektion eine wichtige Rolle spielen, insbesondere bei thromboembolischen Effekten. Es wurde vermutet, dass eine Organdysfunktion bei schwerer COVID-19-Erkrankung mit einer übermäßigen NET-Bildung und Gefäßschäden einhergeht [12]. In einer im Januar 2022 veröffentlichten Studie bestätigten de Buhr et al. [13] einen erhöhten Spiegel von NET-Markern im Plasma von COVID-19-Patienten, mit einem höheren Niveau bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten. Gleichzeitig war bei COVID-19-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte DNase-Aktivität nachweisbar.

### Autopsien

Viele Fallserien zu Autopsiebefunden bei COVID-19-Patienten wurden in den Jah-

ren 2020 und 2021 publiziert [14, 15]. Im ersten Bericht zu COVID-19 und Niere in dieser Zeitschrift [1] haben die Autoren die Bedeutung des damals neu gegründeten deutschen Autopsieregister DeRegCOVID erwähnt. Das Register spielt eine entscheidende Rolle beim Verständnis von COVID-19. Kürzlich erschien der erste Bericht über deutschlandweit durchgeführte Autopsien in *The Lancet* [16]. In den 1095 Aufzeichnungen betrug das Verhältnis von Männern zu Frauen 8:1, mit Spitzenwerten bei 65 bis 69 und 80 bis 84 Jahren bei Männern und über 85 Jahren bei Frauen. Die Analyse der Reihenfolge von Ereignissen, die direkt zum Tod führten, ergab in 86 % der Autopsiefälle COVID-19 als zugrunde liegende Todesursache, während in 14 % COVID-19 eine Begleiterkrankung war. Die häufigste unmittelbare Todesursache war ein diffuses Alveolarschadensyndrom, gefolgt von Multiorganversagen. Das Register unterstützt mehrere wissenschaftliche Projekte, Öffentlichkeitsarbeit und Berichte an die Bundesgesundheitsbehörden, was zu einer gesetzlichen Anpassung des deutschen Infektionsschutzgesetzes führt und die Durchführung von Autopsien während Pandemien erleichtert. Über die große Bedeutung der Durchführung von Autopsien zum Verständnis einer (neuen) Krankheit wurde 1 Monat nach der Veröffentlichung der deutschen Erfahrung in derselben Zeitschrift berichtet [17].

### Fazit für die Praxis

- Wahrscheinlich haben Nierenkrankheiten nach Impfung und während einer COVID-

Hier steht eine Anzeige.





19 („coronavirus disease 2019“)-Erkrankung gemeinsame Merkmale wie eine unspezifische Aktivierung verschiedener immunologischer Signalwege, die insbesondere dann als „Auslöser“ fungieren, wenn der Patient für eine Nierenerkrankung präkonditioniert ist.

- Es ist sehr empfehlenswert, bei COVID-19-Patienten mit Kreatininerhöhung, Proteinurie und/oder Hämaturie eine Nierenbiopsie durchzuführen, um eine Vielzahl anderer Nierenerkrankungen auszuschließen.

#### Korrespondenzadresse



#### Maria de las Mercedes Noriega

Sektion Nephropathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52, 20251 Hamburg, Deutschland  
m.noriega@uke.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M.d.l.M. Noriega, F. Husain-Syed und T. Wiech geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

#### Literatur

- Amann A et al (2021) COVID-19 und Nierenbefall. *Nephrologie* 16:14–19. <https://doi.org/10.1007/s11560-020-00469-9>
- Su H et al (2020) Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 98(1):219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
- Puelles V et al (2020) Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 383(6):590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Werion A et al (2020) SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* 98:1296–1307. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019>
- Caza T et al (2021) A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-

#### COVID-19 and kidneys. A follow-up

In coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients, acute tubular injury is the most frequently documented kidney disease. According to the current knowledge, its cause is assumed to be multifactorial. Other kidney diseases observed in non-severely ill COVID-19 patients are thrombotic microangiopathy, necrotizing glomerulonephritis, primary podocytopathy and interstitial nephritis. Even after a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccination, necrotizing glomerulonephritis and other kidney diseases were observed. It is recommended that a renal biopsy be performed in COVID-19 patients with elevated creatinine, proteinuria, and/or hematuria to rule out a variety of other renal disorders. Both diseases (during a SARS-CoV-2 infection and after vaccination) probably share common features that act as triggers when the patient is preconditioned for a renal disease. The activation of the complement system and the formation of neutrophil extracellular traps (NET) could play a role in the pathogenesis. As the first report on autopsies carried out on COVID-19 patients throughout Germany showed, the autopsy plays a central role for a better understanding of this (relatively) new disease.

#### Keywords

SARS-CoV-2 · Kidney biopsy · Acute tubular injury · Necrotizing glomerulonephritis · Autopsy

- Kidney Int 100:1303–1315. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.015>
- Havaki S et al (2022) Identification of coronavirus particles by electron microscopy: a complementary tool for deciphering COVID-19. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00754-2022>
- Amann A et al (2021) COVID-19 effects on the kidney. *Pathologe* 42(Suppl 1):S76–S80. <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00900-x>
- Gralinski LE et al (2018) Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome Coronavirus pathogenesis. *mBio* 9(5):e1753. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>
- Yab B et al (2021) SARS-CoV-2 drives JAK1/2-dependent local complement hyperactivation. *Sci Immunol* 6:eabg833. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg0833>
- Pfister F et al (2020) Complement activation in kidneys of patients with COVID-19. *Front Immunol* 11(2020):594849. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594849>
- Person F et al (2020) In situ visualization of C3/C5 Convertases to differentiate complement activation. *Kidney Int Rep*. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.009>
- Leppkes M et al (2020) Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *BioMedicine* 58:102925. <https://doi.org/10.1016/j.jebiom.2020.102925>
- de Buhr N et al (2022) Impaired degradation of neutrophil extracellular traps: a possible severity factor of elderly Male COVID-19 patients. *J Innate Immun*. <https://doi.org/10.1159/000521594>
- Greuel S et al (2021) COVID-19: Autopsy findings in six patients between 26 and 46 years of age. *Int J Infect Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.069>
- Menter T et al (2020) Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 77(2):198–209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- von Stillfried S et al (2022) First report from the German COVID-19 autopsy registry Autopsy registry. *Lancet Reg Health Eur*. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100330>
- Pomara C et al (2022) Autopsies in COVID-related deaths: The need for following the model of German COVID-19 autopsy registry. *Lancet Reg Health* 17:100392. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100392>