

**R. Schorn<sup>1,2</sup> · B.B. Beck<sup>3</sup> · C.D. Cohen<sup>1</sup> · R.P. Wüthrich<sup>1</sup> · N. Mohebbi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>2</sup> Abteilung Nephrologie, Spital Zollikerberg

<sup>3</sup> Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinik Köln

# Rezidivierende Urolithiasis mit progredienter Niereninsuffizienz

## Kasuistik

### Anamnese

Ein 30-jähriger Patient litt seit dem 18. Lebensjahr an Urolithiasis mit rezidivierenden Nierenstauungen, die multiple Eingriffe inklusive 10 extrakorporale Stoßwellenlithotripsien (ESWL) zur Folge hatten. Mehrere Steinanalysen dokumentierten Kalziumoxalatmonohydrat- bzw. -dihydratsteine. Eine Urinanalyse vor 5 Jahren wies eine Hyperoxalurie (1,04 mmol/Tag) bei normaler Nierenfunktion nach, die vorerst als sekundäre, absorptive Hyperoxalurie interpretiert wurde. Therapeutische Interventionen und Kontrollen nahm der Patient nur unregelmäßig wahr. Die Nierenfunktion verschlechterte sich kontinuierlich, wobei jeweils akute Verschlechterungen im Rahmen der ESWL-Therapien auffällig waren. Ein Computertomogramm vor einem Jahr zeigte neben der Urolithiasis osteosklerotische Läsionen im Beckenskelett und an beiden Femurköpfen. Die Familienanamnese war unauffällig.

### Klinischer Befund

Guter Allgemein- und Ernährungszustand. Blutdruck 156/89 mmHg, Puls 93/min. Cor, Pulmo, Neurologie und Haut unauffällig. Nierenlager beidseits klopf-dolent.

## Diagnostik

**Labor.** Natrium 142 mmol/l, Kalium 3,7 mmol/l, Kalzium 2,27 mmol/l, Phosphat 1,15 mmol/l, Bikarbonat 21 mmol/l, Harnstoff 13 mmol/l, Kreatinin 371 µmol/l, Harnsäure 550 µmol/l, 25-Hydroxy-Vitamin-D 10,48 nmol/l, Parathormon 7,0 pmol/l, TSH basal 5,80 mU/l.

**Urin.** pH 5,5, Erythrozyten ++, Kalziumoxalatkristalle (■ Abb. 1).

**Nierensonographie.** Beidseits leicht verkleinerte Nieren mit hyperechogenem Parenchym. Nephrokalzinose. Gestautes Nierenbeckenkelchsystem rechts > links. Multiple kleine Konkrementen mit Echoschatten beidseits (■ Abb. 2).

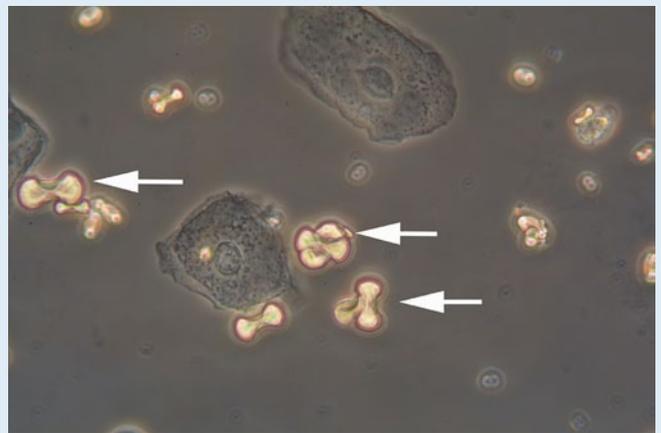
**EKG, Echokardiographie, ophthalmologisches Konsil.** Unauffällig.

**Osteodensitometrie.** Normale Knochendichte im Hüftbereich, osteoporotische Veränderungen im LWS-Bereich. Bei rasch fortschreitendem Nierenversagen wurde die frühere Diagnose überprüft.

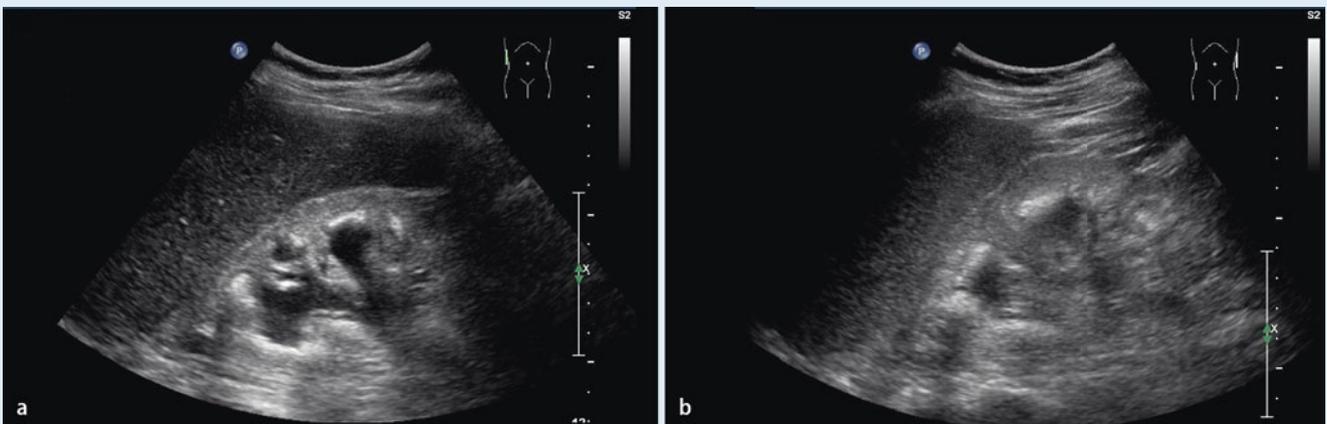
### Hier kann auch Ihr Fall dargestellt werden!

Wenn Sie eine interessante Falldarstellung haben, schicken Sie bitte Ihren Vorschlag mit Beschreibung und Bildmaterial an:

**Prof. Dr. G. Wolf**  
Klinik für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07740 Jena  
gunter.wolf@med.uni-jena.de



**Abb. 1** ▶ Urinsediment mit Kalziumoxalatkristallen. (Vergr. 400:1)



**Abb. 2** ▲ Beidseits (**a** rechts, **b** links) leicht verkleinerte Nieren mit hyperechogenem Parenchym, Nephrokalzinose. Gestautes Nierenbeckenkelchsystem rechts > links. Multiple kleine Konkremente mit Echoschatten beidseits

**Ihre Diagnose?** ▶

## ► Diagnose: Primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)

### Molekulargenetische Diagnostik

Homozygote Mutation im Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase-(AGXT-)Gen (c.508G>A).

### Therapie

Bei progredienter Niereninsuffizienz wurde eine Hämodiafiltrationsbehandlung (5-mal 3 h pro Woche) begonnen, die zu einer Reduktion des Serumoxalats während der Dialysebehandlung (225→47,3  $\mu\text{mol/l}$ ; Normwert <10  $\mu\text{mol/l}$ ) führte. Des Weiteren wurde bei potenziell pyridoxinsensiblem Genotyp eine Therapie mit Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>, 5 mg/kgKG) eingeleitet, wobei aufgrund fehlender Therapieadhärenz der Effekt der Behandlung nicht überprüft werden konnte. Zurzeit wird der Patient für eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation vorbereitet.

### Pathophysiologie

Die PH1 wird autosomal-rezessiv vererbt (Inzidenz 0,1–0,2 pro 100.000; Prävalenz 0,8–2,9/100.000) [1]. Bedingt durch die verminderte bzw. fehlende AGXT-Aktivität ist der Glyoxylatabbau in der Leber vollständig oder partiell gestört, sodass Glykolat und Oxalat akkumulieren. Das kodierende Gen ist auf dem Chromosom 2q37.3 lokalisiert; über 150 verschiedene Mutationen sind beschrieben. Bei der PH2 liegt ein Defekt der Glyoxylat- und Hydroxypyruvat-Reduktase vor. Der Oxalatanfall per se und das Fehlen der unspezifischen Inhibitoren Zitrat, Magnesium und Pyrophosphat führen zur Übersättigung des Urins mit Kalziumoxalat und somit zur Kristallpräzipitation. Die verminderte Oxalatclearance bei Abnahme der Nierenfunktion führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und zur systemischen Oxalose.

### Klinik

Die Erkrankung weist einen Altersgipfel im Kindes- und Erwachsenenalter auf. Die infantile Form ist charakterisiert durch eine rasch progrediente Niereninsuffizienz bei ausgeprägter systemischer Oxalose. Eine Urolithiasis liegt selten vor. Ältere Kinder zeigen einen leichteren Verlauf. Bei der Erwachsenenform stehen eine Nephrokalzinose, rezidivierende Urolithiasis und Harnwegsinfekte im Vordergrund. Bei oligosymptomatischem Verlauf oder später Erstmanifestation wird die Diagnose in ca. 30% der Fälle erst zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr oder gar nach isolierter Nierentransplantation gestellt [1]. Bei der PH1 kommt es zur systemischen Oxalatablagerung in zahlreichen Organen. Knochenablagerungen führen zu Schmerzen und Frakturen; radiologisch sind Demineralisationen sowie subperiostale und kortikale Defekte auffällig. Ablagerungen im Herzmuskel sind mit Rhythmusstörungen (AV-Blockierung), in den Gefäßen mit Durchblutungsstörungen, an der Retina mit dem sog. Salz-Pfeffer-Fundus, der Schilddrüse mit einer Hypothyreose und im Knochenmark mit einer therapierefraktären Anämie verbunden.

### Diagnostik/Differenzialdiagnose

Die Quantifizierung der Hyperoxalurie stellt den initialen Schritt dar (Normwert <0,45 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/Tag). Die primäre Hyperoxalurie zeigt eine Oxalurie mit >0,8–1,0 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/Tag, wobei diese bei der PH1 höher ist als bei der PH2 [2]. Davon abzugrenzen sind die sekundären Hyperoxalurien mit einer Oxalurie <0,8–1,0 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/Tag. Bei einer Nierenfunktionseinschränkung ist die Oxalurie nur eingeschränkt beurteilbar, ebenso kann eine aktive Steinbildung zum Untersuchungszeitpunkt zu falsch-niedrigen Werten führen. Glykolat und L-Glyzerat sollten bestimmt werden, da Glykolat charakteristischerweise in zwei Drittel der Fälle bei PH1 und L-Glyzerat zumeist

Nephrologe 2010 · 6:270–273  
DOI 10.1007/s11560-010-0470-x  
© Springer-Verlag 2010

R. Schorn · B.B. Beck · C.D. Cohen ·  
R.P. Wüthrich · N. Mohebbi

### Rezidivierende Urolithiasis mit progredienter Niereninsuffizienz

#### Zusammenfassung

Bei einem 30-jährigen Patienten bestand bei rezidivierender Urolithiasis und progredienter Niereninsuffizienz die initiale Diagnose einer sekundären Hyperoxalurie. Die vertiefte Anamnese sowie neue klinische Aspekte ließen dann eine primäre Hyperoxalurie (PH) vermuten, die molekulargenetisch als PH1 bestätigt werden konnte. Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Optionen der PH werden diskutiert.

#### Schlüsselwörter

Nephrokalzinose · Oxalat · Hyperoxalurie, primäre · Urolithiasis · Oxalose, systemische

### Recurrent urolithiasis with progressive renal insufficiency

#### Abstract

We present a 30-year-old male patient with recurrent urolithiasis, progressive renal failure and a history of hyperoxaluria initially defined as secondary hyperoxaluria. A more detailed medical history and new clinical data raised suspicion of primary hyperoxaluria (PH) that was subsequently confirmed as PH1 by genetic analysis. Pathogenesis, clinical course, and therapeutic options in PH are discussed.

#### Keywords

Nephrocalcinosis · Oxalate · Hyperoxaluria, primary · Urolithiasis · Oxalosis, systemic

bei PH<sub>2</sub> erhöht ist. Messungen der Plasmaoxalat Spiegel dienen der Diagnose und dem Therapiemonitoring. Patienten mit PH weisen bei terminaler Niereninsuffizienz höhere Plasmaoxalat Spiegel auf als Patienten ohne PH [1]. Als Goldstandard zur Diagnosesicherung galt lange die Leberbiopsie, die aktuell zunehmend durch die Mutationsanalyse abgelöst wird (vergleichbare diagnostische Genauigkeit).

## Therapie

Eine Trinkmenge von 2,5–3 l pro Tag ist essenziell. Ausgeprägte Volumenverluste erfordern eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Die strikte Oxalatrestriktion ist von limitiertem Nutzen; extreme Oxalat- und Kalziumrestriktion (sekundäre Hyperoxalurie) sind zu meiden. Die Urinalkalisierung reduziert die Oxalatübersättigung (z. B. Kaliumzitat 0,1–0,15 g/kgKG 3- bis 4-mal täglich) [3]. Magnesium hat einen protektiven Effekt auf die Kristallbildung. Pyridoxin kann als essenzielles Koenzym der AGXT die Hyperoxalurie in ca. 30% der Fälle partiell bis vollständig senken (sog. Pyridoxinsensitivität [2]). Beginnend mit einer Initialdosis von 5 mg/kgKG beträgt die empfohlene Dosis 10–20 mg/kgKG über mindestens 3 bis 6 Monate [1, 2]. Repetitive ESWL-Behandlungen verschlechtern die Nierenfunktion. Es gibt Hinweise auf den Nutzen einer Therapie mit oxalatdegradierenden Bakterien (Oxalobacter formigenes) bei PH<sub>1</sub> [4]. Bei terminalem Nierenversagen wird die tägliche Highflux-Hämodialyse ggf. in Kombination mit nächtlicher Peritonealdialyse empfohlen, um einen Plasmaoxalatzielwert von <100 µmol/l zu erreichen [1]. Die genannten Verfahren können jedoch keine vollständige Oxalatclearance leisten. Die kombinierte Leber- und Nierentransplantation ist letztlich die Therapie der Wahl. Eine isolierte Nierentransplantation ist nur bei kompletter Pyridoxinsensitivität sinnvoll. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patient und Organe liegt gemäß Angaben des europäischen Registers bei 80 bzw. 71% [5]. Als Risikofaktoren für ein Nierenallograftversagen durch Rezidiv gelten junges Alter (<5 Jahre) und eine Dialyseabhängigkeit von >2 Jahren [5]. Nach erfolgter Transplantation sind ausreichende

Flüssigkeitszufuhr sowie Gabe von Kristallinhibitoren essenziell [1]. Im Einzelfall ist eine passagere Fortführung der Hämodialyse über den Transplantationszeitpunkt hinaus zur Verminderung des Oxalatpools indiziert. Bei der PH<sub>2</sub> ist der Nutzen einer Lebertransplantation ungeklärt, sodass hier nur eine isolierte Nierentransplantation durchgeführt wird [1].

## Fazit für die Praxis

**Die PH<sub>1</sub> ist ein seltenes, aber aufgrund der möglichen Manifestation im Erwachsenenalter (v. a. rezidivierende Urolithiasis) für den Nephrologen relevantes Krankheitsbild. Eine frühzeitige Diagnose kann die Progression zur terminalen Niereninsuffizienz vermeiden. Die kurative Therapie der PH<sub>1</sub> beinhaltet die Pyridoxingabe sowie die kombinierte Leber- und Nierentransplantation. Bei terminaler Niereninsuffizienz ist eine intensivierete Hämodialyse ggf. kombiniert mit Peritonealdialyse indiziert [1].**

## Korrespondenzadressen

### Dr. R. Schorn



Abteilung Nephrologie,  
Spital Zollikerberg  
Trichtenhauserstr. 20,  
8125 Zollikerberg  
Schweiz  
robert.schorn@  
spitalzollikerberg.ch

### Dr. N. Mohebbi

Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich  
Rämistr. 100, 8091 Zürich, Schweiz  
nilufar.mohebbi@usz.ch

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Hoppe B, Beck B, Milliner DS (2009) The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 75:1264–1271
- Hoppe B, Latta K, Schnakenburg C von, Kemper MJ (2005) Primary hyperoxaluria – the German experience. *Am J Nephrol* 25:276–281
- Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T, Blau N (1995) Efficacy of oral citrate administration in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 10:14–16
- Hoppe B, Beck B, Gatter N et al (2006) Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 70:1305–1311
- Jamieson NV (2005) A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984–2004. *Am J Nephrol* 25:282–289

## Die Zukunft der Medizin ist weiblich



Der Anteil der weiblichen Medizinstudierenden in Deutschland liegt bei über 60%, und auch bei den berufstätigen Ärztinnen und Ärztinnen machen in den Altersgruppen

bei 39 Jahre die Ärztinnen fast die Hälfte aus. Gleichzeitig ist die Zahl der Ärztinnen in Führungspositionen nach wie vor gering, aber auch das ändert sich zurzeit, wie an der stetig steigenden Zahl von weiblichen Habilitanden abgelesen werden kann. Die Zeit ist also reif für das „Führungshandbuch für Ärztinnen“, dem aktuellen Ratgeber von Springer.

Laut Autorinnen ist das erklärte Ziel des Buches, Ärztinnen, die eine Führungsposition als Oberärztin oder Chefärztin anstreben, die geeigneten Hilfsmittel mit auf den Weg zu geben. Dabei sollen sie das Konzept einer „gesunden Führung“ in der Medizin erfolgreich implementieren und gängige Führungsfehler vermeiden. Was heißt aber „gesunde Führung“? Das Führungskonzept der Autorinnen und Coaches Kaczmarczyk und Ley besteht aus den Komponenten Vorbildfunktion, Entfaltung der Potentiale (eigener und der der Mitarbeiter), Bindung, Leistungsbereitschaft, Teamgeist, Kooperation, einer positiven Fehlerkultur sowie Freiheit von Druck und Angst im beruflichen Umfeld. Der Ratgeber soll ermutigen, diese Positionen einzunehmen und zu leben, um so das bestehende System zum Wohle aller zu verbessern. Ein hochaktueller Ansatz – gerade in Zeiten des Ärztemangels und knapper Ressourcen.

Führungshandbuch für Ärztinnen - Gesunde Führung in der Medizin

Ley, Ulrike, Kaczmarczyk, Gabriele

2010, VIII, 219 S. 70 Abb., Geb.

ISBN: 978-3-642-03975-1

39,95 EUR